

Pregled relevantnih zdravilnih učinkovin, ki se izdajajo na recept

Overview of relevant prescription drugs

Aleš Obreza

Povzetek: Parkinsonova in Alzheimerjeva bolezen sta klasična primera nevrodegenerativnih obolenj, ki se v glavnem pojavljajo pri starostnikih. Za obe bolezni velja, da zdravila, ki bi odpravilo vse znake bolezni in povrnilo pacientovo prvotno stanje, ni in ga tudi v bližnji prihodnosti še ne pričakujemo. Trenutno uporabljane učinkovine, ki zavirajo napredovanje bolezni, lajšajo simptome pri pacientih in s tem pomembno vplivajo na posameznikovo kvaliteto življenja so predstavljene v tem prispevku.

Abstract: Parkinson's and Alzheimer's diseases are classical examples of progressive neurodegenerative diseases that afflict especially older population. There is currently no decisive treatment available and the prospects for finding such drugs in near future are also not optimistic. Registered drugs that delay the onset and progress of neurodegeneration and relieve the symptoms of diseases, significantly increase the quality of patient's lives. These drugs are presented in the article.

1 Uvod

V prispevku je predstavljen širok spekter zdravilnih učinkovin, ki se izdajajo na recept in se uporabljajo v terapiji bolezni CŽS. Omejil sem se le na zdravljenje Parkinsonove bolezni in najpogostejšo obliko demence (Alzheimerjeva bolezen), in sicer na zdravilne učinkovine, ki so registrirane v državah EU, omenil pa bom tudi nekaj novosti z druge strani Atlantika. Znova bom kot vire uporabil dve pomembni zbirki informacij o zdravilnih učinkovinah: AHFS Drug information index [1] in Hagerjevo podatkovno zbirko [2], največji poudarek pa bo na učinkovinah, ki jih zasledimo v Registru zdravil RS [3]. Tekom

celotnega prispevka bom uporabljal le mednarodna nezaščitena imena INN.

Zdravilne učinkovine, ki se trenutno uporabljajo v terapiji Parkinsonove bolezni ne preprečijo procesa nevrodegeneracije, pač pa skušajo vzpostaviti normalne koncentracije neurotransmiterjev v CŽS in ublažiti simptome parkinsonizma. Sem sodijo učinkovine, ki zvišajo nivo dopamina v možganih, poleg njih pa se uporabljajo še antiholinergiki, inhibitorji monoaminske oksidaze (MAO), inhibitorji katehol-O-metil transferaze (COMT), dopaminski agonisti in derivati adamantana. Groba razdelitev je predstavljena v preglednici 1.

Preglednica 1. Razvrstitev učinkovin za zdravljenje Parkinsonove bolezni.
Table 1. Grouping of current anti-Parkinsonian drugs.

| Skupina zdravilnih učinkovin | predstavniki |
|----------------------------------|------------------------------------|
| Prekurzorji dopamina | levodopa |
| Derivati adamantana | amantadin |
| Inhibitorji dopa-dekarboksilaze | karbidopa |
| Inhibitorji COMT | tolkapon, entakapon |
| Ergot dopaminski agonisti | bromokriptin, pergolid, kabergolin |
| Nealkaloidni dopaminski agonisti | ropinirol, pramipeksol, rotigitin |
| MAO inhibitorji | selegilin, razagilin |
| Antiholinergiki | biperidin |

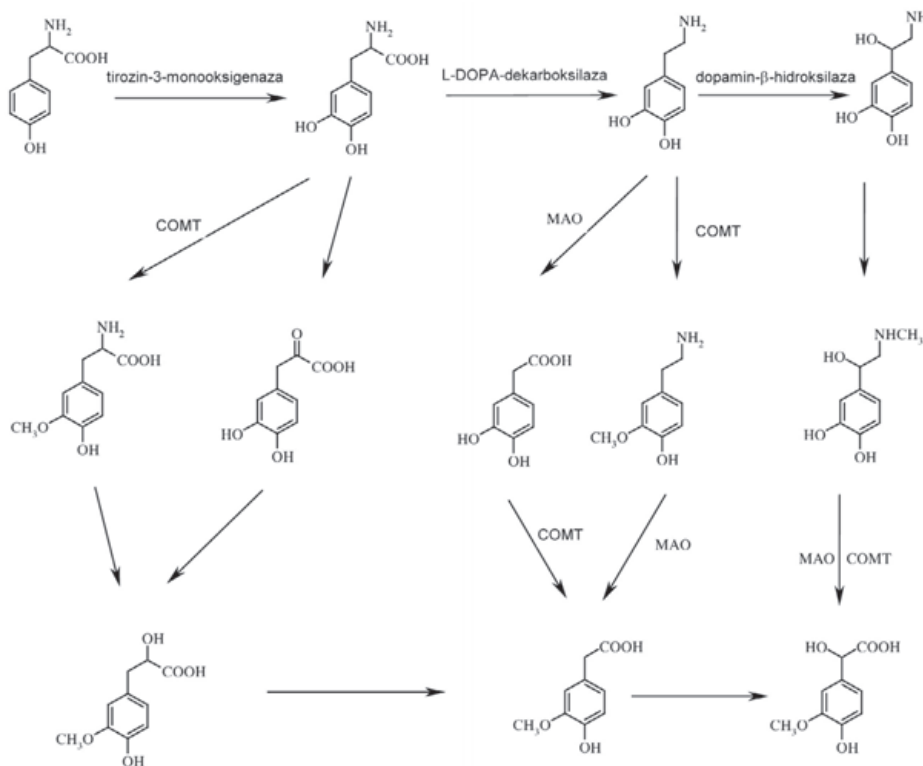
Med učinkovine za zdravljenje demence uvrščamo predvsem inhibitorje holinesteraze (takrin, donepezil, rivastigmin in galantamin; poleg njih pa tudi memantin, ki deluje kot inhibitor glutamatnih NMDA receptorjev [4]. Podobnejši pregled tega področja skupaj z raznimi eksperimentalnimi spojinami je bil v preteklem letu objavljen v Farmacevtskem vestniku [5].

