

farmaceutski vestnik 2

Š T 2 . M A J 2 0 0 8 . L E T N I K 5 9

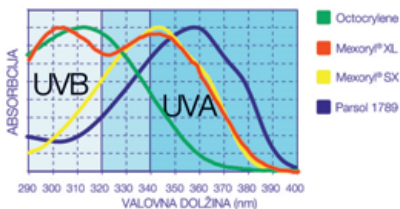
STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE · PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA



CAPITAL SOLEIL

Visoka in uravnotežena zaščita
pred UVA- in UVB-žarki

PATENTIRANI FOTOSTABILNI FILTERNI SISTEM



ZAŠČITA V SKLADU Z EVROPSKIMI PRIPOROČILI

- UVA PF = 1/3 SPF
- $\lambda c > 370$ nm



FORMULA POSEBEJ PRILAGOJENA OTROŠKI KOŽI

- S termalno vodo Vichy.
- Hipoalergena.
- Brez konzervansov in brez parfuma.
- Fotostabilna.
- Preizkušena na občutljivi koži pod pediatričnim nadzorom.
- Odporna proti vodi in potenju.
- Tekstura vidna ob nanosu.



VICHY. ZDRAVJE JE OSNOVNO. ZAČNITE PRI SVOJI KOŽI.

Farmacevtski vestnik

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE • PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

Š T . 2 • M A J 2 0 0 8 • L E T N I K 5 9

Odgovorni urednik

Borut Štrukelj

Častni glavni urednik

Aleš Krbavčič

Glavna urednica

Andrijana Tivadar

Uredniški odbor

Tajda Gala Miharija
Stanko Gobec
Katja Gombač Aver
Iztok Grabnar
Janja Marc
Franc Vrečer

Izdajateljski svet

Stane Srčič
Simona Cencelj
Boštjan Debelak
Mirjana Gašperlin
Lili Grosek
Mirjam Hočevnar Korošec
Anamarija Zega

Naslov uredništva / Address of the Editorial Office:

Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska 184a, 1000 Ljubljana, Telefon (01) 569 26 01
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:
02010-0016686585.

Izhaja šestkrat letno.

Letna naročnina je 70 EUR.

Za tuje naročnike 100 US\$.

Avtor fotografije na naslovnici, Maj Klemenčič

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM

Naklada: 3.200 izvodov

Farmacevtski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published 6 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 70 EUR other countries US\$ 100.

Farmacevtski vestnik is regularly abstracted in:
BIOLOGICAL ABSTRACTS, CHEMICAL ABSTRACTS,
PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, MEDICAL & AROMATIC
PLANTS ABSTRACTS AND INBASE / Excerpta Medica

Letnik 2008 sofinancira

Javna agencija za raziskovalno dejavnost RS.

UVODNIK

Številka Farmacevtskega vestnika, ki jo držite v roki, vsebuje pisne prispevke predavanj Simpozija ob 33. skupščini Slovenskega farmacevtskega društva. Tematike letošnjega Portoroškega simpozija so razdeljen na tri strokovne aktualne sklope: Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis (v obliki satelitskega simpozija v četrtek, 15.5), Alzheimerjeva in Parkinsonova bolezen (osrednja tema simpozija v petek, 16.5.) in vloga farmacevta pri optimizaciji skrbi za bolnike v domovih za ostarele (sobotni satelitski simpozij, 17.5.).

Strokovnjaki iz različnih ved farmacije in medicine bodo predstavili novosti v etiologiji, diagnostiki, patofiziologiji, prognozi in zdravljenju Crohnove bolezni ter ulceroznega kolitisa, ki sta v zadnjih dveh desetletjih v porastu, kar pripisujemo spremembam v načinu življenja in hranjenja. Podan bo pregled vseh zdravilnih učinkovin, ki jih trenutno uporabljamo za obvladovanje teh patofizioloških sprememb.

Ostali dve temi Simpozija sta namenjeni pereči zdravstveni problematiki, povezani s starostniki. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije bo do leta 2050 v razvitem svetu živelo že 12% vseh prebivalcev z izraženimi motnjami zaradi progresivnega razvoja Parkinsonove bolezni in dementnosti, med katero je daleč največ Alzheimerjevih bolnikov, ki bodo potrebovali nego in strokovno oskrbo. Seveda, v kolikor ne bomo uspeli odkriti učinkovitih metod zdravljenja ali vsaj lajšanja teh bolezenskih stanj, ki prizadenejo starostnike. O tem, kaj imamo trenutno na razpolago, kako obvladujemo razvoj in napredovanje bolezenskih znakov in kako skrbimo za starostnike, ki so glavna tarča omenjenih bolezni, bodo predavali priznani strokovnjaki s širših področij farmacije in zdravstva.

Prisotnost na Simpoziju, ki v dveh dneh povezuje vseslovensko farmacijo, ni le strokovno srečanje. Druženje krepi občutek pripadnosti stroki in združuje farmacevte na različnih področjih delovanja. Ko se tako po letu dni zopet srečamo, sežemo v roke in izmenjamo nekaj besed, pridemo vedno znova do spoznanja: stroka smo ljudje! Veliko izkušenj in znanja lahko zaživi le v povezavi in sinergiji. Tudi zato imamo Portoroški, naš simpozij.

Prof.dr. Borut Štrukelj

Borut Kocijančič Kronična vnetna črevesna bolezen	43
Guenter J. Krejs <i>Treatment of Inflammatory Bowel Disease</i>	46
Tomaž Bratkovič Biološke učinkovine pri zdravljenju Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa <i>Biologic agents in treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis</i>	47
Aleš Kogoj Etiologija Alzheimerjeve bolezni in drugih najpogostejših demenc	55
Maja Trošt Parkinsonova bolezen <i>Parkinson's disease</i>	60
Leja Dolenc Grošelj Motnje spomina in motnje spanja pri starostnikih <i>Memory and sleep disorders in the elderly</i>	64
Aleš Obreza Pregled relevantnih zdravilnih učinkovin, ki se izdajajo na recept <i>Overview of relevant prescription drugs</i>	68
Damjan Janeš Pregled učinkovin brez recepta in prehranskih dopolnil za bolezni centralnega živčnega sistema <i>A review of OTC drugs and food supplements for neurodegenerative diseases</i>	75
Igor Locatelli, Aleš Mrhar Odmerjanje zdravil za zdravljenje Alzheimerjeve in Parkinsonove bolezni <i>Dosage regimens of drugs used in the treatment of Alzheimer's and Parkinson's disease</i>	79
Milan Orešnik Kognitivna terapija pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo <i>Cognitive therapy of Alzheimer's disease</i>	86
Marko Obradovič Farmakoekonomika zdravil za zdravljenje Alzheimerjeve in Parkinsonove bolezni <i>Pharmacoeconomics of drugs used in the treatment of Alzheimer's and Parkinson's disease</i>	90
Darja Potočnik Benčič, Marina Urbanc Mokotar Vloga farmacevta v skrbi za starostnike <i>The role of a pharmacist - care of the elderly</i>	99
Ljiljana Leskovic Izkušnje in težave medicinskih sester pri dajanju zdravil v domovih za ostarele <i>Experiences and problems of medical nurses with administering medicine in homes for the elderly</i>	104

Kronična vnetna črevesna bolezen

Borut Kocijančič

1 Uvod

Ulcerozni kolitis (UK) in Crohnova bolezen (CB) sta kronični vnetni črevesni bolezni (KVČB), ki bolnike spremljata skozi celo življenje. Zanju je značilen kronični potek bolezni z možnimi pogostimi zagoni in vmesnimi različno dolgimi remisijami. Dejansko še ni jasno ali gre za dve različni vnetni bolezni ali pa gre le za različni odgovor na številna vnetna dogajanja.

Ulcerozni kolitis prizadene le debelo črevo, lahko le v določenih delih. Vedno je prizadet rektum in prizadene le sluznico črevesa. Bolezen se lahko postopoma širi tudi na ostale dele debelega črevesa. Pogosteje bolezen poteka z manjšimi zapleti, občasno pa so zapleti lahko zelo hudi. Po 10-ih do 15-ih letih pri bolnikih z ulceroznim kolitisom iz posledičnih polipov lahko pride do nastanka raka črevesa, zato je potrebno bolnika endoskopsko pogosto kontrolirati.

Pri Crohnovi bolezni zaradi transmuralnega granulomatoznega vnetja lahko pride do pomembnih stenoz, ki lahko zahtevajo tudi operativno zdravljenje. Bolezen lahko zajame kateri koli predel prebavne cevi od ustne votline do anusa, redkeje tudi izven prebavne cevi. Najpogostejše je prizadet predel terminalnega ileuma in/ali debelega črevesa. Crohnova bolezen lahko povzroči nastanek stenoze, abscesa, fistule, zaplete izven prebavne cevi. Kljub težkemu poteku in kroničnosti bolezni pa je maligna preobrazba zelo redka.

Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis se razlikujeta med seboj glede na klinični potek bolezni, histološko sliko biptov ali operativnega materiala. Pri več kot 10 odstotkov bolnikov histološka slika ni tipična za nobeno od obeh bolezni in govorimo o intermediarnem sindromu, ki se v kasnejših letih glede na potek in noge histološke karakteristike prevesi v eno od obeh bolezni.

Vnetna črevesna bolezen je kronična bolezen in zahteva dolgotrajno, občasno doživljenjsko zdravljenje. Ob upoštevanju navodil glede hrane in jemanja predpisanih zdravil je potrebno tudi dobro sodelovanje bolnika v procesu zdravljenja. Le-ta mora biti pozoren na zagone bolezni in možne zaplete. Kljub zdravljenju bolezni z izbranimi zdravili in kombinacijo raznih zdravil v spreminjajočih se odmerkih so glede na aktivnost bolezni in nastajanje zapletov občasno potrebni tudi operativni posegi. Le-ti ne spremenijo potrebe po zdravljenju osnovne bolezni tudi vnaprej.

2 Etiologija in patogeneza bolezni

Etiologija in patogeneza kronične vnetne črevesne bolezni še ni jasna. Število bolnikov z leti narašča, predvsem število bolnikov s Crohnovo

boleznijo. Študije potrjujejo domneve, da so za ulcerozni kolitis in Crohnovo bolezen odgovorni genetski dejavniki, dejavniki iz okolja, predvsem motnja v uravnavanju imunskega odziva in motnje v sluznični propustnosti.

Genetski dejavniki so za nastanek bolezni verjetno najbolj odgovorni, čeprav za bolezen krivega gena še niso odkrili. Našli so povezavo genskega mesta na kromosomu 16, obstaja pa domneva, da je verjetni vzrok bolezni v večih genih. Genski vzrok bolezni razlagajo tudi s pogostejšimi pojavi kronične vnetne črevesne bolezni v določenih družinah, predvsem Crohnove bolezni. Moten je tudi imunski odgovor na običajno črevesno floro in s posledično proliferacijo limfocitov. Pri zdravem človeku obstaja imunska toleranca med imunskim sistemom in lastno črevesno floro. Pri bolnikih s KVČB pa so ugotavljali zvišan titer protiteles IgG. Povečana propustnost črevesne sluznice omogoča vstop toksinom in antigenom ter s tem zmanjšujejo obrambno sposobnost organizma, kar so dokazali pri Crohnovi bolezni. Aktivirani limfociti izločajo citokine, ki imajo pomembno vlogo pri uravnavanju vnetnega dogajanja v črevesni sluznici. Raziskave so pokazale, da kajenje poveča tveganje za nastanek Crohnove bolezni, vpliv različnih bakterij na KVČB pa še ni razložen. Antigeni v hrani lahko sprožijo vnetne spremembe pri bolnikih s KVČB, ni pa še pojasnjeno zakaj apendektomija preprečuje nastanek ulceroznega kolitisa. Neugoden vpliv nesteroidnih antirevmatikov pri bolnikih s KVČB še ni docela razjasnjen, čeprav so dokazali, da ta terapija lahko stanje bolezni poslabša.

3 Epidemiologija

V Evropi je incidenca ulceroznega kolitisa višja kot Crohnove bolezni. Večja je v severni kot v južni Evropi. Incidenca ulceroznega kolitisa je od 3-15 bolnikov na 100.000 prebivalcev, prevalenca pa 50-80. Incidenca Crohnove bolezni je 1-10 bolnikov na 100.000 prebivalcev, prevalenca pa 20-100. Ulcerozni kolitis se pojavlja običajno šele po 25. letu starosti, Crohnova bolezen pa lahko 10 let prej, drugi vrh pa je po 50. letu starosti. Oba spola sta pri KVČB približno enako zastopana, čeprav se v zadnjih letih bolezen pogosteje pojavlja pri ženskah. Ocena je, da imamo v Sloveniji približno 1000 bolnikov s KVČB s postopnim naraščanjem.

4 Klinična slika KVČB

Bolezen je kronična in ima značilne zagone in vmesne krajše ali daljše remisije, lahko tudi 10 ali več let. Zagoni so lahko dolgotrajni in si hitro sledijo.

