

Odmerjanje zdravil za zdravljenje Alzheimerjeve in Parkinsonove bolezni

Dosage regimens of drugs used in the treatment of Alzheimer's and Parkinson's disease

Igor Locatelli, Aleš Mrhar

Povzetek: Zdravljenje Alzheimerjeve bolezni (AB) in Parkinsonove bolezni (PB) z zdravili je simptomatsko. Uvajanje terapije s temi zdravili je postopno, kar pomeni, da se terapija prične z najmanjšim odmerkom, ki se ga nato postopoma zvišuje, dokler ni dosežen zadosten klinični učinek. Zdravila prvega izbora za zdravljenje zmerne AB so zaviralci holinesteraz (donepezil, galantamin, rivastigmin), medtem ko je za zdravljenje hude oblike AB indiciran memantin, antagonist NMDA receptorjev. Zdravila prvega izbora za zdravljenje PB so dopaminergiki, od katerih je levodopa najbolj učinkovita. Starejšim bolnikom se prednostno odmerja levodopa, mlajšim bolnikom pa agoniste dopaminskih receptorjev (pramipeksol in ropinirol). Odmerjanje levodope pri napredovani PB je zahtevno, saj se zaradi nadaljnega propada nevronov terapevtsko okno levodope zoži, kar povzroči, da se že pri majhnih nihanjih plazemskih koncentracij levodope pojavijo motorični zapleti. Trenutni način, kako motorične zaplete omiliti, je razvoj novih farmacevtskih oblik, ki omogočajo t.i. kontinuirano dopaminergično stimulacijo.

Gljučne besede: Alzheimerjeva bolezen, Parkinsonova bolezen, individualno odmerjanje zdravil.

Abstract: Pharmacotherapy of Alzheimer's (AD) and Parkinson's disease (PD) is still symptomatic. In the initiation phase of the pharmacotherapy the dose of the majority of these drugs is kept low and it should be gradually increased until the optimal clinical effect is reached. Cholinesterase inhibitors such as donepezil, galantamine, and rivastigmine represent the first class of drugs approved for the treatment of mild to moderate AD, while memantine, a NMDA receptor antagonist, is recommended for the treatment of severe AD. Dopaminergic drugs, amongst which levodopa is the most effective, are the first class drugs approved for the treatment of PD. The treatment with levodopa is recommended for older patients, while the dopamine agonists such as pramipexol and ropinirol are used for younger patients. Progressive neurodegeneration results in narrower therapeutic window of levodopa. Consequently, even minor fluctuations in levodopa plasma concentrations can be related to the occurrence of motor complications. Motor complications can be reduced by using new delivery systems of dopaminergic drugs that can provide continuous dopaminergic stimulation.

Key words: Alzheimer's disease, Parkinson's disease, individual dosage regimen.

1 Odmerjanje zdravil za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni

Upad kognitivnih funkcij (izguba intelektualnih, spominskih ali jezikovnih sposobnosti), ki jim včasih sledijo še vedenjske in osebnostne motnje, označujemo kot dementno stanje (1). Alzheimerjeva bolezen (AB) je progresivno nevrodegenerativno obolenje, za katero so značilni znaki demence, praviloma pa prizadene starejše ljudi. Na biokemičnem nivoju je za AB značilno propadanje predvsem holinergičnih nevronov, kar posledično vodi do primanjkljaja holinergične aktivnosti v osrednjem živčevju (2). Značilen je tudi presežek glutamata v sinaptični špranji in posledična prekomerna stimulacija NMDA (N-metil-D-aspartat) receptorjev, zaradi česar pride do vdora kalcija v celico, kar je eden od vzrokov za propad nevronov (3).

Trenutna farmakoterapija AB je usmerjena v zdravljenje kliničnih znakov demence, predvsem glede izboljšanja kognitivnih funkcij, kar dosežejo z zvečanjem holinergične aktivnosti, in sicer z uporabo zaviralcev holinesteraz (ChE). V registru zdravil RS so navedeni trije: donepezil, galantamin, rivastigmin (4). Vsi imajo približno enako učinkovitost in so učinkovine prvega izbora v začetni oz. blagi do zmerno hudi AB (1). Za zdravljenje hude oblike AD se priporoča uporabo memantina, in sicer kot monoterapija ali pa v kombinaciji z zgoraj navedenimi zaviralci ChE (1). Memantin je antagonist NMDA receptorjev in se uporablja tudi v Sloveniji (4).

Učinkovitost zdravil za zdravljenje AB se v kliničnih raziskavah, ki trajajo vsaj 6 mesecev, potrjuje/spremlja z različnimi ocenjevalnimi lestvicami (5). Najbolj razširjena lestvica za ocenjevanje kognitivnih funkcij je ADAS-cog (*ang.* Alzheimer Disease Assessment scale - cognitive

subscale), ki zajema vrednosti med 0 in 70 (popolna motenost). Sprememba vrednosti ADAS-cog za več kot 4 enote v primerjavi s placebom velja za klinično relevantno izboljšanje blage do zmerno hude AB (6). Poleg ocene kognitivnih funkcij se običajno spremlja tudi zdravnikovo in negovalčevo celostno oceno stanja - CIBIC-plus (*ang.* Clinician's Interview Based Impression of Change) (6).