2 Učinkovine za zdravljenje Parkinsonove bolezni

2.1 Levodopa in inhibitorji dopa-dekarboksilaze

Glede na to, da je za Parkinsonovo bolezen značilno pomanjkanje prenašalca dopamina v nekaterih predelih CŽS kot posledica destrukcije dopaminergičnih živčnih celic, je najbolj logična terapija s spojinami, ki povečujejo njegovo koncentracijo v CŽS. Dopamin kot zdravilna učinkovina ni primeren, saj bi bili po aplikaciji opaženi le periferni učinki, zato se uporablja njegov prekurzor levodopa. Uvedba levodope (**1**) v terapijo Parkinsonove bolezni je pomenila velikanski napredek. Učinkovina se absorbira iz prebavnega trakta, prehaja hematoencefalno membrano in se pod vplivom L-DOPA-dekarboksilaze pretvori do dopamina, kot kofaktor pa je potreben piridoksal. Levodopa je direktni prekurzor dopamina z zelo podobno strukturo, zato je tudi biotransformacija pri obeh spojinah zelo podobna [6, 7]. Biosinteza dopamina in najpomembnejše metabolne transformacije so predstavljene na Shemi 1.

Učinki, ki jih opazimo po aplikaciji levodope, so posledica delovanja njenih metabolitov dopamina, noradrenalina in adrenalina v CŽS in na periferiji. Zaradi večje aktivnosti L-DOPA-dekarboksilaze v jetrih, ledvicah, pljučih in srcu so močnejše izraženi učinki na periferiji, kar privede do neželenih stranskih učinkov. Temu se lahko izognemo ob sočasni aplikaciji inhibitorjev dekarboksilacije (npr. karbidopa (**2**)). Karbidopa je učinkovit inhibitor L-DOPA-dekarboksilaze [8], encima, ki ne katalizira zgolj pretvorbo dopa do dopamina, pač pa tudi dekarboksilacijo nekaterih drugih aromatskih aminokislin (triptofana do triptamina in 5-hidroksitriptofana do serotonina). Karbidopa zaradi minimalnih sprememb v strukturi (od levodope se razlikuje le po dodatni metilni skupini in zamenjavi primarnega amina s hidrazinom) ni sposobna prehajati v CŽS s pomočjo specifičnih transportnih sistemov, poleg tega pa gre za zelo polarno molekulo. Deluje le na periferiji, kjer preprečimo pretvorbo levodope in s tem povezane stranske učinke dopamina. Ugotovljeno je bilo, da bi brez karbidope potrebovali kar 3-6 g levodope, da bi le-ta prišla v CŽS. Stranski učinki pri terapiji s karbidopo se kažejo v gastrointestinalnih motnjah (slabost, bruhanje), aktivaciji perifernih adrenergičnih in dopaminergičnih receptorjev s posledično vazokonstrikcijo in povečano frekvenco srca, kar privede do hipertenzije. Halucinacije, paranoidna psihoza in podobne motnje so posledica aktivacije receptorjev mezolimbičnega dopaminergičnega sistema. Potrebno je tudi opozoriti, da se po aplikaciji levodope z ali brez dodane karbidope zaradi negativne povratne zveze zmanjša endogena biosinteza te substance [9]. V kombinaciji z levodopa se pojavlja tudi hidrazid benserazid (**3**), ki deluje po enakem mehanizmu in ima podoben terapevtski učinek kot karbidopa [10].



Shema 1: Shematski prikaz biosinteze in metabolizma kateholaminov.

Scheme 1: Schematic presentation of catecholamine biosynthesis and metabolism.

Z modifikacijami strukture levodopa se aktivnost zmanjša v vseh primerih. Z uvajanjem substituentov na stranski verigi aktivnost močno pade, kar gre pripisati spremembi konformacije molekule in nezmožnosti prehajanja v CŽS. Z odstranitvijo ene ali obeh hidroksi skupin dobimo aminokislino Phe in Tyr ter metatirozin (**4**). Metatirozin je prekursor levodope, vendar se je v kliničnih testih izkazal za praktično neaktivnega. Razlog je verjetno v nizki koncentraciji tirozin-monooksigenaze pri pacientih s Parkinsonovo boleznijo [4].