4.1 Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je prepoznan hitreje zaradi tipičnih hemohezij in drisk, ki jih ima večina bolnikov. Pogosto bolezen spremlja bolečina v trebuhu. Bolezen je odvisna od aktivnosti in razširjenosti vnetja sluznice, ki je lahko prisotna samo v rektumu, lahko pa zajame sluznico celega debelega črevesa. Pri prizadetostih kratkih segmentov črevesa je bolezen običajno lažje vodljiva z manjšimi krvavitvami in manjšim številom stolic, redkejši so sistemski zapleti, vročina. Pri prizadetosti vsaj polovice ali celega debelega črevesa pa so zagoni običajno hudi s pogostimi krvavimi stolicami, lahko 10 ali več dnevno, z obilnimi krvavitvami, vročino. Hitreje se pojavi anemija, hipoalbuminemija, telesno propadanje, visoki so parametri vnetja. Toksični megakolon je redek zaplet bolezni, ki pa zahteva operativno odstranitev črevesa. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom so izven črevesni zapleti bolezni redki, razen primarnega sklerozantnega holangitisa in to šele po letih bolezni v relativno majhnem številu. Po 10 ali več letih bolezni se pri bolnikih razvijejo posledični regeneratorni polipi, ki lahko z leti maligno alterirajo, tako da je ob velikem številu polipov nevarnost nastanka raka in je večkrat potrebna totalna kolektomija.

4.2 Crohnova bolezen

Crohnova bolezen lahko prizadene kateri koli segment prebavne cevi od ust do anusa, lahko je lociran na večih mestih. Vsaj tretjina ima bolezen locirano v tankem, druga tretjina pa v debelem črevesu. Preostali bolniki imajo prizadeto tanko in debelo črevo. Pri CB ima bolečine kot vodilni simptom skoraj 80 odstotkov bolnikov. Hemohezijo pa ima le 20 odstotkov bolnikov. Bolečine običajno niso tako hude, se selijo in niso tako specifične, da bi pri bolnikih zgodaj opravili diagnostične preiskave. Običajno bolezen traja že več mesecev preden se diagnoza postavi. Diareja je zelo pogosta, prav tako izguba telesne teže in ponavljajoče se temperature. Zaradi prizadetosti vseh slojev črevesne stene lahko pride do simptomatskih stenoz ali celo do zapore črevesa. Neredko se bolezen ugotovi šele ob nujni operaciji zaradi zapore črevesa. Bolezen lahko potreka dokaj dramatično ob prizadetem bolniku z visoko temperaturo, progredientnim hujšanjem, pojavom abscesov ali fistul, ki bolnika ogrožajo in mu pomembno zmanjšujejo kvaliteto življenja. Ob vročini in zagonu vnetja imajo bolniki pogosto povišan C reaktivni protein (CRP), povišane trombocite kot pri vnetni reakciji, hipoalbuminemijo, povišane retente, znižano železo, pojavi se anemija, pospešena sedimentacija.

5 Zunaj črevesni simptomi pri KVČB

Skoraj polovica bolnikov s KVČB ima zaplete, ki so občasni ali trajni. Najpogostejši so temperatura, kožne spremembe, in sicer nodozni eritem in pioderma gangrenosum, poliartritis, sakroileitis, ob tem konjunktivitis, iridociklitis in ureitis, sklerozantni holangitis, redkeje miokarditis in endokarditis, alveolitis, pljučna fibroza, trombembolizmi, tudi pojav hemolitične anemije. Pri kožnih spremembah gre za spremembe na nogah distalno, sklepne bolečine se lahko selijo po posameznih sklepih, tudi z lokalnim vnetjem, redko se razvije sklerozantni holangitis. Simptome lahko spremlja slabokrvnost, znižana koncentracija albuminov, posledična osteoporoza, delno tudi na račun motnje resorpcije in jemanja kortikosteroidov. Nodozni eritem je posledica vnetnih sprememb ob vaskulitisu in se običajno pojavi na

sprednji strani goleni. Gre za neostre, do več cm velike rdečkaste otekline, ki so lahko boleče. Gangrenozna pioderma se pojavi predvsem na spodnjih okončinah kot globok nekrotizirajoči ulkus. Pri artritisu gre za bolečnost posameznega sklepa, bolečina nastopi nenadno, traja do 48 ur in se seli na drug sklep asimetrično. Artritis so prisotni ob zagonu bolezni in ne v umirjeni fazi. Primarni sklerozantni holangitis je lahko povezan z ulceroznim kolitisom in se pokaže najprej s patološkimi jetrnimi testi, kasneje bolezen preide v jetrno cirozo. V tej fazi bolezni so bolniki kandidati za jetrno presaditev.

Posledično se pri bolnikih s KVČB pojavi pomanjkanje vitaminov s posledično mišično atrofijo, osteomalacijo, nočno slepoto, hiperkeratozo, motnje v strjevanju krvi. Zaradi pomanjkanja minerala kot so železo, kalcij, cink in magnezij se razvije slabokrvnost, motnje v rasti, oligospermija in motnje v delovanju imunskega odziva. Zaradi izgube beljakovin se pojavijo edemi, ki se razvijejo tudi zaradi motene črevesne absorpcije. Ob motnji absorpcije se razvije tudi slabokrvnost, dehidracija, žolčni in ledvični kamni.

Klinična slika KVČB je lahko zelo raznolika. V začetku bolezen še nima tipičnih znakov in lahko pomislimo na različne bolezni. Za potrditev bolezni so pomembni anamnestični podatki, črevesni in v začetku faze bolezni redkeje zunaj črevesni klinični simptomi in znaki bolezni. Pomembni so laboratorijski izvidi krvi in mikrobiološke preiskave. V dobro orientacijo bolezni so slikovne preiskave, kot so UZ trebuha, nekontrastne in kontrastne rentgenske preiskave črevesa, scintigrafija z označenimi levkociti, redkeje uporabljena magnetna resonanca in endoskopska videokapsula. Izborna diagnostična metoda pa je endoskopski pregled zgornje in spodnje prebavne cevi z odvzemi materiala za histološke preiskave in histološko makroskopsko opredelitvijo. Bolniki s KVČB imajo že v začetku bolezni prisoten vsaj en ali več znakov bolezni, kot so bolečina v trebuhu, driska, krvavitev iz prebavne cevi kot hemohezija in odvajanje krvavega sluzastega blata ali blata pomešanega s krvjo. Pri kliničnem pregledu lahko zatipamo zatrdlino, ki je lahko boleča in premakljiva. V začetku bolezni se redkeje pojavijo fistule, analne fisure in abscesi, niso pa nemogoči, saj je bolezen lahko že dalj časa potekala asimptomatsko in s prikritimi simptomi ter so bili bolniki pregledani šele ob pojavu povišane temperature, hujšanju, zaostajanju v rasti, pri sklepnih bolečinah, prizadetosti oči ali pri pojavu kožnih sprememb.

6 Endoskopske preiskave prebavnega trakta

So izborne preiskave pri prepoznavanju KVČB od drugih bolezenskih stanj s podobno klinično sliko kot so infektivna črevesna bolezen, bolečine ob jemanju določenih zdravil, divertikulitis, rakava obolenja, infekcija s HIV-om, motene črevesne pasaže, preraščanje raka iz okolnih organov v črevo, ipd.

V diagnostičnem postopku je najpomembnejša preiskava koloileoskopijska, pri kateri pregledamo celotno debelo črevo in končni del tankega črevesa, kjer je najpogostejša lokacija Crohnove bolezni. Pogosto imajo v diagnostičnem algoritmu bolniki najprej opravljeno rektoskopijo, s katero pregledamo zadnjih 30 cm debelega črevesa. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom je rektum vedno prizadet, tako da smo diagnozo postavili že z rektoskopijo, koloskopija pa pokaže še ostale možne prizadete dele debelega črevesa, saj je možno da je

ulcerozni kolitis lociran v enem ali večih predelih debelega črevesa. Crohnova bolezen pa lahko prizadene kateri koli segment prebavne cevi od ust do anusa in zato je nujno opraviti ezofagogastrobulboskopijo, pri kateri pregledamo celotno zgornjo prebavno cev od ustne votline pa vse do Treitzovega ligamenta v predelu descendentnega dela dvanajstnika. Opravi se lahko tudi ileoskopija, s katero lahko opravimo pregled še precejšnjega dela tankega črevesa skozi usta s pomočjo endoskopa z enim ali dvema balonoma.

Kapsulna endoskopija je diagnostična metoda, ki s slikovnim prikazom do 50.000 slik prikaže tudi distalne dele tankega črevesa in je dokaj zanesljiva za ugotovitev patologije tankega črevesa ter tudi vse do sredine debelega črevesa. Zaradi nevarnosti, da bi kapsula povzročila črevesno zaporo ob eventualni stenozi je potrebno predhodno s kontrastnimi rentgenskimi preiskavami izključiti obstoj stenoz v črevesu. Slabost kapsulne endoskopije pa je v tem, da gre le za vizualno oceno, saj ni možnosti odvzema biopsij, kar nam klasične endoskopske preiskave omogočajo. Možna je tudi intraoperativna endoskopija, ko pri odprtem trebuhu pregledamo predele črevesa z normalnim klasičnim endoskopom.

Sama endoskopska slika pa ni zadostna za oceno bolezni, zato je nujna histološka opredelitev bolezni, ki nam poda ugotovitev o aktivnosti bolezni in globini prizadete sluznice oziroma pojavnosti maligne alteracije. Poleg tega razločimo med seboj Crohnovo bolezen in ulcerozni kolitis. Pri aktivni bolezni se v lamini propriji kopičijo plazmatke, nevtrofilci in limfociti, lahko so prisotni kriptni abscesi, zmanjšana je mucinska sekrecija. Pri Crohnovi bolezni so značilni

granulomi, neenakomerno sluznično vnetje z žariščnim kriptitisom, redki so kriptni abscesi, vnetje ni v vseh segmentih enako.

Ob ustreznem medikamentoznem zdravljenju, ki je lahko doživljenjsko so potrebne pogoste klinične, endoskopske in histološke kontrole. Ob pojavu fistul, ki ne reagirajo na terapijo, enako ob pojavu abscesov, stenoz, pojavu raka ali ob nastanku toksičnega kolona, je potrebno operativno zdravljenje v delu črevesa in redkeje z odstranitvijo celega, predvsem debelega črevesa. Uspešno zdravljenje, konzervativno ali operativno, pomembno izboljša kvaliteto življenja bolnika s KVČB in omogoča možnost dosega normalne pričakovane dobe starosti. Računati pa moramo, da so kljub stalnemu zdravljenju možni vedno nepredvideni zapleti, zato moramo biti nanje pripravljeni in moramo bolnika nanje tudi opozoriti.

7 Zaključek

Bolniki s KVČB so kronični bolniki in jih bo bolezen ob kratkih ali trajnejših remisijah spremljala celo življenje. Bolezen moramo glede na njene simptome spoznati čimprej, neredko že v otroški dobi, saj lahko ob zdravljenju vplivamo tudi na izbor poklica bolnika in s tem vsaj začasno odklonimo potrebe po poklicnih prekvalifikacijah. Bolniki morajo biti vnaprej stalno zdravljeni in nadzorovani. Zaradi možnih zapletov bolezni, pojava stenoz, ileusa, abscesa, fistul ali raka, je ob konzervativni terapiji možna tudi operativna terapija z dobrimi rezultati. Dobro vodenje bolezni omogoča bolnikom tudi opravljanje svojega ali spremenjenega poklica, kar ugodno vpliva na bolnika, saj je večina bolnikov v fazi svoje bolezni še v obdobju aktivne zaposlitve.

Treatment of Inflammatory Bowel Disease

Guenter J. Krejs

The etiologies of the two idiopathic inflammatory bowel diseases (IBD), ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), are still poorly understood. There is, however, progress in understanding some of the underlying mechanisms such as changes in barrier function, infection as trigger, genetic predisposition, immunological reactions and inflammatory cascades in the mucosa. Medical therapy entails nutritive measures, and anti-inflammatory and anti-infectious drugs, along with immunosuppressive agents and biologicals.

Sulfasalazine had been the standard of therapy for acute IBD and for maintaining remission following its synthesis by Nana Svartz in the 1940s. Its use is limited by its side effects, which are mainly due to the sulfapyridine component. In the context of IBD, it is now mainly used when that disease is associated with arthritis and arthralgias. Thus, the second moiety, 5-amino salicylic acid (mesalazine) was prepared to be given alone, since it is this moiety that appears to have the beneficial effects in IBD due to its anti-inflammatory properties.

Table 1

DRUG THERAPY FOR CROHN'S DISEASE		
First line	Second line	Third line
Active Disease		
Mesalazine (granulate) 3 g/day	Budesonide (9 g/day) or prednisolone (60 mg/day)	Azathioprine or 5-mercaptopurine or metronidazole (perianal disease, fistulas) or TNF- α antibodies (infliximab, adalimuma)
Maintenance of remission		
Azathioprine		

Mesalazine is available in stomach-coated and slow release form and as an enema. The latest galenic advance is a granulate that is now preferred as a single daily dose. Two 5-ASA molecules have been bonded to osalazine. The bond is split by bacteria in the colon to make 5-ASA available for action on the inflamed mucosa.