Uvajanje farmakoterapije AB z galantaminom, rivastigminom in memantinom poteka postopoma. Pri tem se začetni odmerek z nekaj tedenskimi koraki večja do stopnje največjega priporočenega dnevnega odmerka, če se pred tem ne pojavijo neželeni učinki (preglednica 1). V primeru, da bolnik povišanja odmerka na prenese več dobro, se odmeri manjši odmerek ali zamenja terapijo. Namen postopnega odmerjanja s počasnimi koraki je zmanjšati pojav predvsem gastrointestinalnih neželenih učinkov. Galantamin in rivastigmin se hitro absorbirata, kar lahko povzroči neželjeno holinergično stimulacijo že takoj po aplikaciji. Zato se priporoča jemanje teh dveh učinkovin skupaj s hrano, ki upočasni absorpcijo teh učinkovin, kar zmanjša tveganje za pojav neželenih učinkov (7).

S populacijskim pristopom proučevanja farmakokinetičnih (FK) lastnosti učinkovin lahko pojasnimo del interindividualne variabilnosti v farmakokinetičnih parametrih med različnimi skupinami bolnikov, ki se lahko razlikujejo po telesni teži, starosti, ledvični in jetrni funkciji, aktivnosti metabolnih encimov in drugih dejavnikih. V primeru, ko ti dejavniki vplivajo na potek plazemskih koncentracij določene učinkovine v taki meri, da se spremeni tudi klinični učinek ali poveča verjetnost pojava neželenih učinkov, lahko z upoštevanjem takih dejavnikov individualno prilagodimo odmerjanje.

1.1 Odmerjanje galantamina

Na osnovi populacijskega FK modela galantamina so ugotovili, da na plazemski očistek galantamina značilno vplivajo starost, teža, genotip *CYP2D6*, zmanjšano delovanje ledvic (očistek kreatinina), ter stanje zmerne jetrne disfunkcije. Z izjemo jetrne disfunkcije nobeden od naštetih dejavnikov ne vpliva na plazemski očistek galantamina do te mere, da bi bilo potrebno prilagoditi odmerek (10). Pri zmerni jetrni disfunkciji (7-9 točk po Pugh-ovi lestvici) je potrebno prilagoditi začetni

odmerek na 4 mg/dan s postopnim večanjem do največ 16 mg/dan (10). Enkrat dnevna aplikacija galantamina v obliki s podaljšanim sproščanjem je po učinkovitosti in varnosti povsem primerljiva z dvakrat dnevno aplikacijo oblike s hitrim sproščanjem (11).

1.2 Odmerjanje rivastigmina

Rivastigmin se po peroralni aplikaciji zelo dobro in hitro absorbira, obseg absorpcije pa je zaradi obsežnega predsistemskega metabolizma le 36% (12). Zaradi velike hitrosti eliminacije (biološka razpolovna doba je 1h) je nihanje med maksimalnimi (C_{max}) in minimalnimi (C_{min}) plazemskimi koncentracijami rivastigmina znotraj 12-urnega odmernega intervala zelo veliko, kar je lahko razlog za pojav neželenih učinkov že pri majhnih odmerkih. Razvoj novega dostavnega sistema za doseganje manjšega nihanja plazemskih koncentracij rivastigmina je šel v smer nastanka transdermalnega obliža (13). V klinični raziskavi so ugotovili, da je aplikacija 10-cm² transdermalnega obliža, katerega hitrost dostave rivastigmina centralni krvi obtok je 9,5mg/24h, enako učinkovita kot 2-krat dnevna peroralna aplikacija 6mg kapsul rivastigmina. Ob tem pa je bila pojavnost neželenih učinkov pri aplikaciji transdermalnega obliža značilno manjša (14). Perspektiva aplikacije transdermalnih obličev z rivastigminom izvira iz boljšega razmerja med klinično učinkovitostjo in pojavnostjo neželenih učinkov, kar je posledica manjšega nihanja med C_{max} in C_{min} rivastigmina (15).

1.3 Odmerjanje memantina

Velika interindividualna variabilnost v višini plazemskih koncentracij memantina (16-kratne razlike) otežuje terapijo AB z memantinom, saj visoke plazemske koncentracije memantina povezujejo z večjo verjetnostjo za pojav neželenih učinkov (16). S postavitvijo populacijskega FK modela memantina so ugotovili, da telesna teža, sočasno jemanje učinkovin, ki se izločajo z renalno tubularno sekrecijo, ter zmerno zmanjšana ledvična funkcija vplivajo na plazemskih očistek memantina. Zato je priporočljivo uporabiti manjše odmerke pri bolnikih z zmanjšano ledvično funkcijo, z manjšo telesno težo in pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila z učinkovinami, katerih eliminacija poteka s tubularno sekrecijo (16).

Preglednica 1: Odmerjanje učinkovin za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni. Povzeto iz povzetkov temeljnih značilnosti zdravil (8, 9).

Table 1: Dosage of drugs used in the treatment of Alzheimer's disease. Data from the SmPCs (8, 9).