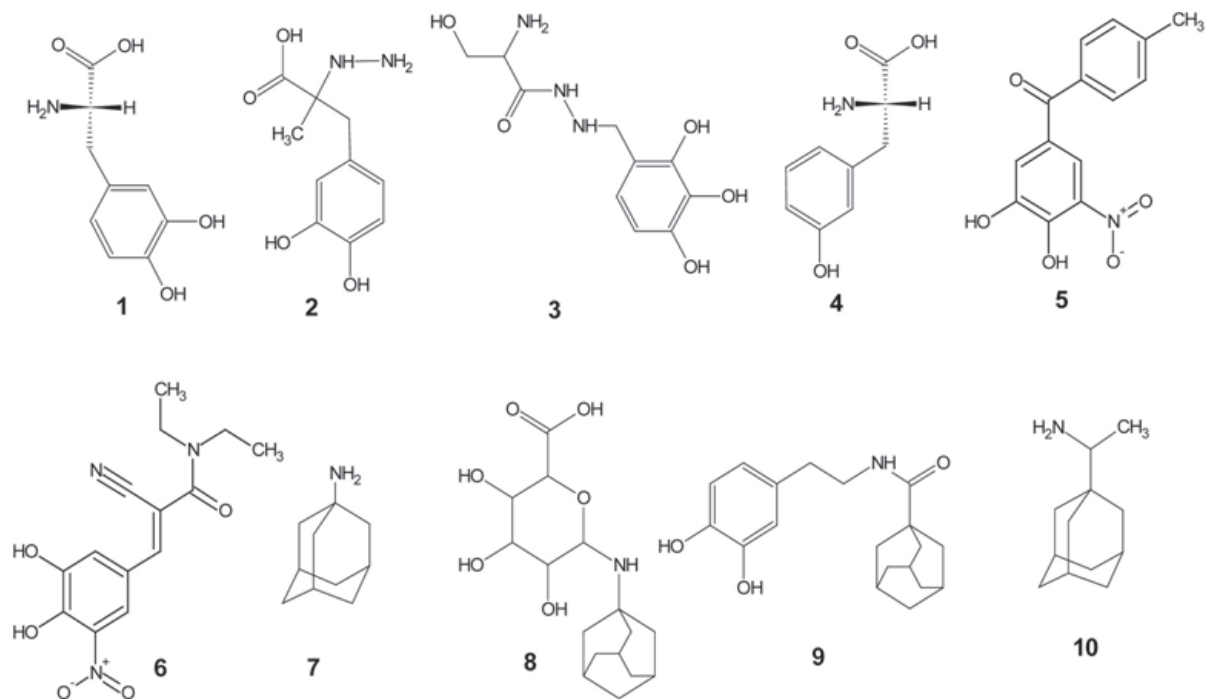
Učinkovine, ki pospešijo sproščanje dopamina (derivati adamantana)

Koncentracijo prisotnega dopamina v CŽS lahko zvišajo tudi spojine, ki inhibirajo encime, sodelujoče v biotransformaciji kateholaminov, in tiste, ki pospešujejo sproščanje dopamina. Prva skupina bo predstavljena nekoliko kasneje, med spojinami, ki sproščajo dopamin pa prevladujejo tiste z adamantamskim obročnim sistemom. Osnova za nadaljnje raziskave je bila protivirusna učinkovina amantadin (**5**), ki je bil učinkovit v terapiji zlasti blažjih primerov parkinsonizma in je imel manj stranskih učinkov kot antiholinergiki. Aktivnost in selektivnost spojin lahko povečamo s substitucijo aminske skupine. Konjugat amantadina z glukuronsko kislino (**6**) je približno 10xaktivnejši, uvedba fragmenta, ki oponaša dopamin (**7**) pa poveča selektivnost. Spojine, pri katerih je med adamantan in amsko skupino vrinjena alkilna veriga, kot pri rimantadinu (**8**), so manj učinkovite. Kljub omenjenim podatkom iz literature je Cochranov komisija v svojem poročilu iz leta 2003 zapisala, da je uporaba amantadina in njegovih analogov vprašljiva, saj v seriji dvojno slepih študij uporabe amantadina v kombinaciji z levodopa in amantadina samega niso zaznali

signifikantnih razlik v primerjavi z levodopa oziroma s placebom [4, 11].

2.3 Inhibitorji katehol-O-metil-transferaze

Katehol-O-metil-transferaza (COMT) spada v skupino encimov, ki so udeleženi v metabolizmu kateholaminov (dopamina, noradrenalina in adrenalina). Pri sesalcih se pojavlja v različnih tkivih, njena aktivnost pa je največja v jetrih in ledvicah. COMT katalizira prenos metilne skupine z S-adenozilmetionina na fenolno skupino substrata, pri čemer nastanejo monometilni etri kateholaminov, ki so farmakološko neaktivni. Reakcija sicer predstavlja izjemo med procesi biotransformacije, saj je metabolit bolj lipofilen kot izhodna spojina. Zaradi strukturne podobnosti lahko kot substrat uporabi tudi levodopa in predstavlja glavni encim za njeno biotransformacijo na periferiji, kadar uporabljamo poleg levodopa še inhibitor L-DOPA-dekarboksilaze. Pri uporabi hkratne kombinacije inhibitorjev obeh encimov lahko zato bistveno znižamo odmerke levodopa [12]. Tolkapon (**9**) in entakapon (**10**) sta glavna predstavnika inhibitorjev COMT s strukturo podobno kateholaminskim prenašalcem. Njuno delovanje je v glavnem omejeno na periferijo, čeprav učinkovini lahko prehajata krvno-možgansko bariero in do neke mere inhibirata tu prisotno COMT. Prisotnost nitro skupine na aromatskem obroču poveča elektrofilnost karbonilne skupine oz. akrilamida in olajša tvorbo kovalentnih vezi z encimom. Obe spojini sta zaradi prisotnosti aromatske nitro skupine intenzivno rumeno obarvani, hkrati pa povzročita tudi rdeče-rjavo obarvanje urina. Med stranskimi učinki so bili poleg zelo redke akutne hepatotoksičnosti