Therapy of IBD has also relied heavily on corticosteroids and this is particularly true for CD. Poorly absorbable steroids such as budesonide are now preferred to avoid systemic side effects.

Immunosuppressive agents such as azathioprine and 5-mercaptopurine (in CD) and cyclosporine (in UC) are second- or third-line drugs in the therapy of IBD and their use has markedly increased.

Great advances have been brought about by biologicals such as TNF- α antibodies (infliximab and adalimumab). A synopsis of drug treatment for CD and UC is given in the tables.

Table 2

DRUG THERAPY FOR ULCERATIVE COLITIS		
First line	Second line	Third line
Active Disease (Pancolitis)		
Mesalazine (granulate) or sulfasalazine when associated with arthritis	Add or substitute with prednisolone 40 mg/day	Add cyclosporine 5 mg/kg BW/day or tacrolimus or infliximab
Active Disease (left sided)		
Mesalazine enema	Add oral mesalazine (3 g/day) or sulfasalazine (4 g/day) when associated with arthritis	Add prednisolone (40 g/day), if ineffective add cyclosporine (5 mg/kg BW/day) or tacrolimus or infliximab
Maintenance of remission		
Mesalazine 1-2 g/day	or Olsalazine 1-2 g/day	or E. coli Nissle

Biološke učinkovine pri zdravljenju Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa

Biologic agents in treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis

Tomaž Bratkovič

Povzetek: Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis sta dve obliki kronične vnetne črevesne bolezni. V zadnjih desetletjih je razumevanje njune patofiziologije močno napredovalo, a etiologija še vedno ostaja nepojasnjena. Konvencionalno farmakološko zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni sloni na uporabi neselektivno delujočih protivnetnih in/ali imunosupresivnih učinkovin, kar pri številnih bolnikih izzove neželene učinke ali celo resne iatrogene zaplete. Razvoj novih, varnejših in učinkovitejših zdravil, ki bi selektivno zavirala kaskadne reakcije vnetja, je ne le dobrodošel, temveč potreben. V Evropski uniji je trenutno za zdravljenje hudih oblik Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa, neodzivnih na običajno zdravljenje, odobrena uporaba dveh bioloških zdravil (v Združenih državah Amerike je nedavno dovoljenje za promet pridobilo že tretje), v različnih stopnjah kliničnih raziskav pa se jih nahaja še nekaj. Pričujoči pregledni članek povzema trenutno stanje bioloških zdravil za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni.

Abstract: Crohn's disease and ulcerative colitis (conditions together known as inflammatory bowel disease) are chronic inflammatory diseases affecting the bowel, whose causes remain unknown. In the last decades, however, our understanding of the pathophysiology of these conditions has enormously advanced. Conventional treatment of inflammatory bowel disease largely relies on the use of anti-inflammatory or immunosuppressive drugs that tend to act rather nonspecifically, often causing severe adverse effects that can even result in discontinuation of treatment. It is thus clear that development of safer and more effective drugs selectively blocking the inflammatory cascade is needed. In the European Union and the United States two and three biologic agents, respectively have already been approved for the management of Crohn's disease and ulcerative colitis unresponsive to conventional treatment and development of several more is on the way. This review reports on current status of biological therapy for inflammatory bowel disease.

1 Kronična vnetna črevesna bolezen

Ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen sta dve obliki kronične vnetne črevesne bolezni. Etiologija obeh je slabo pojasnjena. Po prevladujočem mnenju je za razširjeno vnetje črevesne sluznice odgovorna motnja v delovanju lokalnega (sluzničnega) imunskega sistema, ki se pretirano odzove na normalno neškodljivo črevesno floro. V razvoj in potek bolezni so verjetno vpleteni tako genetski kot okoljski dejavniki (prehranjevalne navade, kajenje, okužbe s patogenimi mikroorganizmi, uporaba nesteroidnih protivnetnih učinkovin in sestava komezalne flore) (1, 2).

Za obe bolezni je značilno izmenjevanje obdobij akutnih zagonov in remisij (odsotnosti bolezenskih znakov). Vnetne spremembe pri ulceroznem kolitisu so lahko omejene le na danko, levi del debelega črevesa ali pa zajemajo celoten kolon, vselej pa so enakomerno porazdeljene po določenem segmentu sluznice debelega črevesa. Od

bolezenskega fenotipa je odvisna prizadetost kakovosti bolnikovega življenja. Značilno se v obdobjih zagona bolezni pojavlja driska, ki jo pogosto spremlja krvavitev v črevesni lumen. Mogoči so akutni življenjske ogrožajoči zapleti kot so toksična razširitev debelega črevesa, predrtje črevesne stene ali obsežna izguba krvi. Pri pomembnem deležu bolnikov (6 do 47 %) se pojavljajo tudi zunajčrevesni znaki bolezni (najpogosteje osteoporoza, ustne razjede, artritis in uveitis) (3). Nasprotno je lahko vnetje pri Crohnovi bolezni razpršeno po celotnem prebavnem traktu, pogosteje prizadene tanko kot debelo črevo. Vnetni procesi potekajo segmentalno in niso omejeni le na sluznico, ampak potekajo tudi v steni prebavne cevi. Praviloma so ob nastopu bolezni akutni zagoni pogostejši, kasneje pa so obdobja remisij daljša. Bolezenski znaki so zelo podobni tistim pri ulceroznem kolitisu, kar otežuje diagnostiko (3, 4). Pri bolnikih s prizadetostjo tankega črevesa večkrat opažamo zožitve črevesa in oviran prehod vsebine, medtem ko se pri bolnikih s Crohnovo boleznijo debelega črevesa značilno pojavlja krvava driska. Drugi črevesni zapleti (fistule in ognjoki) se pojavljajo pri 16 do 26 % bolnikov (5).

2 Konvencionalno zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni

Ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen sta kronični obolenji, ki zahtevata dolgotrajno zdravljenje. Bistvena za uspešen potek zdravljenja je točna opredelitev bolezenskega fenotipa (stopnje bolezni in razširjenosti vnetja). Konvencionalno farmakološko zdravljenje s protivnetnimi učinkovinami je smiselno dopolnjevati s posebno dieto, ki naj bi omejevala nastop sekundarnih zapletov, kakršna je osteoporoza, povezanih z malabsorpcijo zaradi pogostih prebavnih težav ali s kronično rabo glukokortikosteroidov (2, 4). Operativno zdravljenje z resekcijo obolelega segmenta je indicirano le za *lokalizirane* oblike bolezni, tudi z namenom odstranitve fistul (4).

Osnovni cilj farmakološkega zdravljenja kronične vnetne črevesne bolezni je omejiti in odpraviti akutne vnetne zaplete in kasneje vzdrževati stanje remisije. Običajno posegamo po zdravilih s protivnetnimi (aminosalicilati in glukokortikosteroidi) ter imunosupresivnimi učinkovinami (tiopurini, ciklosporin in metotreksat). Antibiotike uporabljamo za preprečevanje sepse, ki je potencialen zaplet pri Crohnovi bolezni, in po operativni odstranitvi perianalnih fistul (2, 3, 4).

Rezultati populacijskih raziskav nakazujejo, da ima konvencionalno zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni relativno nizko učinkovitost. Tako le 42 oz. 12 % bolnikov s Crohnovo boleznijo ne občuti več bolezenskih simptomov po dveh oz. desetih letih od začetka

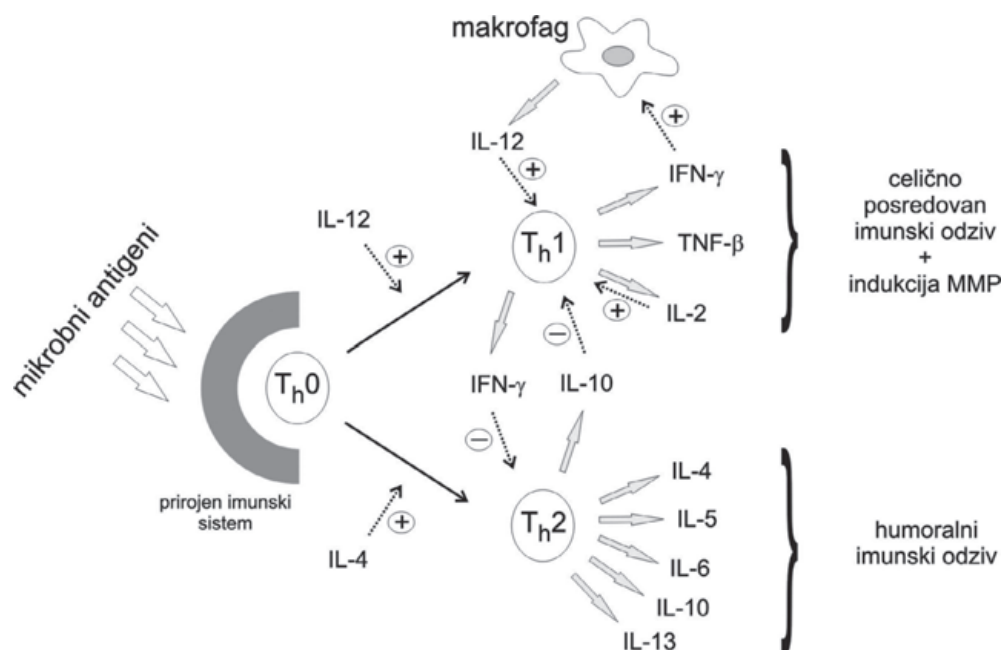
zdravljenja, pri 10 oz. 1 % bolnikov pa je bolezen v tem času celo nepretrgoma aktivna (6).

3 Biološke učinkovine za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni

Omejena uspešnost konvencionalnih terapevtskih pristopov je v zadnjem desetletju botrovala poskusom razvoja novih učinkovitejših in varnejših zdravil za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni. Pri tem so se znanstveniki opirali na hitro rastoče znanje o podrobnih imunoloških mehanizmi, ki jih povezujemo s patogenezo kroničnega vnetja (4). V nadaljevanju bom zato predstavil nove potencialne mehanizme delovanja bioloških učinkovin za zdravljenje ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni. V zadnjem delu članka bom podrobneje opisal nekatere biološke učinkovine, ki so se že uveljavile v klinični praksi ali pa se nahajajo v različnih stopnjah kliničnih preizkušanj.

3.1 Pregled potencialnih prijemališč bioloških učinkovin za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni

V fizioloških pogojih so vnetni procesi, ki potekajo v črevesni sluznici, skrbno nadzorovani. Razmerje med pro- in protivnetnimi citokini je tisti dejavnik, ki vzdržuje integriteto sluznice. Antigen-predstavitvene celice neprenehoma vzorčijo antigene, ki prispejo v sluznico. Ko nanje naletijo sluznični limfociti, se aktivirajo in pričnejo izločati interferon- γ (IFN- γ) in



Slika 1: Poenostavljena shema imunskega odziva, posredovanega s specifičnimi citokini celic pomagalk tipov T_h1 in T_h2 (prirejeno po 1). [IL, interleukin; IFN, interferon; TNF, dejavnik tumorske nekroze]

Figure 1: Simplified schematic representation of T-helper (T_h)-1 and T_h -2-mediated cytokine profiles and immune response (adapted from ref. 1). [IL, interleukin; IFN, interferon; TNF, tumor necrosis factor]

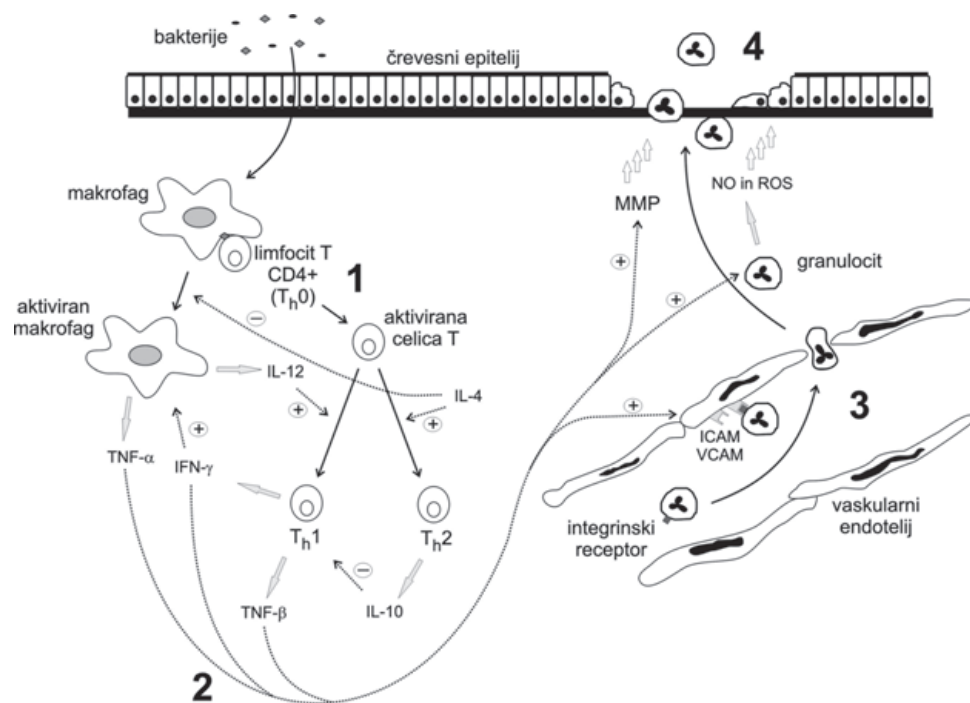
interlevkin-2 (IL-2). Slednji izzove klonalno ekspanzijo limfocitov T in potencira aktivnost limfocitov B in T (1).