Učinkovina (odmerek zdravila) ^a	Postopno večanje odmerka	Začetni odmerek	Vzdrževalni dnevni odmerek	Odmerni interval
donepezil (5mg)	NE	5mg 1x/dan	5mg ali 10mg	1x/dan - pred spanjem
galantamin (4mg)	DA, na 4 tedne	4mg 2x/dan	16mg ali 24mg	2x/dan - s hrano
galantamin (8mg SR)	DA, na 4 tedne	8mg 1x/dan	16mg ali 24mg	1x/dan
rivastigmin (1,5mg)	DA, na 2 tedna	1,5mg 2x/dan	6-12mg	2x/dan - s hrano
memantin (10mg)	DA, na 1 teden	5mg 1x/dan	10-20mg	2x/dan

SR; oblika s podaljšanim sproščanjem.

^anaveden je le najmanjši odmerek zdravila.

2 Odmerjanje zdravil za zdravljenje Parkinsonove bolezni

Parkinsonova bolezen (PB) je kronična, napredujoča možganska bolezen, za katero so značilni štiri tipični klinični znaki: motnje telesne drža, siromašnost gibov, tresenje v mirovanju in otrdelost. Osnovna nevrokemična motnja je primanjkljaj dopamina v striatumu, ki nastane zaradi degeneracije dopaminskih nigrostriatnih nevronov. Ob tem lahko pride tudi do sprememb v drugih neurotransmiterskih sistemih,

npr. povečano sproščanje acetilholina iz holinergičnih nevronov (17). Trenutno še ni učinkovin, za katere bi se v kliničnih raziskavah dokazalo, da imajo nevroprotektiven učinek (18). Glavni cilj trenutne farmakoterapije PB je ublažitev bolj ali manj motečih kliničnih znakov te bolezni (simptomatsko zdravljenje), kar je mogoče doseči z nadomeščanjem dopaminskega primanjkljaja oziroma z vzpostavljanjem ravnovesja med dopaminergičnim in drugimi neurotransmiterskimi sistemi v striatumu. Za zdravljenje PB je uveljavljenih več različnih zdravil.

Preglednica 2: Odmerjanje učinkovin za zdravljenje Parkinsonove bolezni. Povzeto iz povzetkov temeljnih značilnosti zdravil (8, 9).
Table 2: Dosage of drugs used in the treatment of Parkinson's disease. Data from the SmPCs (8, 9).

Učinkovina (odmerek zdravila) ^a	Prilaganje odmerka	Začetni odmerek	Vzdrževalni dnevni odmerek	Odmerni interval
biperiden (2mg)	DA	1mg 2x/dan	3-16mg	2x-4x/dan
biperiden (5mg/mL)	DA	10-20mg i.m./i.v.	/	/
levodopa/benserazid (100mg/25mg)	DA	50mg ^b 3x-4x/dan	300-800mg ^b	3x-6x/dan
levodopa/benserazid (100mg/25mg SR)	DA	enako kot zgoraj ^c	povečati odmerek in odmerni interval ^c	
levodopa/karbidopa (100mg/25mg)	DA	100mg ^b 3x/dan	300-800mg ^b	3x/dan
levodopa/karbidopa (250mg/25mg)	DA	125mg ^b 1x-2x/dan	750-2000mg ^b	2x-3x/dan
levodopa/karbidopa (200mg/50mg SR)	DA	100mg ^b 2x/dan	300-1000mg ^b	2x-3x/dan
levodopa/karbidopa gel (20mg/mL&5mg/mL)	DA	zjutraj: 100-300mg ^b čez dan: 20-200mg/h ^b	420-3500mg ^b	programirano i.d. odmerjanje
levodopa/karbidopa/entakapon (50mg/12,5mg/200mg)	DA	enako kot odmerjanje kombinacije posameznih učinkovin		
entakapon (200mg)	DA ^b	↓ odmerek levodope	do 2000mg	z levodopo
tolkapon (100mg)	DA ^b	↓ odmerek levodope	do 600mg	3x/dan
razagilin (1mg)	NE	1mg 1x/dan	/	/
selegilin (5mg)	NE	5mg 1x-2x/dan	/	/
amantadin (100mg)	NE	100mg 1x-2x/dan	100-400mg	1-2x/dan
apomorfin (10mg/mL)	DA	s.c. injekcija/infuzija	3-30mg	/
bromokroptin (10mg)	DA	1,25mg 1x/dan	40-100mg	2x/dan
pergolid (0,05mg)	DA	0,05mg 3x/dan	0,15-3mg	3x/dan
pramipeksol (0,125mg)	DA	0,125mg 3x/dan	0,375-4,5mg	3x/dan
ropinirol (0,25mg)	DA	0,25mg 3x/dan	3-24mg	3x/dan
ropinirol (2mg SR)	DA	2mg 1x/dan	2-24mg	1x/dan

SR; oblika s podaljšanim sproščanjem, s.c.; subkutano, i.v.; intravensko, i.m.; intramuskularno, i.d.; intraduodenalno.