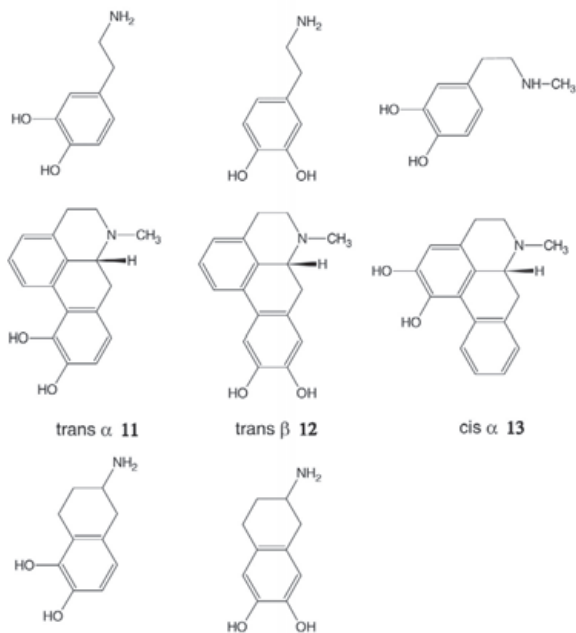


Slika 1. Strukture levodopa, njenih analogov, inhibitorjev dopa-dekarboksilaze in derivatov adamantana
Figure 1. Structures of levodopa, its analogues, dopa decarboxylase inhibitors and adamantane derivatives.

tolkapona najpogosteje opaženi ortostatska hipotenzija, diskinezija, halucinacije in utrujenost [13, 14].

2.4 Agonisti na dopaminskih receptorjih

Dopaminski agonisti za razliko od levodope delujejo direktno na receptorje in so primerni v terapiji, ko nevroni niso več sposobni zadostne produkcije ali sproščanja dopamina. Obstaja več tipov in

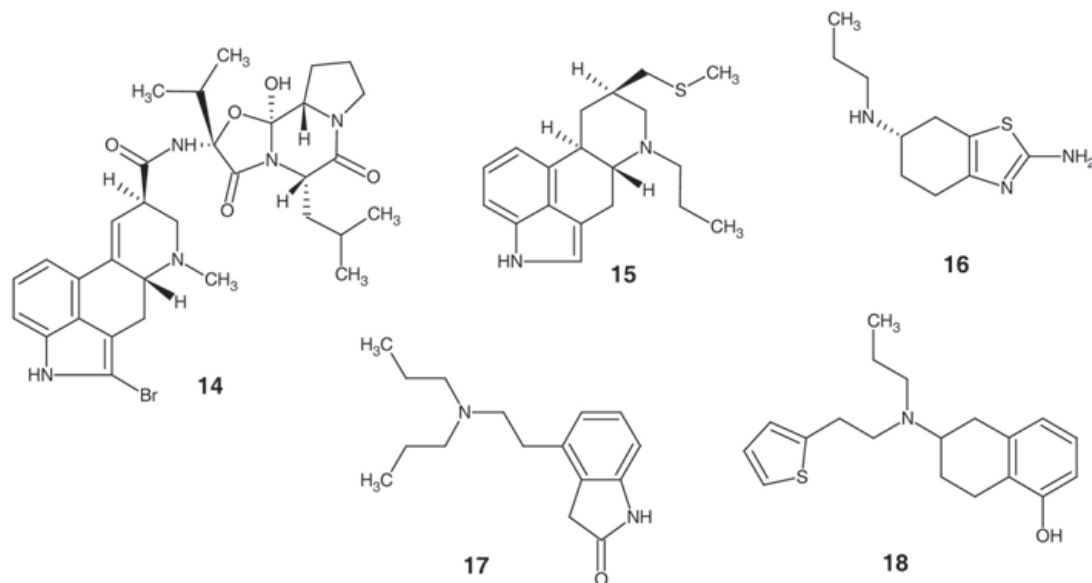


Slika 2: Konformacije dopamina, apomorfinov in aminotetralinov.
Figure 2: Conformations of dopamine, apomorphines and aminotetralines.

podtipov dopaminskih receptorjev, zato večina agonistov ni selektivna. Vezava na posamezni tip je verjetno odvisna od vezavne konformacije dopamina, ki je v stranski verigi izredno fleksibilen. Apomorfin (**11**) je bil prvi dopaminski agonist, ki se je uporabljal v terapiji parkinsonizma. Zaradi svoje lipofilnosti prehaja cerebrovaskularno bariero in je močan D_1 in D_2 agonist. Aktivnost apomorfinov je največja, ko je veriga na dušiku dolga 3-5 C-atomov. Zaradi rigidne strukture so derivati apomorfinov zelo primerni za proučevanje odnosa med strukturo in delovanjem. Trans β -izoapomorfin (**12**) je približno 10 \times manj aktiven, medtem ko je cis α -konformer popolnoma neaktiven. To dokazuje, da se dopamin na receptorje veže v iztegnjeni konformaciji. Nadaljnje študije z aminotetralini, ki imajo nekoliko poenostavljeno strukturo, pa so pokazale, da je trans α -konformer bolj selektiven za vezavo na D_2 , trans β -konformer pa na D_1 [4].

Prvi poskusi terapije Parkinsonove bolezni z apomorfinom segajo v začetek 70-ih let prejšnjega stoletja, vendar so raziskovalci pri peroralni aplikaciji opazili zelo močno emetično delovanje. To težavo so rešili s hkratno aplikacijo antiemetikov, medtem ko se je emetični učinek dopamina izkoriščal v veterini kot sredstvo za sprožitev bljuvanja pri raznih zastrupitvah.