Osrednjo vlogo v specifičnem imunskem odzivu igrajo limfociti T CD4+. Glede na to, katere citokine izločajo (in posledično kakšna je njihova naloga v vnetnem procesu), jih delimo na celice pomagalk tipa T_H1 in T_H2 (slika 1).

Celice T_H1 uravnavajo celični imunski odziv in izločajo IL-2, IFN- γ ter dejavnik tumorske nekroze- β (TNF- β). IFN- γ spodbuja makrofage k fagocitozi in izločanju IL-12. Slednje še okrepi delovanje T_H1 . Kot pomembna citokina, ki vzdržujeta kronično vnetno reakcijo, velja izpostaviti TNF- α in TNF- β (prvega izločajo makrofagi, celice T in NK, drugega pa aktivirane celice T in B) (7). V sluznični mikrovaskulaturi izzoveta povišano izražanje adhezijskih molekul, kakršne so selektini in t. i. ICAM (intercellular adhesion molecule; medcelične adhezijske molekule) in VCAM (vascular cell adhesion molecule; adhezijske molekule žilnih celic). Naivni, spominski in efektorski limfociti T ter druge imunske celice (predvsem nevtrfilci) se prek integrinskih

receptorjev pritrdijo nanje in prehajajo iz kapilarnega lumna do mesta vnetja (slika 2). To še okrepi vnetni odgovor in dodatno prispeva k poškodbi tkiva (1). Provnetni citokini celic T_H1 so domnevno povezani tudi z aktivacijo metaloproteaz zunajceličnega matriksa (MMP), ki jim pripisujemo odgovornost za propadanje tkiv. Celice T_H2 uravnavajo humoralni imunski odziv in izločajo protivnetne citokine IL-4, IL-5, IL-10 in IL-13 in nekatere provnetne citokine (npr. IL-6). Prek specifičnih citokinov ena vrsta celic pomagalk zavira delovanje druge in obratno (slika 1) (1). Crohnovo bolezen povezujejo s provnetnimi citokini, ki jih izločajo celice T_H1 , medtem ko je citokinska slika pri ulceroznem kolitisu bolj zapletena: običajno opazimo povišano raven citokinov IL-5 in IL-13, a tudi TNF in IFN- γ , znižana pa je raven IL-12 (1, 6). Tako predstavlja zaviranje odziva celic T_H1 na mikrobnne antigene obetaven pristop k zdravljenju kronične vnetne črevesne bolezni, predvsem Crohnove bolezni (1).

Slika 2 povzema potencialne terapevtske tarče bioloških učinkovin (nekaterih že uveljavljenih, nekaterih še v razvoju) za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni.



Slika 2: Pregled potencialnih mehanizmov delovanja bioloških učinkovin za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni (prirejeno po 1 in 4). Področja delovanja lahko razdelimo na: (1) preprečevanje aktivacije limfocitov T, (2) preprečevanje okrepitve imunskega odziva s provnetnimi citokini, (3) preprečevanje adhezije in transendotelijske migracije imunskih celic ter (4) preprečevanje tkivnih poškodb in spodbujanje obnove. [IL, interlevkin; TNF, dejavnik tumorske nekroze; IFN, interferon; ICAM, medcelična adhezijska molekula; VCAM, adhezijska molekula žilnih celic; MMP, metaloproteaze zunajceličnega matriksa; NO, dušikov(II) oksid; ROS, reaktivne kisikove spojine]

Figure 2: Overview of potential therapeutic targets for biologic agents in inflammatory bowel disease (adapted from ref. 1 and 4). Intervention sites can be divided into the following areas: (1) inhibition of lymphocyte T activation, (2) inhibition of cytokine mediated response amplification, (3) inhibition of immune cell adhesion and transendothelial migration and (4) injury inhibition and stimulation of tissue repair. [IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor; IFN, interferon; ICAM, intercellular adhesion molecule; VCAM, vascular cell adhesion molecule; MMP, matrix metalloproteinase; NO, nitric oxide; ROS, reactive oxygen species]

3.2 Biološke učinkovine, ki preprečujejo aktivacijo limfocitov T

3.2.1 Toralizumab

Toralizumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG1 proti ligandu CD40 (CD40L). CD40L je pomemben kostimulativni membranski glikoprotein, ki se izrazi na limfocitih T ob interakciji z antigen-predstavitvenimi celicami. Klinične raziskave o uporabnosti toralizumaba za zdravljenje Crohnove bolezni so opustili zaradi suma, da izzove tromboembolijo (1).

3.2.2 Priliksimumab

Priliksimumab je himerno mišje-človeško protitelo IgG1 proti membranskemu glikoproteinu CD4, ki se nahaja v membrani limfocitov T in nekaterih drugih imunskih celic. CD4 je koreceptor T-celičnega receptorja in se tudi sam veže na poglobitveni histokompatibilnostni kompleks vrste 2 na antigen-predstavitvenih celicah. Prvi rezultati kliničnih raziskav nakazujejo zmerno učinkovitost priliksimumaba za zdravljenje Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa (8).

3.2.3 Vasilizumab

Vasilizumab je humanizirano monoklonsko protitelo proti kompleksu CD3, ki je povezan s T-celičnim receptorjem. Klinične raziskave, ki ocenjujejo varnost in učinkovitost vasilizumaba za zdravljenje hudega ulceroznega kolitisa, neodzivnega na zdravljenje s kortikosteroidi, so še v teku (1).

3.3 Biološke učinkovine, ki preprečujejo okrepitev imunskega odziva s provnetnimi citokini

3.3.1 Antagonisti TNF

Nekateri antagonisti dejavnika tumorske nekroze so že uveljavljene učinkovine za zdravljenje oblik kronične vnetne črevesne bolezni, neodzivne na konvencionalno terapijo, in raznih avtoimunskih bolezni. Učinkovine te skupine so protitelesa, njihovi fragmenti ali pa fuzijski proteini, ki vključujejo fragmente protiteles. Delujejo tako, da blokirajo topno in transmembransko obliko TNF- α in s tem preprečijo njegove neposredne provnetne učinke kot tudi nastajanje in sproščanje provnetnih kemokinov ter izražanje adhezijskih molekul žilnega endotelija (slika 2) (4). Rezultati raziskav *in vitro* kažejo, da vsaj nekateri predstavniki antagonistov TNF izzovejo apoptozo limfocitov in monocitov z vezavo na transmembransko obliko TNF, bodisi prek od komplementa ali od protiteles odvisne citotoksičnosti (6, 9, 10).

Ker vsi antagonisti TNF oslabijo celični imunski odgovor, obstaja ob njihovi uporabi povečana nevarnost virusnih bolezni in nastopa oportunističnih bakterijskih okužb, zlasti če bolnik sočasno prejema tudi druga imunosupresivna zdravila. Med kliničnimi preizkušnji antagonistov TNF so pogosto opazili tudi nekoliko višjo incidenco rakavih bolezni kot pri kontrolni skupini ali pri splošni populaciji. Pred začetkom zdravljenja z antagonisti TNF je tako potrebno najprej odpraviti morebitno okužbo, med samim zdravljenjem pa bolnikovo zdravstveno stanje skrbno spremljati. Če pride do nastanka novotvorb oz. do virusne ali bakterijske okužbe je potrebno z dajanjem antagonistov TNF prenehati (4, 14).

Tvorba nevtralizirajočih protiteles v serumu bolnikov, zdravljenih z antagonisti TNF, zlasti če gre za himerna ali humanizirana protitelesa, je dobro dokumentirana. Pojav povezujemo s pogostostjo vzdrževalnih infuzij. Ena od raziskav je tako potrdila prisotnost protiteles proti infliksimumu, najpogostejše uporabljenemu antagonistu TNF, kar pri 61 % bolnikov po peti infuziji (15). Nevtralizirajoča protitelesa so lahko vzrok zmanjšani učinkovitosti zdravljenja (skrajšanem trajanju odziva na zdravljenje). Temu se sicer lahko izognemo s sočasnim dajanjem imunomodulatorjev (1, 4), a pri tem tvegamo zgoraj opisane zaplete.

Kronično uporabo antagonistov TNF povezujejo tudi z indukcijo avtoproteles, kakršna so protitelesa proti celičnemu jedru ali protitelesa proti dvoverižni DNA (4). Zaenkrat mehanizmi, ki do tega privedejo, in morebitni vplivi izzvanega avtoimunskega odziva na kronično vnetno črevesno bolezen še niso poznani.

3.3.1.1 Infliksimumab

Infliksimumab je himerno mišje-človeško monoklonsko protitelo IgG1, ki se z veliko afiniteto veže na in blokira topne kot tudi transmembranske oblike TNF- α . S TNF- β ne interagira (11). Indiciran je za zdravljenje nekaterih avtoimunskih bolezni (revmatoidnega in psoriaznega artritis, psorize in ankilozirajočega spondilitisa) in obeh oblik kronične vnetne črevesne bolezni (12). Z infliksimumom zdravimo bolnike (tudi pediatrične), ki obolevajo za hudo, aktivno obliko Crohnove bolezni, ki se ne odziva na celoten in ustrezen cikel zdravljenja s kortikosteroidom in/ali zdravilom za zaviranje imunske odzivnosti (glej 13; 11). Infliksimumab je indiciran tudi za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje s kortikosteroidi in 6-merkaptopurinom ali azatioprinom (11).

Obsežna klinična raziskava, ki je vključevala 573 bolnikov s Crohnovo boleznijo, je ocenjevala učinkovitost zdravljenja z infliksimumom in vzpostavila zdaj uveljavljeni terapevtski režim. Vsi bolniki so prejeli infuzijo infliksimumaba (5 mg/kg telesne mase), nakar so ocenili odziv na zdravljenje pri vsakem posamezniku (kot pozitivnega so obravnavali klinični odziv, pri katerem se je vrednost indeksa CDAI (angl. *Crohn's disease activity index*) znižala za vsaj 70 točk in skupno za vsaj 25 %). 335 bolnikov (58 %), ki je zadostilo tema kriterijema, so naključno porazdelili v tri skupine. Prva (kontrolna) je prejela placebo po dveh, šestih in nato vsak osmi teden po začetni infuziji. Druga skupina je v enakih časovnih presledkih prejela infuzijo infliksimumaba (5 mg/kg telesne mase), tretja pa drugi in šesti teden 5 mg infliksimumaba/kg telesne mase, nato pa so odmerke povišali na 10 mg/kg telesne mase. Po štirinajstem tednu (tj. po skupno četrti infuziji) so bolniki s poslabšano klinično sliko lahko zamenjali skupino: tisti iz kontrolne skupine so lahko prešli v drugo, iz druge v tretjo, medtem ko so bolniki iz tretje pričeli prejemati po 15 mg infliksimumaba/kg telesne mase. V tridesetem tednu raziskave je bilo v klinični remisiji 21 % bolnikov iz prve skupine, 39 % ($p = 0,003$) bolnikov iz druge skupine in 45 % ($p = 0,0002$) iz tretje skupine. Srednji čas do prenehanja učinkovanja zdravljenja je bil 19, 38 ($p = 0,002$) in 54 ($p = 0,0002$) tednov za prvo, drugo oz. tretjo skupino bolnikov. V drugi in tretji skupini je statistično značilno več bolnikov (skupno 29 %) lahko opustilo zdravljenje s kortikosteroidi v primerjavi s kontrolno skupino (9 %), potrebnih pa je bilo tudi manj hospitalizacij in operativnih posegov (16).

V klinični raziskavi zdravljenja ulceroznega kolitisa je ista raziskovalna skupina 364 bolnikom dajala placebo ali infliksimab (5 ali 10 mg/kg telesne mase) v enakih časovnih presledkih, kot so jih predhodno izbrali v klinični raziskavi zdravljenja Crohnove bolezni. Oba odmerka sta se izkazala za statistično značilno bolj učinkovita v primerjavi s placebom tekom celotnega trajanja raziskave z vidika doseganja klinične remisije, celjenja črevesne sluznice in možnosti opuščanja rabe kortikosteroidov. Želen klinični odziv je doseglo skupno dve tretjini bolnikov, zdravljenih z infliksimabom, od teh je približno polovica dosegla dolgotrajno remisijo. 22 % bolnikov je lahko prenehalo s kortikosteroidnim zdravljenjem (17).