^anaveden je le najmanjši odmerek,

^bglede na odmerek levodope,

^cuporablja se kot prehod iz oblike s takojšnjim sproščanjem.

V registru zdravil RS so kot antiparkinsoniki (N04) navedene naslednje skupine učinkovin (4):

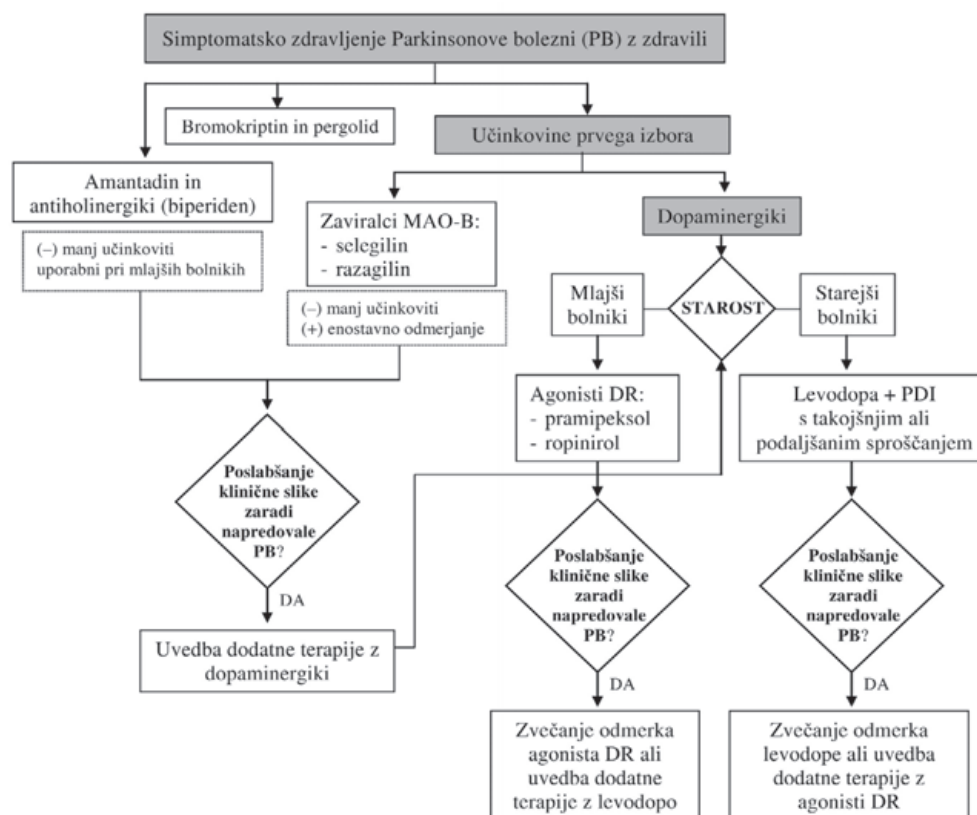
- i. kombinacija levodope (prekurzor dopamina) in karbidope ali benserazida (periferna zaviralca dekarboksilacije levodope), ki ji lahko sledi dopolnilna terapija z entakaponom ali tolkaponom (zaviralca katehol-O-metiltransferaze – COMT),
- ii. neselektivni agonisti dopaminskih receptorjev: apomorfina, bromokriptin in pergolid (derivata ergot alkaloidov) ter pramipeksol in ropinirol,
- iii. biperiden (antiholinergik oz. centralno delujoči antagonist muskarinskih receptorjev),
- iv. amantadin,
- v. selegilin in razagilin (zaviralca monoaminooksidaz tipa B – MAO-B).

Za zdravljenje PB z dopaminergiki (levodopa ali agonisti dopaminskih receptorjev) je značilna individualizacija oz. titracija odmerjanja (preglednica 2). To pomeni, da se zdravljenje prične z najmanjšim odmerkom, ki se ga nato postopoma zvišuje, in/ali spreminja odmerni interval, dokler ni dosežen zadosten klinični učinek, ki ga lahko v primeru Parkinsonove bolezni enostavno spremljajo z oceno bolnikove motorične funkcije. S takim načinom odmerjanja se za posameznega

bolnika lahko določi optimalen režim odmerjanja, pri katerem bosta intenziteta in pojav neželenih učinkov najmanjša. Problem takšnega načina odmerjanja zdravil je v dolgotrajnem, tudi večtedenskem, iskanju optimalnega režima odmerjanja.

Vse učinkovine iz preglednice 2, razen apomorfina, se lahko aplicira peroralno. Levodopa in ropinirol sta na voljo tudi v peroralni obliki s podaljšanim sproščanjem, kar omogoča manj pogosto aplikacijo. Posebnost je tudi novejši pripravek z levodopo, ki omogoča kontrolirano intraduodenalno aplikacijo levodope, namenjen pa je predvsem bolnišnični rabi. Pripravek sestavljajo trije deli; cevčica, ki jo kirurško vsadijo skozi steno želodca in nato skozi pilorus v duodenum, črpalka z možnostjo programiranja odmerjanja ter rezervoar z učinkovino (19). Odmerjanje levodope s takšnim sistemom omogoča kontinuirano in individualno odmerjanje levodope glede na trenutne klinične znake PB tekom celega dne oz. ko je bolnik buden (cca. 16 ur).