Podobno strukturo kot apomorfini imajo tudi derivati ergot alkaloidov. Zanje je značilna večja afiniteta za D_2 receptorje. Z uvedbo bromovega atoma na indolov obroč pri bromokriptinu (**14**) se aktivnost poveča, hkrati pa se zmanjša antagonistično delovanje na adrenergičnih α -receptorjih. Zaradi pogostejšega pojava stranskih učinkov kot pri levodopi (halucinacije, zmedenost, slabost, hipotenzija), se uporaba bromokriptina v terapiji Parkinsonove bolezni zmanjšuje. Pergolid (**15**) je agonist na D_1 in D_2 receptorjih, zlasti v nigrostriatumu, v različnih *in vivo* in *in vitro* testih je pri ekvimolarnih koncentracijah za 1-2 velikostna razreda močnejši od bromokriptina. Marca leta 2007 je bila učinkovina umaknjena z ameriškega tržišča zaradi povečane verjetnosti nastanka fibroze srčnih zaklopk, kar sta dokazali dve neodvisni študiji [15].



Slika 3: Strukture dopaminskih agonistov.
Figure 3: Structures of dopamine inhibitors.

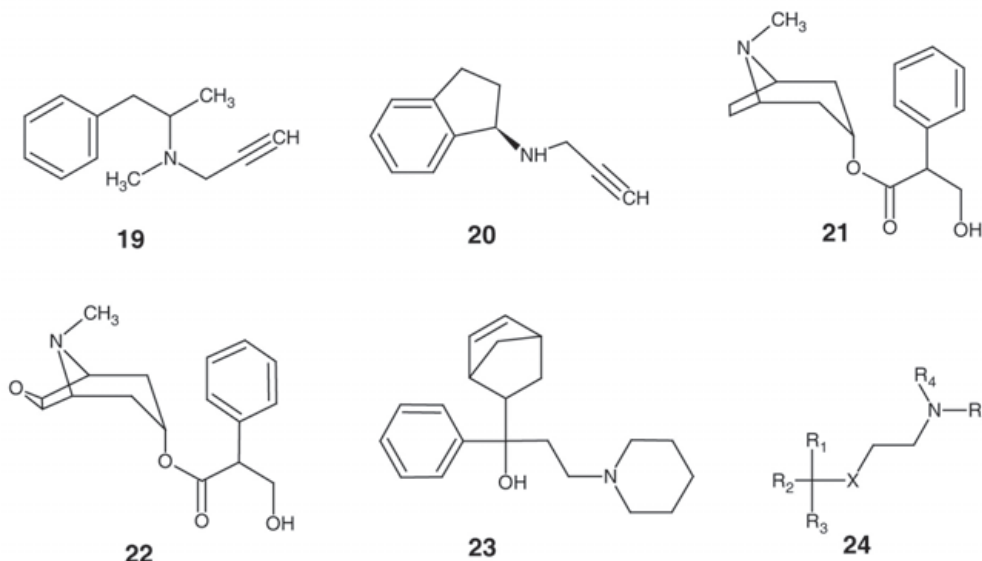
Pramipeksol (**16**) je benzotiazolaminski derivat z večjo afiniteto do D₃ kot D₂ ali D₄ receptorjev in je registriran za terapijo Parkinsonove bolezni in sindroma nemirnih nog. Mehanizem njegovega delovanja je v direktni stimulaciji dopaminskih receptorjev v striatumu. Pri jemanju pramipeksola se pogosto pojavi prekomerna utrujenost, zlasti pri starejših pacientih pa so pogoste tudi halucinacije. Ropinirol (**17**) je indolonski derivat, ki se uporablja za iste indikacije kot pramipeksol. Tudi zanj je značilna večja afiniteta do D₃ receptorjev. Obe učinkovini izboljšata zlasti motorične znake Parkinsonizma (tremor, bradikinezijo...). Na koncu je potrebno omeniti še novost na področju dopaminskih agonistov [16]. Rotigotin (**18**) je bil leta 2006 registriran pri EMEA, lansko leto pa še pri FDA in naj bi se uporabljal v obliki transdermalnih obližev, ki omogočajo počasno in konstantno sproščanje učinkovine preko celega dne. Spojina vsebuje osnovni rigidni skelet, ki ustreza dopaminu, z nepolarno stransko verigo so po eni strani izboljšali selektivnost molekule za D₂ receptorje, poleg tega pa so povečali lipofilnost, ki je nujna za transdermalno aplikacijo. Transdermalna aplikacija (menjava obliža 1× dnevno) naj bi zagotavljala konstantne plazemske koncentracije učinkovine in s tem zmanjšala pojav diskinezij, vendar so se že v prvem letu po prihodu na tržišče pojavile težave z dostavnim sistemom in odpoklic celotne serije [17]. Dopaminski agonisti, ki nimajo strukture ergot alkaloidov naj bi v nekaterih študijah izkazovali tudi nevroprotektivno delovanje.

2.5 Inhibitorji MAO

Inhibitorji encimov, ki sodelujejo v metabolizmu kateholaminov lahko podaljšajo čas, ko se neurotransmiterji zadržujejo v sinaptični špranji. MAO je encim, ki katalizira oksidativno deaminiranje ksenobiotikov in endogenih substanc, ki so po svoji strukturi primarni, sekundarni in terciarni amini. Kot prostetično skupino vsebuje flavin in se nahaja na zunanji mitohondrijski membrani. Poznamo dve obliki encima: MAO_A in MAO_B, ki ju kodirata različna gena. MAO_A preferenčno oksidira serotonin, adrenalin in noradrenalin za MAO_B pa je značilna oksidacija

benzilamina in feniletilamina. Dopamin, tiramin in triptamin so substrati za oba encima.