Pri zdravljenju obeh oblik kronične vnetne črevesne bolezni dajemo infliksimab intravensko v obliki dnevne infuzije v odmerku 5 mg infliksimaba/kg telesne mase. Če se stanje bolniku dva tedna po prvi infuziji ne izboljša, s tovrstnim zdravljenjem praviloma ne nadaljujemo. Nasprotno prejemajo bolniki, ki se na zdravljenje odzovejo, dodatni infuziji v enakih odmerkih dva in šest tednov po prvi aplikaciji in nato vzdrževalni odmerki na vsakih osem tednov (6).

3.3.1.2 Adalimumab

Adalimumab je rekombinantno človeško monoklonsko protitelo IgG1, usmerjeno proti TNF- α . Razvito je bilo s tehnologijo predstavitve na bakteriofagu. Ker za razliko od infliksimaba ne vključuje mišjih aminokislinskih zaporedij v variabilnih področjih, je precej manj imunogeno (4, 11). Adalimumab je indiciran za zdravljenje revmatoidnega in psoriaznega artritisa ter ankilozirajočega spondilitisa, lansko leto pa je bila v Združenih državah Amerike in v Evropski uniji odobrena tudi njegova uporaba za zdravljenje hude, aktivne Crohnove bolezni pri bolnikih, ki se ne odzovejo ustrezno na konvencionalno zdravljenje. Nekatere preliminarne raziskave nakazujejo, da adalimumab učinkovito izzove klinično remisijo celo pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, pri katerih je prišlo do znižanja odziva na zdravljenje z infliksimabom (18, 19).

Klinična raziskava, ki je zajela 299 bolnikov z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo, je potrdila terapevtsko vrednost adalimumaba za to indikacijo. Bolnike so naključno porazdelili v štiri skupine: prve tri so prejele dva odmerka adalimumaba v razmiku dveh tednov (160 in 80 mg, 80 in 40 mg oz. 40 in 20 mg), četrta (kontrolna) pa je prejela placebo. Po štirih tednih je bilo v klinični remisiji 36 % ($p = 0,001$) bolnikov iz prve, 24 % ($p = 0,06$) iz druge, 18 % ($p = 0,36$) iz tretje in 12 % iz kontrolne skupine (20). V nadaljevanju so 55 bolnikov, ki so bili v četrtem tednu v klinični remisiji, razdelili v tri skupine, ki so prejemale bodisi po 40 mg adalimumaba vsaka dva tedna (prva skupina), vsak teden (druga skupina) ali pa so prejemale placebo. V šestindesetem tednu po vključitvi v raziskavo, je bilo v klinični remisiji 79 % bolnikov iz prve, 83 % bolnikov iz druge (obakrat $p < 0,05$) in le 44 % bolnikov iz kontrolne skupine (21).

Zdravilo z adalimumabom pri zdravljenju Crohnove bolezni dajemo v obliki subkutane injekcije. Prvemu odmerku (80 mg) sledijo vsaka dva tedna odmerki po 40 mg. Praviloma sočasno dajemo tudi kortikosteroide (4).

3.3.1.3 Certolizumab pegol

Certolizumab pegol je pegiliran fragment Fab humaniziranega monoklonskega protitelesa proti TNF- α (1). V kliničnih raziskavah se je izkazal za zmerno učinkovitega pri zdravljenju Crohnove bolezni (4,

22), čeprav ni sposoben sprožiti apoptoze vnetnih celic, saj nima fragmenta Fc, ki je efektorski del protiteles. Konec letošnjega aprila je ameriška Zvezna agencija za prehrano in zdravila (FDA) odobrila uporabo certolizumaba za zdravljenje zmerno in močno aktivne Crohnove bolezni, neodzivne na običajno terapijo.

3.3.1.4 Etanercept in onercept

Etanercept in onercept sta topna receptorja TNF: prvi je fuzijski protein med človeškim fragmentom Fc IgG1 in dvema receptorjem TNF (p75), ki nadomeščata fragment Fab, drugi pa rekombinantni človeški receptor TNF (p55) (23). Etanercept je indiciran za zdravljenje nekaterih avtoimunskih bolezni (rvmatoidnega, psoriaznega in poliartrikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa, psoriaze ter ankilozirajočega spondilitisa) (14). Onercept ima status »poskusne učinkovine« za podobne indikacije.

Klinične raziskave, opravljene za obe učinkovini, ne potrjujejo njune učinkovitosti pri zdravljenju Crohnove bolezni (1, 24).

3.3.2 Ilodekain

Ilodekain je drugo ime za rekombinantni človeški IL-10, protivnetni citokin (sliki 1 in 2). V odmerkih od 1 do 20 g/kg telesne mase je v preliminarni raziskavi izzval določeno izboljšanje bolezenskih simptomov Crohnove bolezni, ne pa tudi remisije (25), kasnejše raziskave pa učinkovitosti niso potrdile (1, 4).

3.3.3 Fontolizumab

Fontolizumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG1, usmerjeno proti IFN- γ . Klinične raziskave, ki ocenjujejo varnost učinkovine še potekajo, prvi rezultati preučevanja učinkovitosti pa kažejo, da fontolizumab uspešno zavre aktivnost Crohnove bolezni in izzove klinično remisijo (26).

3.3.4 Daclizumab in baziliksimumab

Daclizumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG1, baziliksimumab pa miše-človeško himerno monoklonsko protitelo IgG1. Obe sta usmerjeni proti α -podenoti visoko afinitetnega receptorskega kompleksa za IL-2, ki je izražen na aktiviranih celicah T. S tem zavreta vezavo in biološko aktivnost proinflammatory citokina IL-2, tj. proliferacijo limfocitov T_H1 (slika 1). Indicirana sta za preprečevanje akutne zavrtnitve organa pri alogeni ledvični presaditvi (11).

Klinične raziskave o uporabnosti daclizumaba in baziliksimumaba za zdravljenje ulceroznega kolitisa so v teku (1).

3.3.5 ABT 874 (J 695)

ABT 874 (J 695) je oznaka za rekombinantno človeško monoklonsko protitelo proti IL-12, ki je trenutno v drugi stopnji kliničnih preskušanj za zdravljenje Crohnove bolezni (1, 4).

3.4 Biološke učinkovine, ki preprečujejo dostop vnetnih celic do mesta vnetja

3.4.1 Natalizumab

Natalizumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG4, usmejeno proti integrinski podenoti α_4 , ki se izraža na površini številnih levkocitov. Zlasti močno se veže na integrinski receptor $\alpha_4\beta_1$, ter tudi $\alpha_4\beta_7$ in zavira

interakcijo z VCAM-1, osteopontinom in fibronektinom (CS-1). Oviranje interakcij teh molekul preprečuje transmigracijo mononuklearnih levkocitov med endotelijem v vnetem parenhimu. Natalizumab je indiciran za zdravljenje multiple skleroze (11).

Učinkovitost in varnost natalizumaba za zdravljenje Crohnove bolezni so preverjali v kliničnih raziskavah, a so bili učinki zdravljenja skromni in dokazi o ohranjanju učinka nezadostni. Poleg tega so poročali o tveganju hudih okužb, med drugim progresivne multifokalne levkoencefalopatije (27).

3.4.2 MLN 02 (LDP 02)

MLN 02 (LDP 02) je oznaka za humanizirano monoklonsko protitelo IgG1, usmerjeno proti integrinskemu receptorju $\alpha_4\beta_7$, ki selektivno preprečuje adhezijo levkocitov na vaskularni endotelij (1). Feagan in sod., ki so opravili klinično raziskavo o uporabnosti MLN 02 za zdravljenje ulceroznega kolitisa, so poročali, da je bilo protitelo bolj učinkovito pri doseganju klinične remisije v primerjavi s placebom (28).

3.4.3 Alikaforsen

Interakcija med integrinskim receptorjem $\alpha_1\beta_2$, izraženim na levkocitih, in njegovim ligandom (ICAM-1) na žilnem endoteliju je pomembna za migracijo levkocitov do mesta vnetja. Alikaforsen je fosforotioatni protismiselni oligodeoksinukleotid iz dvajset baz, komplementaren neprevedljivi regiji na 3'-koncu mRNA, ki kodira protein ICAM-1. Ribonukleaza H cepi heterodimer, ki nastane pri hibridizaciji, zaradi česar se zmanjša izražanje ICAM-1 (1).

Klinične raziskave o uporabnosti alikaforsena za zdravljenje Crohnove bolezni so v teku (1).

3.5 Biološke učinkovine, ki omejujejo tkivne poškodbe ali spodbujajo obnovo tkiv

3.5.1 Filgrastim in sargramostim

Filgrastim (rekombinantni človeški granulocitne kolonije spodbujajoči dejavnik) in sargramostim (rekombinantni človeški granulocitne/-makrofagne kolonije spodbujajoči dejavnik) sta hematopoezna rastna dejavnika. Spodbujata delitev in zorenje celic v granulocitno-makrofagni liniji. Indicirana sta za preprečevanje nevtropenij in levkopenij različnih vzrokov (29).

Na podlagi opažanj, da izboljšata zdravstveno stanje bolnikov z genetskimi sindromi, ki se odražajo v nepravilnem delovanju nevtrofilcev (kakršna sta na primer Chediak-Higashijev sindrom ali kronična granulomatozna bolezen), so ju preizkusili tudi za zdravljenje Crohnove bolezni (1). Zaključki druge stopnje kliničnih raziskav so obetajoči, saj nakazujejo, da filgrastim in sargramostim omilita bolezenske simptome in tako izboljšata kakovost bolnikovega življenja, čeprav ne izzoveta remisije (30, 31).

3.5.2 Somatotropin

Somatotropin ali rastni hormon je hipofizni hormon, ki ima osrednjo vlogo pri uravnavanju rasti v obdobju po rojstvu (29). V črevesju spodbuja absorpcijo aminokislin in elektrolitov iz zaužite hrane, zniža permeabilnost sluznice ter inducira izražanje insulinu podobnega

rastnega dejavnika I (IGF-I), kar posredno vodi do nastajanja kolagena. Tovrstni učinki bi lahko uravnotežili katabolne procese, ki jih povezujemo z vnetjem (1).

Klinična raziskava, ki je zajemala majhno število bolnikov, je potrdila, da rastni hormon učinkovito omili bolezenske znake Crohnove bolezni (32).

3.5.3 Palifermin in repifermin

Palifermin in repifermin sta rekombinantna človeška keratinocitna rastna dejavnika (KGF)-1 oz. 2. Nastajata v gastrointestinalnem traktu in sta močna spodbujevalca proliferacije celic v črevesnem epiteliju (1). Palifermin je indiciran za zdravljenje mukozitisa gastrointestinalnega trakta (29).

Ugotovili so, da je pri bolnikih, ki obolevajo za kronično vnetno črevesno boleznijo, profil izražanja keratinocitnih rastnih dejavnikov spremenjen (1). Raziskavi, opravljeni na mišjem modelu kolitisa, sta nakazali možnost uporabe palifermina in repifermina za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni (1, 33). Sledeča klinična raziskava učinkovitosti repifermina pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ni uspela potrditi, a so bili aplicirani odmerki morda prenizki (34).

3.5.4 Epidermalni rastni dejavnik

Epidermalni rastni dejavnik (EGF) je močan mitogen, ki ga izločajo žleze slinavke in Brunnerjeve žleze v črevesni sluznici. Spodbuja proliferacijo celic v gastrointestinalnem traktu (1).

V manjši klinični raziskavi druge stopnje so uspeli že po dveh tednih uporabe rekombinantnega epidermalnega rastnega dejavnika v kombinaciji z aminosalicilatom mesalaminom izzvati klinično remisijo kar pri 83 % ($p < 0,001$) bolnikov s šibko do zmerno aktivnim levostranskim ulceroznim kolitisom (v skupini, tretirani s placebom je ta odstotek znašal vsega 8 %) (35). Obstaja pa pomislek o upravičenosti uporabe EGF za zdravljenje blažjih oblik ulceroznega kolitisa, saj bi ta mitogen lahko povzročil maligne transformacije tkiv prek povišanja izražanja protoonkogenov (1).

4 Stroškovna učinkovitost bioloških zdravil za kronično vnetno črevesno bolezen

Ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen sta kronični, pogosto za bolnika onesposobljujoči bolezni. Če bolniški odsotnosti z delovnega mesta v obdobjih zagona prištejemo stroške zdravljenja, utegneta predstavljati precejšnjo obremenitev zdravstvenega proračuna, posebej če upoštevamo, da incidenca obeh narašča.

Predpisovanje bioloških zdravil je praviloma povezano z višjimi stroški v primerjavi s konvencionalnimi pristopi zdravljenja. Z izjemo podatkov o stroških zdravljenja kronične vnetne črevesne bolezni z infliksimabom je na voljo malo zbranih informacij o farmakoeekonomiki ostalih bioloških zdravil za iste indikacije (4). Izkaže se, da je zdravljenje z infliksimabom kljub visokim stroškom tudi ekonomsko upravičeno: zdravilo je vsaj delno učinkovito pri relativno široki skupini bolnikov, ki niso bili odzivni na predhodne poskuse zdravljenja (tu velja izpostaviti pomen ustreznega izbora kandidatov za zdravljenje z biološkimi zdravili!), poleg tega pa je uvedba infliksimaba v klinično prakso pomembno

prispevala k zmanjšanju števila potrebnih operativnih posegov in hospitalizacij bolnikov.