Zaradi oblike zdravil oz. različnih načinov vzpostavitve farmakoterapije PB in zapletov, ki se pojavljajo ob napredovanju PB, je Evropska zveza združenih nevrologov (EFNS) leta 2006 izdala z dokazi podprta priporočila (*ang.* Evidence based recommendations) za zdravljenje PB (18, 20). V ta namen so zdravljenje PB razdelili na simptomatsko zdravljenje začetnega stadija PB ter na zdravljenje napredovale PB, za katero so značilni številni zapleti.



Slika 1: Z dokazi podprta priporočila Evropske zveze združenih nevrologov (EFNS) za farmakoterapijo zgodnje Parkinsonove bolezni (18). MAO-B; monoaminooksidaza tipa B; agonisti DR; agonisti dopaminskih receptorjev.

Figure 1: The European Federation of Neurological Societies (EFNS) evidence based recommendations for the management of uncomplicated Parkinson's disease (18).

Ti zapleti se lahko kažejo kot:

- motorične motnje; poslabšanje delovanja levodope ob koncu odmernega intervala (*ang.* end-of-dose deterioration, wearing-off), vklopno-izklopni pojav (*ang.* on-off phenomena) ter zapleti zaradi pojava diskinezij,
- nevropsihiatrične motnje (demenca, psihoze, depresije),
- motnje v delovanju avtonomnega živčevja (ortostatska hipotenzija, inkontinenca urina, motena motiliteta gastrointestinalnega trakta).

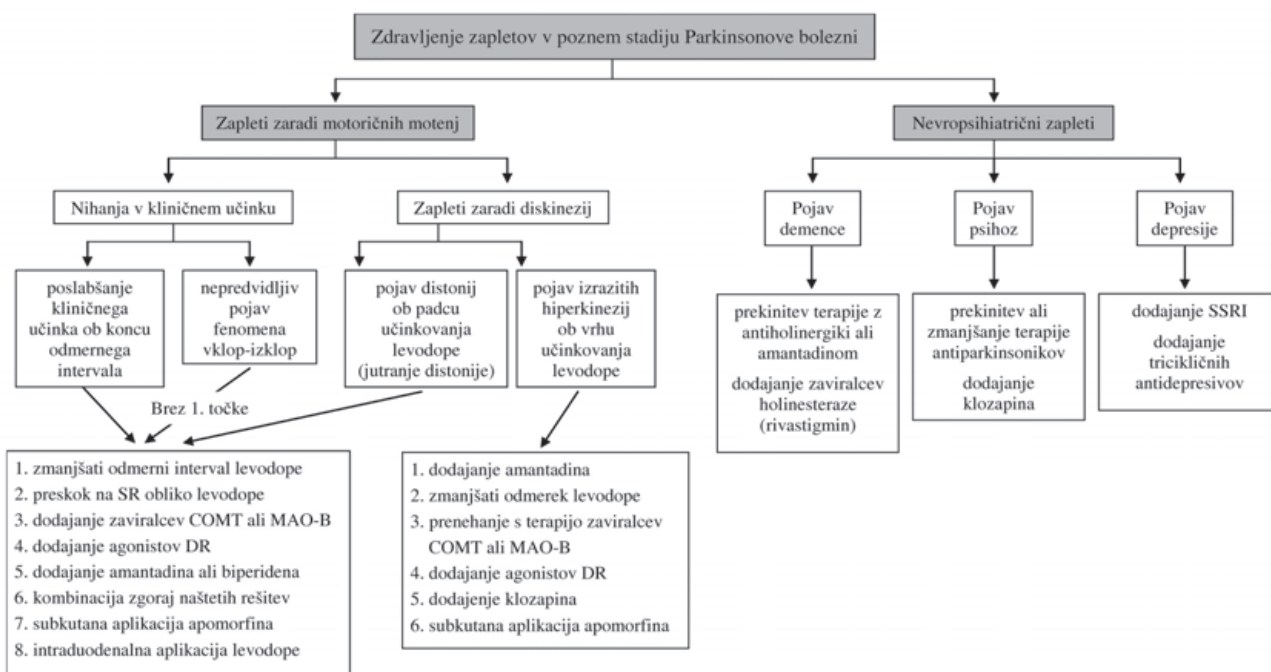
Smernice za zdravljenje začetne in napredovale PB z zapleti se razlikujejo (18, 20). Na sliki 1 so prikazana priporočila za zdravljenje zgodnje PB z zdravili. Smernice dajejo prednost dopaminergični terapiji, izbira med levodopo in agonisti dopaminskih receptorjev pa v največji meri zavisi od starosti bolnika. Levodopa se uporablja v farmakoterapiji PB že 30 let. Izmed vseh učinkovin za simptomatsko zdravljenje PB je levodopa najbolj učinkovita, čeprav je dolgotrajno zdravljenje z levodopo ob hkratnem napredovanju bolezni povezano z večjim tveganjem za pojav nihanj v kliničnem učinku, kar se odraža kot vrsta motoričnih zapletov (21, 22). Ker naj bi mlajši bolniki s PB bili bolj občutljivi na motorične zaplete, se njim prednostno predpisuje agoniste dopaminskih receptorjev, za katere se je pokazalo, da teh zapletov ne povzročajo v tolikšni meri kot levodopa (18, 21). Agonisti dopaminskih receptorjev pa lahko povzročajo nevropsihiatrične zaplete. Ker so