Z odkritjem parkinsonizma povzročenege z MPTP so se pojavile ideje o uporabi selektivnih MAO_B inhibitorjev [4]. Selegilin (**19**) je v območju terapevtskih odmerkov selektivni MAO_B inhibitor, ki podaljša delovanje levodope, zato se lahko uporabljajo nižji odmerki učinkovine. Zaradi svoje specifičnosti nima tako izrazitih stranskih učinkov kot neselektivni inhibitorji npr. fenelzin, izokarboksamid..., ki zvišajo tudi koncentracijo drugih kateholaminov. Selegilin tudi inhibira razgradnjo dopamina v CŽS in privzem dopamina in noradrenalina v presinaptične nevrone, kar tudi potencira farmakološko delovanje dopamina. Rezultati avtopsijski so dokazali, da je bila koncentracija dopamina v substantii nigri pri pacientih, ki so poleg levodope uporabljali še selegilin za 70% višja kot pri skupini, ki je uporabljala zgolj levodopo. Za delovanje je pomembna prisotnost propargilne skupine, ki omogoča tvorbo kovalentne vezi z encimom in ireverzibilno inhibicijo. Kot zanimivost lahko omenim, da pri metabolizmu seligilina nastane v manjši meri tudi eden izmed izomerov metamfetamina, zato imajo lahko pacienti, ki se zdravijo s selegilinom lažno pozitivne rezultate pri testiranju na amfetamine [18]. Novejši selektivni MAO_B inhibitor je razagilin (**20**), ki je indanaminski derivat in ne daje metabolitov z metamfetaminsko strukturo, drugače pa zanj veljajo podobne ugotovitve kot za selegilin. Učinkovini se lahko uporabljata samostojno, zlasti v začetni fazi parkinsonizma, kasneje pa v kombinaciji z levodopa. Kljub temu, da pri selektivnih inhibitorjih MAO_B niso bile opažene enake težave z uživanjem hrane, ki vsebuje večjo količino tiramina, kot pri neselektivnih MAO inhibitorjih, FDA tudi v primeru razagilina in seligilina svetuje previdnost. MAO inhibitorji naj bi imeli tudi izraženo nevroprotektivno delovanje, saj je dokazano, da preprečijo metabolični nastanek MPP⁺, poleg tega pa se z inhibicijo MAO_B upočasni nastajanje vodikovega peroksida v CŽS in poškodbe nevronov z reaktivnimi kisikovimi zvrstmi [19].



Slika 4: Strukture MAO inhibitorjev in antiholinergikov za zdravljenje Parkinsonove bolezni.
Figure 4: Structures of MAO inhibitors and anticholinergics used for treatment of Parkinson's disease.

2.6 Antiholinergiki

Napredovanje parkinsonizma sčasoma privede do povečane aktivnosti ekscitatornih holinergičnih poti, ki se končujejo v bazalnih ganglijih. To je posledica zmanjšane inhibitorne nadzora dopaminergičnih poti v nigrostriatnem predelu. Delna blokada holinergičnih receptorjev s centralno delujočimi antiholinergiki zato pripomore k vzpostavitvi prvotnega razmerja med koncentracijo dopamina in acetilholina v CŽS. Potrebno je opozoriti, da sta pri terapiji z antiholinergiki koncentraciji obeh nevrottransmiterjev v CŽS nižji kot običajno. Pred uvedbo terapije z levodopa in dopaminskimi agonisti sta bili sprva najbolj uporabljani učinkovini alkaloida atropin (**21**) in skopolamin (**22**), nato pa so jih nadomestili sintezni antiholinergiki. Z uvedbo učinkovin, ki delujejo preko dopaminergičnega sistema so močno izgubili na pomenu, saj je večina predstavnikov neselektivnih in imajo zaradi svoje strukture tudi antihistaminično in antidepresivno delovanje ter inhibirajo privzem dopamina. Klasičen primer antiholinergika za zdravljenje Parkinsonove bolezni je biperiden (**23**). Po strukturi ustreza klasičnemu SAR za sintezne antiholinergike s splošno strukturo (**24**) [12].

Skupini R_1 in R_2 sta aromatska, cikloalifatska ali heterociklična obroča. Lahko sta identična, vendar sta pri najučinkovitejših spojinah različna. Običajno je vsaj en izmed obročev aromatski ali heteroaromatski. Z uvedbo večjih obročev (naftalen) izgubimo učinek. R_3 je lahko vodik, hidroksi, metoksi ali karboksamidna skupina; lahko je tudi sestavni del enega izmed obročev. Prisotnost hidroksilne skupine omogoči tvorbo H-vezi z receptorjem, kar prispeva k jakosti interakcij z receptorjem.