5 Zaključek

Ulcerozni kolitis in Crohnovo bolezen po postavitvi diagnoze vselej pričemo zdraviti z aminosalicilati, glukokortikosteroidi in/ali imunosupresivnimi učinkovinami. Režim zdravljenja skušamo prilagoditi kliničnemu cilju (poskusu izzvati ali vzdrževati remisijo), bolezenskemu fenotipu in anamnezi bolezni (odzivnost na predhodno uporabljena zdravila in morebitni z njimi povezani zapleti), a konvencionalni pristopi vseeno pogosto niso učinkoviti (1). Alternativen pristop predstavlja uporaba bioloških zdravil, katerih učinkovine delujejo precej bolj selektivno, tj. zavirajo citokine in druge mediatorje, udeležene v razvoju in vzdrževanju kroničnega vnetja, ali spodbujajo obnovo prizadetih tkiv. Trenutno je za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni pri nas odobrena uporaba le dveh bioloških učinkovin (infiksimaba in adalimumaba; v Združenih državah Amerike je Zvezna agencija za prehrano in zdravila (FDA) nedavno odobrila že uporabo tretjega - certolizumab pegola), a se obeta razvoj številnih novih (1, 4). Nekatere smernice nakazuje pričujoči pregledni članek, a se obeta razvoj številnih novih (1, 4). Nekatere smernice nakazuje pričujoči pregledni članek.

6. Literatura

1. Ardizzone S, Bianchi Porro G. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Drugs* 2005; 65(16): 2253-2286.
2. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347(6): 417-429.
3. Langan RC, Gotsch PB, Krafczyk MA, et al. Ulcerative colitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2007; 76(9): 1323-1330.
4. Panés J, Gomollón F, Taxonera C, et al. Crohn's disease: A review of current treatments with a focus on biologicals. *Drugs* 2007; 67(17): 2511-2537.
5. Ocepek A, Skok P. Kronične vnetne črevesne bolezni in rak debelega črevesa in danke. *Zdrav Vest* 2006; 75: 99-103.
6. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Infliximab therapy for inflammatory bowel disease – Seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 451-463.
7. Vozelj M. Citokini. In: Vozelj M. Temelji imunologije. DZS, 2000: 239-260.
8. Stronkhorst A, Radema S, Yong SL, et al. CD4 antibody treatment in patients with active Crohn's disease: a phase 1 dose finding study. *Gut* 1997; 40(3): 320-327.
9. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(11): 1323-32.
10. Shen C, Van Assche G, Colpaert S, et al. Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: a comparative study with infliximab and etanercept. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 251-258.
11. Obermajer N, Premzl A, Kos J. Terapevtska monoklonska protitelesa. In: Štrukelj, Kos. Biološka zdravila: Od gena do učinkovine. SFD, 2007: 531-578.
12. Chang J, Girgis L. Clinical use of anti-TNF- α biological agents. A guide to GPs. *Aust Fam Phys* 2007; 30(12): 1035-1038.
13. Krejs GJ. Treatment of inflammatory bowel disease. *Farm Vest* 2008; 59(2): 46.
14. Nash PT, Florin THJ. Tumor necrosis factor inhibitors. *Med J Aust* 2005; 183(4): 205-208.
15. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence on immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(7): 601-608.
16. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9317): 1541-1549.
17. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353(23): 2462-2476.
18. Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus jr EV, et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(10): 1984-1989.
19. Papadakis KA, Shaye OA, Vasilias EA, et al. Safety and efficacy of adalimumab (D2E7) in Crohn's disease patients with an attenuated response to infliximab. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(1): 75-79.
20. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterol* 2006; 130(2): 323-333.
21. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC-II trial. *Gut* 2007; 56(9): 1232-1239.
22. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 228-238.
23. Wilhelm SM, Taylor JD, Osiecki LL, et al. Novel therapies for Crohn's disease: Focus on immunomodulators and antibiotics. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1804-1813.
24. Haraoui B. Differentiating the efficacy of the tumor necrosis factor inhibitors. *Semin Arthritis Rheum* 34 2005; Suppl 1: 7-11.
25. Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH, et al. Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn's disease: Crohn's disease IL-10 comparative study group. *Gastroenterol* 2000; 119(6): 1461-1472.
26. Hommes DW, Mikhajlova TL, Stoinov S, et al. Fontolizumab, a humanised anti-interferon γ antibody, demonstrates safety and clinical activity in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 1131-1137.
27. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/natalizumab/H-624-RQ&A-sl.pdf> (CHMP: Vprašanja in odgovori glede priporočila za zavrnitev vloge za dovoljenje za promet z zdravilom Natalizumab Elan Pharma; dostop do strani 17. marca 2008)
28. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the $\alpha_4\beta_7$ integrin. *N Engl J Med* 2005; 352(24): 2499-2507.

29. Doljak B. Rastni in drugi hematopoezni dejavniki. In: Štrukelj, Kos. Biološka zdravila: Od gena do učinkovine. SFD, 2007: 309-336.
30. Korzenik JR, Dieckgraefe BK. An open-labelled study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of active Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21(4): 391-400.
31. Korzenik JR, Dieckgraefe BK, Valentine JF, et al. Sargramostim for active Crohn's disease. N Engl J Med 2005; 352(21): 2193-2201.
32. Slonim AE, Bulone L, Damore MB. A preliminary study of growth hormone therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2000; 342(22): 1633-1637.
33. Miceli R, Hubert M, Santiago G. Efficacy of keratinocyte growth factor-2 in dextran sulfate sodium-induced murine colitis. J Pharmacol Exp Ther 1999; 290(1): 464-471.
34. Sandborn WJ, Sands BE, WOLF DC, et al. Repifermin (keratinocyte growth factor-2) for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. Aliment pharmacol ther 2003; 17(11): 1355-1364.
35. Sinha A, Nightingale J, West KP, et al. Epidermal growth factor enemas with oral mesalamine for mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis or proctitis. N Engl J Med 2003; 349(4): 350-357.

Katera izmed družb se še ni srečala z vprašanji davčne obravnave izobraževanj zdravnikov, narave in vsebine marketinških storitev ter pravila rabe in uživanja z vidika DDV? Ali pogledala v ozadje obstoja stalne poslovne enote tuje povezane družbe v Sloveniji? Tako, kot se razvijajo zdravila, tako se lahko nadgrajuje in spreminja tudi struktura skupine farmacevtskih družb.

Kaj torej storiti v primerih, ko ste soočeni z vprašanjem s področja dohodnine, davka od dohodkov pravnih oseb, davka na dodano vrednost ali celo statusno-pravnega področja?

Pridružite se nam

19. junija v Grand Hotelu Union na "PHARMA" DAVČNI KONFERENCI

Konferenca je pripravljena z namenom ponuditi pomoč vodilnim uslužbencem pri sprejemanju odločitev, saj bo omogočila celovit pregled nad možnimi davčnimi pastmi, s katerimi se srečujete v vsakdanjem življenju. Namenjena je tudi osebam, ki pri sprejemanju odločitev ne želijo biti soočeni z negotovimi situacijami.

Da boste dobro pripravljeni na najrazličnejše izzive, ki jih boste lahko pretvorili v nove priložnosti, vam bomo predstavili naslednje teme:

- Trendi globalnega razvoja farmacevtske industrije
- Tveganja v primeru obstoja stalne poslovne enote in pripis dobička stalni poslovni enoti
- Obravnava plačil izobraževanj zdravnikov in post-marketingških storitev z vidika dohodnine
- Čezmejno opravljanje oglaševalskih storitev in uporaba pravila rabe in užitka z vidika DDV

Predavali bodo: Partner za Slovenijo in Hrvaško g. Janos Kelemen, ga. Laura Thomson, ga. Beta Štembal, g. Klemen Mir in g. Črtomir Borec.

Konferenco bomo zaključili z delavnicami na praktičnih primerih. V okviru teh boste imeli priložnost, da v manjših skupinah razpravljate o težavah in rešitvah, ki vam bodo koristile tudi pri vašem poslovanju.

*connectedthinking



Konferenca se bo pričela ob 9. uri. Zaključek konference je predviden okoli 17. ure. Po zaključku vas vljudno vabimo na prijetno neformalno druženje in kozarec šampanjca.

Cena celotnega dogodka je 150 EUR (brez DDV) na osebo in vključuje udeležbo, gradivo, okrepčilo med odmoroma, kosilo in klepet ob šampanjcu.

Vaše prijave sprejemamo po elektronski pošti na:

aleksander.ferk@si.pwc.com,
tamara.serdoner@si.pwc.com

ali po telefonu 01 583 60 18 (Anka Pogačnik), kamor lahko pokličete tudi za dodatne informacije.

Vljudno vabljeni!

PRICEWATERHOUSECOOPERS 

Etiologija Alzheimerjeve bolezni in drugih najpogostejših demenc

Aleš Kogoj

1 Uvod

Demenca je sindrom, za katerega je značilen upad spominskih sposobnosti, ki se običajno nanašajo na pomnjenje in priklic novih informacij, čeprav je z napredovanjem bolezni prizadet tudi spomin za davne dogodke. Poleg motenj spomina je opazno osiromašeno mišljenje, zmanjšana je sposobnost orientacije, razumevanja, računskih zmožnosti, učnih sposobnosti, govornega izražanja in presoje. Upad omenjenih višjih živčnih dejavnosti je zadosten, da prizadene dnevne dejavnosti. Posledica je tudi pomembno zmanjšanje sposobnosti za obvladovanje čustev, socialnega vedenja ali motivacije. Pomembno je, da omenjene spremembe niso posledica motenj zavesti.

Obstaja več kot dvesto različnih vzrokov demenc med katerimi so poleg primarno degenerativnih bolezni tudi endokrine, metabolne, nutricejske motnje, travma, tumorji, infekcije in drugi (1, 2).

V nadaljevanju prispevek obravnava etiologijo in klinično sliko štirih najpogostejših oblik demence (Alzheimerjeva bolezen, demenca z Lewyjevim telesci, vaskularna demenca in frontotemporalne demence), ki predstavljajo približno 80-90 % vseh primerov demenc.

2 Demenca pri Alzheimerjevi bolezni

Primarna degenerativna demenca Alzheimerjevega tipa je progresivna motnja s presenilnim ali senilnim začetkom. Izraz se je nekdaj uporabljal le za presenilno obliko demence, danes pa z njim označujemo tako obliko z zgodnjim začetkom (pred 65. letom) kot tisto s kasnim začetkom (po 65. letu), nekdaj imenovano senilna demenca. Alzheimerjeva bolezen je najpogostejši vzrok demence (50-65% vseh demenc). Njena pogostnost s starostjo hitro narašča.

2.1 Etiologija

Ocenjujejo, da je do 5 % oblik dednih Alzheimerjeve bolezni dednih. Večinoma so to primeri s presenilnim začetkom, ki se dedujejo avtosomno dominantno, in so povezani z geni za presenilin I (z začetkom bolezni med 30. in 40. letom starosti), presenilin II (začetek med 50. in 60. letom) in amiloidni prekursorski protein (APP) (začetek pred 50. letom).

Vendar tudi pri t.i. sporadičnih primerih ne moremo povsem zanemariti genetskih dejavnikov. Poznano je večje tveganje za nastanek Alzheimerjeve bolezni pri nosilcih gena za apolipoprotein Apo E4. V starosti 85 let imajo homozigoti za Apo E4, ki predstavljajo 2 % celotne populacije, več kot 50 % možnosti za nastanek demence. V celotni populaciji pa je ta verjetnost 20 % (3).

Osnovne patološke spremembe v možganih bolnikov, ki jih je povezal s klinično sliko demence že Alzheimer, so senilne lehe in nevrofibrilarne pentlje. Senilne lehe so manjša področja tkivne degeneracije izven nevronov in v okolici možganskih žil. Največ leh je v hipokampusu in možganski skorji (4). Tipične lehe imajo strukturo trojnega obroča z zunanjim področjem degeneracije nevrta, srednjim področjem nabrekanja aksonov in dendritov in amiloidno sredico (5).

Amiloid sestavljajo agregati netopnih fibril amiloidnega proteina beta (A β). A β je polipeptid z 39-43 aminokisljinami, ki nastane po proteolitičnem odcepu od predstopnje amiloidnega prekursorskega proteina (APP). APP, ki ima več izooblik z različno dolgo peptidno verigo (695-770 aminokisljin), je glikozilirani transmembranski protein, ki se vgrajuje v plazmalemo tako, da večji del peptidne verige štrli iz celice. APP se sintetizira v nevronih ter celicah glije (zlasti med razvojem možganov in po poškodbah možganov npr. hipoksija, epilepsija). Alfa sekretaza (metaloproteaza) odcepi od APP topni neamiloidogeni APPs (ki ni nevrotoksičen, imel naj bi nevrotrofičen učinek). Gama sekretaza pa od preostalega APP odcepi še p3 protein.