starejši ljudje s PB bolj občutljivi za nastanek nevropsihiatričnih motenj in ker je pojav motoričnih motenj pri njih manj moteč oz. izrazit, se njim prednostno predpisuje zdravila z levodopo (18). Ne glede na izhodiščno farmakoterapijo pa se s časom klinična slika PB poslabša, zato je potrebno farmakoterapijo ustrezno spremeniti, kar največkrat pomeni uvajanje dodatne terapije (slika 1).

Zdravljenje pozne PB z zapleti je zahtevnejše in kompleksnejše kot zdravljenje zgodnje PB (slika 2). V primeru motoričnih zapletov PB se nadaljuje z iskanjem optimalne terapije, ki običajno vključuje sočasno terapijo več antiparkinsonikov in/ali uporabo takšnih dostavnih sistemov, ki zagotavljajo manjše nihanje med maksimalnimi in minimalnimi plazemskimi koncentracijami levodope (intraduodenalna aplikacija levodope, subkutana aplikacija apomorfin, transdermalna aplikacija in ostale peroralne oblike s podaljšanim sproščanjem) (20, 21, 23). Oba pristopa sta osnovana na vzpostavitvi kontinuirane dopaminergične stimulacije (CDS), katere namen je zmanjšati nihanje v kliničnem učinku dopaminergikov ter s tem zmanjšati incidenco motoričnih zapletov pri PB (21-24).

3 Zdravljenje Parkinsonove bolezni z levodopo

Levodopa se vedno odmerja v kombinaciji s perifernim zaviralcem dekarboksilaze (PDI), ki izven centralnega živčnega sistema (CNS)



Slika 2: Z dokazi podprta priporočila Evropske zveze združenj nevrologov (EFNS) za farmakoterapijo napredovale Parkinsonove bolezni z zapleti (20). SR - oblika s podaljšanim sproščanjem, COMT; katehol-O-metiltransferaza, MAO-B; monoaminooksidaza tipa B, agonisti DR; agonisti dopaminskih receptorjev.

Figure 2: The European Federation of Neurological Societies (EFNS) evidence based recommendations for the management of late (complicated) Parkinson's disease (20).

preprečuje pretvorbo levodope v dopamin ter posledično zmanjša neželene učinke, ki bi jih na periferiji povzročil eksogeni dopamin.

Farmakokinetika levodope je zelo kompleksna in variabilna. Po peroralni aplikaciji oblike levodope/PDI s takojšnjim sproščanjem se levodopa hitro absorbira s pomočjo aktivnega transportnega sistema v tankem črevesju. Variabilnost v hitrosti in obsegu absorpcije levodope je zelo velika in zavisi od (24, 25):

- fizioloških pogojev v gastrointestinalnem traktu oz. hitrosti praznjenja želodca,
- hrane (visoka vsebnost proteinov v hrani zmanjšuje obseg absorpcije zaradi tekmovanja aminokislin z levodopo),
- aktivnosti PDI v lumnu prebavnega trakta oz. pri prvem prehodu skozi jetra.

Peroralne farmacevtske oblike z levodopo je potrebno jemati pred obrokom ali vsaj nekaj časa po njem, pomembno je tudi izogibanje visoko proteinski prehrani. Za levodopo je značilen zelo hiter upad plazemskih koncentracij, predvsem zaradi velike hitrosti eliminacije. Dekarboksilacija do dopamina je najpomembnejša metabolna pot levodope. Zaradi sočasnega dajanja PDI je ta metabolna pot zavrtta, zato je plazemski očistek levodope manjši kot bi bil pri aplikaciji levodope brez PDI. V primeru aplikacije levodope s PDI je glavna metabolna pot levodope metiliranje kateholne hidroksilne skupine, ki jo katalizira encim COMT (24, 25). Sočasna aplikacija zaviralcev COMT podaljša biološko razpolovno dobo levodope oz. zmanjša plazemski očistek levodope, ostali parametri kot so AUC, C_{max} in C_{min} pa se povečajo (26). Pri sočasni aplikaciji zaviralca COMT se nihanje plazemskih koncentracij levodope zmanjša v primerjavi z običajno aplikacijo levodope/PDI. Podoben vpliv na farmakokinetični profil levodope imajo tudi oblike levodope/PDI s podaljšanim sproščanjem - nihanje med C_{max} in C_{min} se zmanjša (24, 25).

Levodopa prehaja skozi krvnomožgansko pregrado s pomočjo nasitljivega sistema facilitiranega transporta, s katerim se prenašajo tudi nekatere aminokislino. Dekarboksilacija levodope v CNS je zadnji proces v verigi procesov, s katerimi lahko opišemo dostavo eksogenega dopamina na zeleno mesto delovanja, kar je glavni cilj terapije z levodopo (25).