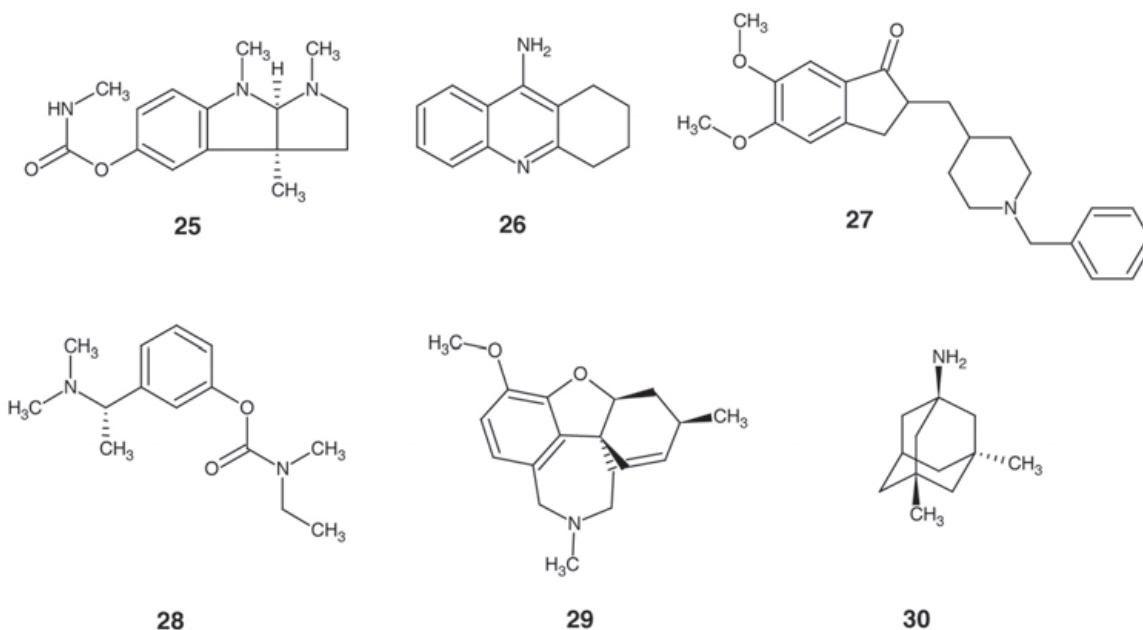
X predstavlja polarizabilno skupino. Najpogosteje je esterska skupina, lahko tudi karbonilna, redkeje amidna skupina ali kisikov atom. Za delovanje ni nujno potrebna, zato jo v nekaterih spojinah nadomešča metilenska skupina. Dušikov atom predstavlja bazični center v molekuli, i se v kislem mediju lahko protonira. Nanj so običajno vezane

krajše alkilne skupine, ki lahko tvorijo obroč. Razdalja med dušikom in C-atomom, na katerega so vezani obroči znaša od 2-4 metilenske skupine, pri čemer so najbolj aktivne spojine z dvema CH_2 skupinama. Biperiden zmanjšuje rigidnost mišic, potenje, salivacijo in do neke mere tudi tremor. Neželeni učinki so povezani z antiholinergičnim delovanjem (CŽS, zamegljen vid, suha usta...) in delovanjem na druge tipe receptorjev [4, 12].

3 Učinkovine za zdravljenje demenc

Alzheimerjeva bolezen je progresivna, ireverzibilna in neozdravljiva nevrolška bolezen, ki predstavlja najpogostejšo obliko demence. Zaradi propada holinergičnih nevronov v skorji možganov, bazalnem jedru in hipokampusu so prizadete tudi kognitivne funkcije. Uporaba prekursorjev acetilholina in učinkovin, ki bi pospešile njegovo sproščanje, se je izkazala za neuspešno. Minimalno izboljšanje kognitivnih funkcij je bilo opaženo le v primeru aplikacije holina. Podobno je bilo tudi pri uporabi holinergičnih agonistov, pri katerih je bil učinek v glavnem omejen na periferijo [20].

Najpomembnejši pristop v terapiji je povečanje holinergične inervacije v možganih, kar lahko dosežemo z inhibitorji acetilholinesteraze, encima, ki je odgovoren za hidrolizo acetilholina. Teoretično gledano se z napredovanjem degeneracije in posledično zmanjšane koncentracije endogenega acetilholina učinkovitost inhibitorjev acetilholinesteraze zmanjšuje. Klasični predstavnik reverzibilnih inhibitorjev fizostigmin (**25**) je dovolj lipofilen, da pride v CŽS, vendar ima prekratek razpolovni čas. Prva učinkovina, ki je bila v ZDA indicirana za terapijo Alzheimerjeve bolezni, je bil aminoakridin takrin (**26**). Pri približno 20% pacientov, zdravljenih s takrinom, je prišlo do



Slika 5: Strukture učinkovin, ki se uporabljajo v zdravljenju demenc
Figure 5: Structures of drugs used for treatment of dementias.

izboljšanja kognitivnih funkcij, vendar učinkovina ne izkazuje selektivnosti napram butirilholinesterazi, poleg tega pa je omejujoč dejavnik tudi hepatotoksičnost takrina [20]. Novejši predstavniki skupine brez hepatotoksičnih učinkov so donepezil (27), rivastigmin (28) in galantamin (29). Donepezil je strukturno neznačilen inhibitor acetilholinesteraze, ki se po peroralni aplikaciji skoraj v popolnosti absorbira in zaradi lipofilnosti lahko prehaja v ČŽS. Plazemski razpolovni čas, ki znaša 70 ur, omogoča enkrat dnevno odmerjanje. Kljub določenim dvomom na začetku so klinične študije v primerjavi s placebom potrdile določeno izboljšanje kognitivnih funkcij pri pacientih z Alzheimerjevo boleznijo v prvih petih letih po začetku zdravljenja z donepezilom. Učinkovina se zato priporoča zlasti pri blagi in zmerni obliki bolezni. Stranski učinki so značilni za učinkovine, ki ojačajo delovanje holinergičnega sistema: slabost, bruhanje, diareja, motnje spanja; včasih se zaradi delovanja na živčno-mišičnem stiku lahko pojavijo krči [21].