Domnevajo, da sta za nastanek patoloških sprememb odgovorni beta (imenovana tudi BACE – ang. beta site APP cleaving enzyme) in gama sekretazi (intramembranska aspartil proteaza, ki jo sestavljajo štiri podenote: presenilin, nikastrin, APH1 in PEN2). Omenjeni sekretazi odcepita od APP polipeptid - A β (6). Oligomere A β težijo k agregaciji, ki jo pospešujejo dvovalentni ioni kovin (Cu $^{2+}$, Zn $^{2+}$). A β razgrajujeta encim za razgradnjo insulina (ang. insulin degrading enzyme - IDE) in neprilizin (6).

Obstajajo številne hipoteze o patogenezi Alzheimerjeve bolezni. Domnevno naj bi nastajalo preveč A β zaradi hiperekspresije gena za APP, oziroma naj bi nastajale bolj netopne oblike zaradi nepravilne proteolitične obdelave APP. Morda pa je moteno odstranjevanje nastalega amiloida, ker ga 'slab' Apo-E, ne more uspešno vezati in odstraniti. Sprva so menili, da imajo ključno vlogo v mehanizmu patogeneze lehe nakopičenega beta amiloida. Kaže pa, da lahko monomere in oligomere A β prizadenejo funkcijo sinaps že veliko pred nastankom senilnih leh.

Prevladujoča hipoteza amiloidne kaskade pravi, da odlaganje amiloida v bližini nevrona spodbudi nevron, da začne sintetizirati APP, ki se prenaša z aksonskim transportom v aksonske končiče. Tam se izloči A β , ki toksično deluje na bližnje nevrone in jih spodbuja k zvečani sintezi APP.

Domnevni učinki Apo E4 (ene izmed treh oblik Apo E) vključujejo: inhibicijo razraščanja nevrinov, porušijo citoskelet nevronov, stimulirajo fosforilacijo tau proteinov, povzročajo nevrodegeneracijo ter posledično upad spoznavnih sposobnosti, potencirajo z A β inducirano apoptozo in pospešujejo odlaganje A β (7).

Drugo pomembno patološko spremembo predstavljajo pentlje, sestavljene iz nevrofibril zviti v trikotne in zankaste oblike. Nevrofibrile so sestavljene iz parnih nevrofilamentov hiperfosforiliranega proteina tau zviti v vijačnico. Vsak nevrofilament je širok 10 nm. Vijačnica naredi zavoj vsakih 80 nm (8). Niso specifične za Alzheimerjevo demenco. Prisotne so tudi pri bolnikih z Downovim sindromom, pri progresivni supranuklearni paralizi, demenci pugilistiki in številnih drugih boleznih.

Najznačilnejša nevrotransmitterska sprememba je upadanje aktivnosti holinacetyltransferaze in acetilholinesteraze v Meynertovem jedru, hipokampusu in neokorteksu, kar kaže na propadanje holinergičnih nevronov. Odsev tega je tudi zmanjšana koncentracija acetilholina v hipokampusu in možganski skorji. Koncentracija muskarinskih receptorjev je normalna ali zmerno zmanjšana, koncentracija nikotinskih receptorjev je zmanjšana, ker so nikotinski receptorji tudi presinaptični avtoreceptorji na holinergičnih končičih. V amigdaloidnih jedrih, neokorteksu in hipokampusu so prizadeti tudi somatostatinski nevroni. Ko bolezen zajame lokus ceruleus in jedra rafe, je zmanjšana tudi koncentracija noradrenalina in serotonina. V Meynertovem jedru, v lokus ceruleus in jedrih rafe je zmanjšano število nevronov, v preostalih celicah teh jeder pa najdemo nevrofibrilarne pentlje (9).

2.2 Klinična slika

Alzheimerjeva bolezen je primarna degenerativna možganska bolezen. Napreduje razmeroma počasi vendar enakomerno, postopoma več let, zlasti pri poznem začetku. Remisij ni, so pa možna krajša ali daljša obdobja, ko se proces upočasni. Od prvih kliničnih znakov do smrti mine od 3 do 20 let, v povprečju od 8 do 10 let. V začetnem stadiju ni opaznih nevroloških motenj. Računalniška tomografija pokaže nespecifične atrofije možganske skorje. Bolj specifične so atrofije hipokampusa, ki so opazne že v začetnem stadiju bolezni.

Značilno zanj je, da se običajno začne postopoma z motnjami spomina za sveže dogodke, s slabšo časovno orientacijo in možnimi konfabulacijami. Čeprav imajo hude spominske motnje, do njih pogosto niso kritični, interesni krog se jim ozi, sposobnost abstraktnega mišljenja in ostalih višjih možganskih funkcij se manjša, osebne poteze se spreminjajo. Pogosto se pojavljajo tudi zapleti osnovne bolezni, kot so delirantna stanja ter vedenjske in psihične spremembe. V zadnjem stadiju je bolnik povsem nebolj in v celoti odvisen od pomoči okolice, tako pri zagotavljanju osnovnih življenjskih funkcij, kot tudi pri zagotavljanju varnosti.

3 Demenca z Lewyjevimimi telesci

Demenca z Lewyjevimimi telesci je bolezen z značilno klinično sliko in patomorfološkimi spremembami. V povprečju traja 7 let. Mogoč pa je tudi hiter potek z razvojem globalne demence v nekaj mesecih. Na osnovi avtopsije postavljena diagnoza demence z Lewyjevimimi telesci je v mnogih bolnišnicah na drugem mestu med vzroki demenc (10).

3.1 Etiologija

Podobno kot pri Parkinsonovi bolezni se zmanjša število pigmentnih celic črnega jedra (substancia nigra). Črno jedro postane že s prostim očesom vidno blede (11). Ko se običajno število celic (v povprečju jih je 550 000) zmanjša za dve tretjini se pokažejo ekstrapiramidni znaki. Preostale celice vsebujejo eozinofilne citoplazemske inkluzije imenovane Lewyjeva telesca. V področju izgube celic je opazna fibrozna glialna reakcija.

Lewyjeva telesca, ki so prisotna pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, so okrogla hialina telesca z bledim perifernim vencem. Lewyjeva telesca v možganski skorji pa so brez perifernega venca. Jedro je sestavljeno iz strnjenih filamentov in granul. Venec sestavljajo redkejši filament. Eno ali več takih telesc je vključenih v citoplazmo (12, 13, 14).

Začetna, oblakom podobna telesca, ki vsebujejo alfa-sinuklein, se kasneje razvijejo v blede telesca, ki vsebujejo ubikvinin, iz teh pa nastanejo klasična Lewyjeva telesca z obročem. Alfa-sinuklein sestavlja 140 aminokislin, osrednji hidrofobni del (med 65. in 91. aminokislino, imenovan NAC) je pomemben za nastajanje fibril. Alfa-sinuklein predstavlja 0,5 do 1,0 % citosolnih proteinov.

Prekomerna ekspresija gena za alfa-sinuklein v celičnih kulturah povzroči nastajanje amorfnih in granularnih agregatov alfa-sinukleina. Agregacijo pospešijo tudi oksidacija in prisotnost železovih ionov, tau protein, fosforilacija na ser-129 ter motena razgradnja. V normalnih razmerah je fosforiliranih 4 % alfa-sinukleina (na ser-129), v Lewyevih telescih pa skoraj 90 %. Ni še jasno ali so Lewyjeva telesca patogena ali morda celo preventivna. Mehanizem patogeneze ni razjasnjen. Nekateri menijo, da so patogene protofibrile. Morda lahko agregati alfa-sinukleina povzročijo nastanek 1-3 nm velik por v membrani mitohondrija in s tem prizadenejo mitohondrijsko funkcijo (15).

Pri tej obliki demence je opazna degeneracija možganske skorje z nevroni, ki vsebujejo značilna Lewyjeva telesca. Degeneracija prizadene zlasti temporalni in parietalni režen ter girus cinguli. Lokus ceruleus je običajno popolnoma depigmentiran, medtem ko substancia nigra pri demenci z Lewyjevimimi telesci ni povsem depigmentirana. Zmanjšanje števila nevronov v holinergičnem Meynertovem jedru je primerljivo z Alzheimerjevo demenco (16).

Aktivnost holin acetyltransferaze v možganski skorji je manjša kot pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco (17, 18). Opisana manjša encimska aktivnost je domnevno povezana s klinično izrazitimi in pogostimi vidnimi halucinacijami, običajno že v začetnem stadiju bolezni.

Manjša aktivnost holin acetyltransferaze v striatumu je morda odgovorna za klinično manj izrazito ekstrapiramidno simptomatiko pri bolnikih z demenco z Lewyjevimimi telesci glede na enako obsežne spremembe v substanci nigri pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo (19). Količina nikotinskih receptorjev je zmanjšana podobno kot pri Alzheimerjevi bolezni, količina muskarinskih M₁ receptorjev pa je povečana kot odgovor na holinergično denervacijo (19). Zaradi opisanih sprememb v acetilholinergičnem sistemu so po pričakovanjih inhibitorji acetilholinesteraze uspešni tudi pri zdravljenju demence z Lewyjevimimi telesci, vključno z ugodnim delovanjem na halucinacije. V nasprotju s pričakovanji se ekstrapiramidna simptomatika ob zdravljenju z inhibitorji acetilholinesteraze le redko poslabša.

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo se kot odgovor na manjše izločanje dopamina poveča količina D₂ receptorjev, kar pa se ne zgodi pri demenci z Lewyjevim telesci. Tu morda leži odgovor na izredno občutljivost teh bolnikov na večino antipsihotikov (20).

3.2 Klinična slika

Začetna klinična slika je zelo podobna Alzheimerjevi ali vaskularni demenci. Lahko se začne kot tipična Parkinsonova bolezen (pri približno 30% bolnikov), pri kateri se kasneje razvije demenca. Parkinsonizem je običajno relativno blag. Časovna razlika med začetkom kognitivnih in ekstrapiramidnih simptomov naj ne bi bila večja od enega leta. Pri manjšem delu bolnikov se istočasno pokažejo znaki demence in parkinsonizma. Še vedno ni enotnega mnenja ali predstavljata demenca z Lewyjevim telesci in demenca pri Parkinsonovi bolezni spekter iste motnje z različnim začetkom, ali sta to morda dve različni bolezni. Patomorfološke spremembe so v poznem stadiju pri obeh omenjenih boleznih enake.

Zgodaj v poteku bolezni se razvijejo halucinacije, ki so značilno kompleksne, scenske vidne halucinacije. Bolnik npr. vidi ljudi ali živali in jih prepozna. Nekateri bolniki vidijo barvne vzorce. Halucinacije pogosto spremljajo blodnje, običajno preganjalne.

Značilno je izrazito nihanje spoznavnih sposobnosti in zavesti tekom ur, dni ali tednov v začetnem stadiju bolezni. Pri nekaterih bolnikih so izrazita obdobja stuporja. Vzrok za ta nihanja ni znan. Opisujejo tudi pogoste mioklonizme, ki so običajni blagi, spontani in multifokalni. Ponavljajoči padci, sinkope ali prehodne izgube zavesti so posledica prisotnosti Lewyjevih telescev v perifernem, zlasti avtonomnem živčevju.

Pri nekaterih bolnikih se težave začnejo z motnjami spomina za nedavne dogodke, pri drugih pa z vedenjskimi spremembami. Nevropsihološki pregled kaže motnje značilne tako za kortikalne (spominske motnje, motnje govora, izvršilnih funkcij, vizuospatialnih sposobnosti), kot tudi subkortikalne (psihomotorna upočasnenost, motnje pozornosti, učenja, vizualnokonstruktivnih sposobnosti) demence (21).

4 Vaskularna demenca

Po nekaterih podatkih je to druga najpogostejša oblika demence. Pogoste so tudi kombinacije z Alzheimerjevo boleznijo.

4.1 Etiologija

Vaskularna demenca je posledica infarktov možganov zaradi vaskularne bolezni. Infarkti so navadno majhni, se pa v svojem učinku kumulirajo. Mogoče so različne oblike vaskularne demence:

- Hitro nastala vaskularna demenca se navadno razvije kmalu po več zaporednih kapeh zaradi cerebrovaskularne tromboze, embolije ali krvavitve. Malokdaj je lahko vzrok en sam velik infarkt.
- Multiinfarktna demenca nastaja postopno, po številnih prehodnih ishemičnih epizodah, ki nakopičijo infarkte v možganskem parenhimu.
- Subkortikalna vaskularna demenca vključuje primere z anamnezo hipertenzije in fokusov ishemične destrukcije v globoki beli substanci možganskih hemisfer. Možganski korteks je navadno ohranjen, kar je v nasprotju s klinično sliko, ki je lahko zelo podobna demenci pri Alzheimerjevi bolezni.