Klinični učinek pri farmakoterapiji PB ovrednotijo z oceno bolnikove motorične funkcije, in sicer z uporabo lestvic, pri katerih se ocenjuje intenziteta določenih parametrov oz. motenj. Najpogosteje se v kliničnih raziskavah uporabljata enotna lestvica za oceno Parkinsonove bolezni (*ang.* Unified Parkinson's Disease Rating Scale - UPDRS) ter lestvica CURS (*ang.* Columbia University Rating Scale). Pri obeh lestvicah je intenziteta posameznih motenj ocenjena po petstopenjski lestvici od 0 (najboljše) do 4 (najslabše). Časovni potek kliničnega učinka terapije je predstavljen kot vsota ocene posameznih motenj ob določenem času. Odvisnost med koncentracijo antiparkinsonika na mestu delovanja in kliničnim učinkom izraženim z npr. vsoto CURS lahko opišemo v skladu s padajočim Hillovim modelom in sicer:

$$\text{vsota CURS} = E_0 - E_{max} \cdot \frac{C^n}{EC_{50}^n + C^n}$$

kjer E_0 predstavlja oceno osnovne motorične motnje, ko ni učinka, E_{MAX} maksimalno zmanjšanje osnovne motnje, C označuje koncentracijo

učinkovine na mestu delovanja, EC_{50} koncentracijo, ki sproži polovico maksimalnega učinka ter Hillov faktor n , ki je merilo za strmino krivulje (27).

V kliničnih raziskavah so ugotovili, da plazemske koncentracije levodope po aplikaciji pripravka s takojšnjim sproščanjem niso v korelaciji s kliničnim učinkom. Učinek nastopi s časovno zakasnitvijo glede na čas maksimalnih plazemskih koncentracij. Plazemske koncentracije pa je moč povezati s kliničnim učinkom kljub njuni navidezni nepovezanosti, in sicer s pomočjo hipotetičnega prostora učinka. Hipotetični prostor učinka lahko interpretiramo kot mesto delovanja učinkovine (biofaza). Zamik med časom maksimalnih plazemskih koncentracij in časom maksimalnega učinka levodope je lahko posledica prehoda levodope skozi krvnomožgansko pregrado in/ali pretvorbe v eksogeni dopamin (28).

S postavitvijo populacijskega FK/FD modela levodope je moč opisati povezavo med odmerjanjem levodope, variabilnostjo v plazemskih koncentracijah levodope ter nihanjem kliničnega učinka oz. pojavom motoričnih zapletov. S pomočjo takšnega modela lahko opredelimo dejavnike, s katerimi lahko pojasnimo vzroke za pojav zapletov. Ugotovili so, da se zaradi manjšega nihanja med C_{max} in C_{min} levodope po aplikaciji oblike s podaljšanim sproščanjem zmanjša incidenca nekaterih zapletov (28). Pri tej aplikaciji se namreč učinek enega odmerka podaljša, kar lahko reši problem manjšega učinkovanja levodope čez noč ali ob koncih odmernega intervala (28). Problematična pa lahko postane zakasnitev učinkovanja levodope po prvem jutranjem odmerku in sicer zaradi počasnejše absorpcije levodope in posledično zamika v začetku delovanja. Rešitev takega primera je aplikacija kombinacije oblike s takojšnjim sproščanjem in oblike s podaljšanim sproščanjem (21).

Na časovni potek kliničnega učinka levodope pa ne vplivajo samo farmakokinetični parametri. S pomočjo FK/FD modeliranja so ugotovili, da se razpolovni čas prehoda levodope v biofazo zmanjša z napredovanjem bolezni (27). Posledično se skrajša trajanje učinka levodope, pojav fenomena vklop-izklop postane bolj očiten že pri manjših nihanjih v plazemskih koncentracijah levodope. Zaradi zmanjšane kapacitete dopamina, ki nastopi v poznejših stadijih PB, so motorični učinki še bolj odvisni od eksogenega dopamina iz levodope. Rešitev je kombinacija levodope z agonisti dopaminskih receptorjev (21).

Parameter EC_{50} predstavlja tudi mejno koncentracijo za dosego učinka oz. minimalno učinkovito koncentracijo. Ugotovili so, da imajo bolniki z dolgotrajno PB in močno izraženimi hiperkinezijami, dvakrat večje vrednosti za EC_{50} kot bolniki z zgodnjo PB (27). Ti bolniki potrebujejo višje koncentracije levodope v biofazi. Terapevtsko okno levodope se zoži. Obenem pa se zaradi nihanja plazemskih koncentracij levodope poveča tveganje za pojav hiperkinezij. Če zmanjšamo odmerek levodope povečamo tveganje za pojav distonij (»off« faza), ki so za bolnika s PB bolj moteči kot pojav hiperkinezij (20, 22). Rešitev je v vzpostavitvi kontinuirane oz. konstantne dopaminergične stimulacije (CDS), s katero lahko zmanjšamo nihanje koncentracij dopaminergikov ter ohranimo koncentracije dopaminergika znotraj zoženega terapevtskega okna (23). Novejše zdravilo, s katerim lahko na neinvaziven način dosežemo minimalno nihanje v plazemskih koncentracijah, je transdermalni obliž z rotigotinom, agonistom

dopaminskih receptorjev. V klinični raziskavi so ugotovili, da sočasna terapija levodope in enkrat dnevna aplikacija 10-cm² transdermalnega obliža rotigotina pri napredovali PB zmanjša trajanje faze brez učinka («off» faze), ne da bi se ob tem povečala incidenca hiperkinezij (29).