Rivastigmin po strukturi spominja na klasična predstavnika neostigmin in piridostigmin. Učinkovina je bistveno bolj polarna kot donepezil in ima kratek plazemski razpolovni čas (2 uri), vendar zaradi tvorbe kovalentne vezi za 10 ur inhibira acetilholinesterazo. Potrebno je dvakrat dnevno odmerjanje, vendar naj bi to težavo odpravili z uvedbo transdermalnih obližev. Na ta način naj bi se tudi zmanjšali stranski učinki, ki so podobni kot pri donepezilu. Glede na dejstvo, da so obliži na tržišču šele dobro leto, bo za njihovo realno oceno potrebno počakati še nekaj časa [22]. Galantamin je kompetitivni reverzibilni inhibitor acetilholinesteraze z razpolovnim časom 8 ur in precej bolj kompleksno strukturo, po ostalih lastnostih pa je podoben prej omenjenima učinkovinama.

Najpomembnejši ekscitatorni nevrotoksin v ČŽS je glutamat. Pri Alzheimerjevi bolezni naj bi prišlo do povečane aktivnosti glutamata na NMDA receptorjih, kar preko zvišanja znotrajcelične koncentracije Ca^{2+} privede do propadanja nevronov. Memantin (30) je strukturno zelo podoben amantadinu in je glavni predstavnik nekompetitivnih inhibitorjev NMDA receptorjev. Zaradi nizke afinitete do receptorjev memantin zgolj prepreči nevrotoksične učinke glutamata, fiziološka vloga receptorja pa je ohranjena, saj še vedno lahko pride do aktivacije pri visokih koncentracijah nevrotoksina. Učinkovina se uporablja zlasti v terapiji zelo razvite Alzheimerjeve bolezni [23].

4 Literatura

- AHFS Drug information 1999, American society of health-system pharmacists, ZDA, 1999.
- Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe. CD-ROM, Mehrplatz-Version für MS-Windows, Springer-Verlag GmbH & Co. Heidelberg, 2004.
- Register zdravil republike Slovenije IX, Inštitut za varovanje zdravja republike Slovenije, 2005.
- Williams DA, Lemke TL. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 5th Ed., Lippincott Williams&Wilkins, NY 2003.
- Reven S, Peterlin Mašič L. Alzheimerjeva bolezen: Nova spoznanja in učinkovine. Farm Vestn 2007, 58, 79–85.
- Rascol O, Goetz C, Koller, W, et al. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. Lancet, 2002, 359, 1589–1598.
- Müller T. The role of levodopa in the chronic neurodegenerative disorder — Parkinson's disease. v: Qureshi GA, Parvez SH. Oxidative Stress and Neurodegenerative Disorders. Elsevier, NY 2007, 237–246.
- Hossain MA, Weiner N. Dopaminergic functional supersensitivity: effects of chronic L-dopa and carbidopa treatment in an animal model of Parkinson's disease. J Pharmacol Exp Ther 1993, 267, 1105–1111.
- Samii A, Letwin SR, Calne DB. Prospects for new drug treatment in idiopathic parkinsonism, Drug Disc Today, 1998, 3, 131–140.
- Rinne UK, Birket-Smith E, Dupont E, et al. Levodopa alone and in combination with a peripheral decarboxylase inhibitor benserazide (Madopar) in the treatment of Parkinson's disease: A controlled clinical trial. J Neurol 1975, 211, 1–9.
- Metman L, Del Dotto P, Van Den Munckhof P, et al. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. Neurology 1998, 50, 1323–1326.
- Schapiro AHV, Bezard E, Brotchie J, et al. Novel pharmacological targets for the treatment of Parkinson's disease. Nat Rev Drug Discov 2006, 5, 845–854.
- Brooks DJ, Sagar H. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003, 74, 1071–1079.
- Napolitano A, Zürcher G, Da Prada M. Effects of tolcapone, a novel catechol-O-methyltransferase inhibitor, on striatal metabolism of L-DOPA and dopamine in rats. Eur J Pharmacol, 1995, 273, 215–221.
- Grosset KA, Grosset DG. Pergolide in Parkinson's disease: time for a change? Lancet, 2004, 363, 1907–1908.
- Bennett JP, Piercey MF. Pramipexole — a new dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. J Neurol Sci 1999, 163, 25–31.
- Splinter MY. Rotigotine: Transdermal Dopamine Agonist Treatment of Parkinson's Disease and Restless Legs Syndrome. Ann Pharmacother 2007, 41, 285–295.
- Wu RM, Chen RC, Chiueh CC. Effect of MAO-B inhibitors on MPP+ toxicity in vivo. Ann NY Acad Sci 2000, 899, 255–261.
- Am OB, Amit T, Youdim MB. Contrasting neuroprotective and neurotoxic actions of respective metabolites of anti-Parkinson drugs rasagiline and selegiline. Neurosci Lett 2004, 355, 169–172.
- Wolf EM. Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 6th Ed., Vol. 5, Wiley, NY, 2002, 95–121.
- Rocca P, Cocuzza E, Marchiaro L, et al. Donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: Long-term efficacy and safety. Progr Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatr 2002, 26, 369–373.
- Polinsky RJ. Clinical pharmacology of rivastigmine: a new-generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of alzheimer's disease. Clin Ther 1998, 20, 634–647.
- Rosson R, Adityanjee, Dysken M. Efficacy and tolerability of memantine in the treatment of dementia. Am J Ger Pharmacother 2004, 2, 303–312.