4 Zaključek

Zdravljenje Alzheimerjeve in Parkinsonove bolezni z zdravili je še vedno simptomatsko in pri večini bolnikov se napredovanja teh dveh bolezni ne zaustavi. Z vsakim poslabšanjem bolezni pa je vse težje zagotavljati optimalno odmerjanje zdravil glede na učinkovitost in varnost. Razmerje med učinkovitostjo in varnostjo teh zdravil se lahko izboljša z razvojem novih načinov aplikacij učinkovin za simptomatsko zdravljenje AB in PB, s katerimi je mogoče doseči minimalna nihanja v plazemskih koncentracijah teh učinkovin.

5 Literatura

1. Waldemar G, Dubois B, Emre M et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007; 14 (1): 1-26.
2. Sket D. Alzheimerjeva bolezen. In: Ribarič S. Izbrana poglavja iz patološke fiziologije; 9. izdaja. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo, 2001: 305-313.
3. Robinson DM, Keating GM. Memantine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs* 2006; 66 (11): 1515-1534.
4. Register zdravil Republike Slovenije, X. izdaja: http://www.ivz.si/knjiznica/arhiv/reg_zdravil2/RZ_ATCN.HTM (zadnja posodobitev: 12.12.2007, dostopano: 22.4.2008)
5. Seow D, Gauthier S. Pharmacotherapy of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry* 2007; 52 (10): 620-629.
6. Raina P, Santaguida P, Ismail A et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008; 148 (5): 379-397.
7. Jann MW, Shirley KL, Small GW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (10): 719-739.
8. <http://www.zdravila.net> (dostopano: 22.4.2008).
9. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm> (dostopano: 22.4.2008).
10. Piotrovsky V, Van Peer A, Van Osselaer N et al. Galantamine population pharmacokinetics in patients with Alzheimer's disease: modeling and simulations. *J Clin Pharmacol* 2003; 43 (5): 514-523.
11. Robinson DM, Plosker GL. Galantamine extended release. *CNS Drugs* 2006; 20 (8): 673-681, discussion 682-673.
12. Williams BR, Nazarians A, Gill MA. A review of rivastigmine: a reversible cholinesterase inhibitor. *Clin Ther* 2003; 25 (6): 1634-1653.
13. Cummings J, Lefevre G, Small G et al. Pharmacokinetic rationale for the rivastigmine patch. *Neurology* 2007; 69 (Suppl 1): S10-13.
14. Winblad B, Grossberg G, Frolich L et al. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69 (Suppl 1): S14-22.
15. Lefevre G, Pommier F, Sedek G et al. Pharmacokinetics and bioavailability of the novel rivastigmine transdermal patch versus rivastigmine oral solution in healthy elderly subjects. *J Clin Pharmacol* 2008; 48 (2): 246-252.
16. Kornhuber J, Kennepohl EM, Bleich S et al. Memantine pharmacotherapy: a naturalistic study using a population pharmacokinetic approach. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46 (7): 599-612.
17. Živin M. Parkinsonova bolezen. In: Ribarič S. Izbrana poglavja iz patološke fiziologije; 9. izdaja. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo, 2001: 323-334.
18. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006; 13 (11): 1170-1185.
19. <http://www.duodopa.co.uk/pages/duodopatreatment.asp> (dostopano: 22.4.2008).
20. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006; 13 (11): 1186-1202.
21. van Laar T. Levodopa-induced response fluctuations in patients with Parkinson's disease: strategies for management. *CNS Drugs* 2003; 17 (7): 475-489.
22. Jankovic J, Stacy M. Medical management of levodopa-associated motor complications in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2007; 21 (8): 677-692.
23. Steiger M. Constant dopaminergic stimulation by transdermal delivery of dopaminergic drugs: a new treatment paradigm in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008; 15 (1): 6-15.
24. Nyholm D. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of Parkinson's disease: an update. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45 (2): 109-136.
25. Deleu D, Northway MG, Hanssens Y. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs used in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (4): 261-309.
26. Baas H, Zehrden F, Selzer R et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of levodopa with and without tolcapone in patients with Parkinson's disease. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40 (5): 383-393.
27. Harder S, Baas H. Concentration-response relationship of levodopa in patients at different stages of Parkinson's disease. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64 (2): 183-191.
28. Harder S, Baas H, Bergemann N et al. Concentration-effect relationship of levodopa in patients with Parkinson's disease after oral administration of an immediate release and a controlled release formulation. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39 (1): 39-44.
29. Baldwin CM, Keating GM. Rotigotine transdermal patch: a review of its use in the management of Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2007; 21 (12): 1039-1055.