4.2 Klinična slika

Najpogosteje se prične med 60. in 70. letom starosti, po številnih zaporednih inzultih v področju malih do srednje velikih možganskih žil, redkeje je posledica enega samega, večjega inzulta. Začetek je pogosto nenaden z značilnim stopničastim upadom spoznavnih sposobnosti, ki pogosto niso prizadete vse v enaki meri. Bolezen lahko spremljajo glavoboli, vrtoglavica, žariščni nevrološki znaki, motnje spomina, spanja, osebnostne spremembe, pogosto tudi psevdbulbarna paraliza, dizatrija in disfagija. Slikovne metode razkrijejo infarktne lezije skorje in globljih struktur.

Zdravljenje je usmerjeno v zgodnje odkrivanje in preprečevanje dejavnikov tveganja (hipertenzija, hiperlipidemija, bolezni srca, diabetes in kajenje) in preventivno antiagregacijsko ali antikoagulantno terapijo.

5 Fronto-temporalne demence

Skupina frontotemporalnih demenc (FTD) predstavlja 5-7 % vseh demenc. Ker se začnejo 10 let bolj zgodaj kot Alzheimerjeva bolezen predstavljajo v starostni skupini do 70 let 8-17 % bolnikov.

Spoznanja zadnjih let s področja kliničnih, patoloških, biokemičnih in genetskih značilnosti so bistveno prispevala k razumevanju teh oblik demenc. Še vedno pa obstajajo precejšnje razlike glede klasifikacij in uporabljene terminologije. V novejši opredelitvi so določili tri tipične klinične sindrome (22): frontotemporalna demenca, progresivna nefluentna afazija in progresivna fluentna (semantična) afazija. Sindromi niso vezani na posamezno bolezensko entiteto. Z razvojem bolezni lahko postane prevladujoč drug sindrom (npr. bolnik z progresivno nefluentno afazijo lahko kasneje postane dezinhibiran, kar je tipično za frontalni sindrom).

5.1 Etiologija

FTD vključujejo bolezni kot so Pickova bolezen, progresivna afazija, progresivna supranuklearna paraliza, kortikobazalna degeneracija, frontotemporalna demenca s parkinsonizmom (FTDP-17) vezana na kromosom 17, frontotemporalna demenca z boleznijo motoričnega nevrona (FTD/MND) in druge.

Pri približno 40 % bolnikov so opisane podobne motnje v najožjem sorodstvu (23), kar daje dednosti pri FTD bistveno večji pomen kot pri Alzheimerjevi bolezni.

Osnovni tipi patohistoloških sprememb FTD so (24, 25):

- inkluzije s tau proteinom (Pick, FTDP-17) s pridružno izgubo nevronov in gliozo,
- 3R tauopatije (Pickova bolezen),
- 4R tauopatije (kortikobazalna degeneracija, progresivna supranuklearna paraliza, bolezen argirifilnih zrnc),
- 3R in 4R (demenca z nevrofibrilarnimi pentljami, FTDP-17),
- brez specifičnih patohistoloških sprememb z mikrovakuolacijo in blago do zmerno astrocitno gliozo,

- inkluzije z ubikvitinom (brez tau inkluzij) ter pridruženo izgubo nevronov in gliozo (FTD/MND, nekatere semantične demence in FTD z izrazito striatalno degeneracijo).

5.2 Klinična slika

Pogosto se prve opazne težave kažejo kot osebnostne spremembe, ki so lahko dokaj zakrite. Opazno je dezinhbirano in socialno neustrezno vedenje (kraje, vznemirjenost, izbruhi nasilnega vedenja, tavanje, ...), neustrezno spolno vedenje (neprimerne šale, kompulzivno masturbiranje, ...), izguba občutka za ustreznost vedenja, izguba občutka za izgled in osebno higieno, motnje hranjenja (pretirano hranjenje, zgolj določena vrsta hrane, neužitni dodatki, ekscesivno popivanje, kajenje, ...), oralna fiksacija (v pozni fazi si dajejo predmete v usta), izguba interesov (apatija, socialni umik, pomanjkanje skrbi za druge), motnje govora in jezika, kompulzivno in ponavljajoče vedenje (drgnjenje rok, ploskanje, prebiranje iste knjige, prepevanje iste pesmi, nakupovanje, zbiranje določenih stvari – tudi smeti...), izguba spomina običajno ni prvi znak se pa pojavi kasneje v poteku bolezni.

Klinične značilnosti frontotemporalne demence so (Neary kriteriji, dopolnjeno (23).

1. Osnovne diagnostične značilnosti: neopazen začetek in postopno napredovanje, zgodnje motnje socialnih odnosov, zgodnje osebnostne spremembe, zgodnja čustvena zbledelost, zgodnja izguba uvida.
2. Podporne diagnostične značilnosti so:
 - A. vedenjske spremembe: upad sposobnosti za osebno nego in videz, duševna rigidnost in nefleksibilnost, odkrenljivost in nevtrajnost, hiperoralno vedenje in prehrabne spremembe, ponavljajoče in stereotipno vedenje, utilizacijsko vedenje,
 - B. motnje govora in jezika (redkobesednost ali vrvežavost): stereotipija govora, eholalija, perseveracije, mutizem.
3. Slikovne metode razkrijejo okvare frontalni in/ali temporalnega režnja.
4. Podporni znaki so: začetek pred 65 letom, bulbarna paraliza, izguba mišične moči, fascikulacije.

6 Zaključek

Čeprav zaenkrat za večino bolnikov z demenco ni na voljo zdravil, ki bi učinkovito zaustavile razvoj bolezni, pa sedanjí razvoj vendarle prinaša upanje za čedalje številčnejšo populacijo bolnikov z demenco. Poznavanje bolezenskih procesov v razvoju demence je pogoj za razvoj učinkovitih vzročno delujočih zdravil. Za uspešno zdravljenje pa je nujno tudi pravilno, po možnosti čimbolj zgodno, diagnosticiranje.

7 Literatura:

1. Cummings JL. Dementia syndromes: neurobehavioral and neuropsychiatric features. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 3-8.
2. Jenike MA. Geriatric psychiatry and psychopharmacology. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1990: 127-201.
3. Huang Y. Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 66(2 Suppl 1):S79–S85.
4. Jervis GA. Alzheimer's disease – the so-called juvenile type. *Am J Psychiatry* 1936; 93: 39-56.
5. Kidd M. Alzheimer's disease – an electron microscopical study. *Brain* 1964; 87: 307-20.
6. Wolfe MS, Guénette SY. APP at a glance. *Journal of Cell Science* 2007; 120 (18): 3157-61.
7. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: A causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *PNAS* 2006; 103(15): 5644-51.
8. Terry RD. Ultrastructural alterations in senile dementia: In: Katzman R, Terry RD, Rick KL, eds. *Alzheimer's disease: senile dementia and related disorders*. New York: Raven Press, 1978: 375-82.
9. Zubenko GS. Neurobiology of Alzheimer disease. In: Salzman C, ed. *Clinical geriatric psychopharmacology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998: 463-509.
10. Perry RH, Irving D, Blessed G, Fairbairn A, Perry EK. Senile dementia of Lewy body type: a clinically and neuropathologically distinct form of Lewy body dementia in the elderly. *J Neurol Sci* 1990; 95: 119-39.
11. Adams RD, Victor M. *Principles of neurology*. New York: McGraw- Hill Inc, 1993: 968-79.
12. Oppenheimer DR. Diseases of the basal ganglia, cerebellum, and motor neurons. In: Blackwood W, Corsellis JAN, eds. *Greenfield's neuropathology*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1976: 608-51.
13. Alford EC jr. The pathology of Parkinsonism. Part II. An interpretation with special reference to other changes in the aging brain. In: McDowell FH, Markham CH, eds. *Recent advances in Parkinson's disease*. Philadelphia: FA Davis, 1971: 131-61.
14. Turner B. Pathology of paralysis agitans. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Diseases of the basal ganglia*. Vol 6. *Handbook of clinical neurology*. New York: American Elsevier, 1968: 212-17.
15. Shults CW. Lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103(6): 1661–1668.
16. Jellinger KA, Baner C. Dementia with Lewy bodies: relationships to Parkinson's and Alzheimer's diseases. In: Perry RH, McKeith IG, EKP, eds. *Dementia with Lewy Bodies* Cambridge: Cambridge University Press, 1996: 268-86.
17. Langlais PJ, Thal L, Hansen L, Galasko D, Alford M, Masliah E. Neurotransmitters in basal ganglia and cortex of Alzheimer's disease with and without Lewy bodies. *Neurology* 1993; 43: 1927-34.
18. Perry EK, Haroutunian V, Davis KL, Levy R, Lantos P, Eagger S, Mrinalini H, Dean A, Griffiths M, McKeith IG, Perry RH. Neocortical cholinergic activities differentiate Lewy body dementia from classical Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1994; 5: 747-9.
19. Perry EK, Smith CJ, Court JA, Perry RH. Cholinergic nicotinic and muscarinic receptors in dementia of Alzheimer, Parkinson and Lewy body types. *J Neural Trans* 1990; 2: 149-58.
20. Louis ED, Klatka LA, Lui Y, Fahn S. Comparison of extrapyramidal features in 31 pathologically confirmed cases of diffuse Lewy body disease and 34 pathologically confirmed cases of Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48:376-80.
21. Salmon DP, Galasko D, Hansen LA, Masliah E, Butters N, Thal LJ, Katzman R. Neuropsychological deficits associated with diffuse Lewy body disease. *Brain Cognition* 1996; 31: 148-65.
22. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-54.
23. Chow TW, Miller BL, Hayashi VN, et al. Inheritance of frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 1999;56:817-22.
24. Cummings JL. *The neuropsychiatry of Alzheimer's disease and related dementias*. London: Martin Dunitz; 2003: 217-242.
25. Munoz DG, Dickson DW, Bergeron C, et al. The neuropathology and biochemistry of frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2003;54(suppl 5):S24-S28.

Nova oblika zdravljenja Alzheimerjeve bolezni¹

ENAKOMERNA
PORAZDELITEV
ODMERKA

NADZOROVANO
JEMANJE

ENOSTAVNA
UPORABA

PRIJAZEN
ZA BOLNIKE
IN SVOJCE

DOKAZANO
UČINKOVIT

Učinkovit v vsakem trenutku dneva

NOVO
EXELON®
transdermalni obliž
rivastigmin

EXP - ADV01 - 04/08 - SI

EXELON® 4,6 mg/24 h transdermalni obliž / EXELON® 9,5 mg/24 h transdermalni obliž: Sestava: Exelon 4,6 mg/24 h transdermalni obliž vsebuje 9 mg rivastigmina in sprosti 4,6 mg rivastigmina v 24 urah. Exelon 9,5 mg/24 h transdermalni obliž vsebuje 18 mg rivastigmina in sprosti 9,5 mg rivastigmina v 24 urah. **Indikacije:** Simptomatsko zdravljenje blage do zmerno teže Alzheimerjeve demence. **Odmerjanje:** Pri prvi ali ponovni uvedbi zdravljenja je treba začeti z odmerkom 4,6 mg/24 h. Če ga bolnik dobro prenaša, je treba po najmanj 4 tednih odmerke povečati na 9,5 mg/24 h, kar je priporočeni vzdrževalni odmerek. Če pride do gastrointestinalnih neželenih učinkov, je treba zdravljenje začasno prekiniti, dokler težave ne minejo. Kadar je zdravljenje prekinjeno za več kot nekaj dni, ga je treba ponovno začeti z odmerkom 4,6 mg/24 h. Bolnik, ki jemlje rivastigmin peroralno v odmerku 3 ali 6 mg/dan, lahko preide na zdravljenje s transdermalnim obližem 4,6 mg/24 h. Bolnik, ki dobro prenaša rivastigmin peroralno v odmerku 9 mg/dan ali 12 mg/dan in odmerka ne spreminja, lahko preide na zdravljenje s transdermalnim obližem 9,5 mg/24 h. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za rivastigmin, za druge derivate karbamata ali druge sestavine pripravka. **Opozorila/previdnostni ukrepi:** Na začetku zdravljenja in/ali pri povečanju odmerka so opažali prebavne motnje, kot sta slabost in bruhanje. Če zdravljenje prekinemo za več kot nekaj dni, ga moramo spet začeti z odmerkom 4,6 mg/24 h. Rivastigmin lahko poslabša ali sproži ekstrapiramidne simptome. Med zdravljenjem s transdermalnim obližem Exelon je treba spremljati bolnikovo telesno maso. • Previdnost je potrebna pri bolnikih s sindromom bolelega sinusnega voza ali prevodnimi motnjami (sinotriatrialni blok, atrioventrikularni blok), z aktivnimi razjedami ali z nagnjenostjo k razvoju razjed na želodcu ali dvanajstniku, z anamnezo astme ali obstruktivne pljučne bolezni in pri bolnikih, ki so nagnjeni k zapori sečnih izvodil in epileptičnim napadom. • Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih s klinično pomembno jetrno okvaro in vseh 5 telesno maso pod 50 kg. Uporaba rivastigmina ni dovoljena med nosečnostjo in dojenjem, pri otrocih in mladostnikih pa ni priporočljiva. **Interakcije:** Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi mišičnih relaksantov tipa sukcinilholina med anestezijo. Rivastigmina ne smemo uporabljati skupaj z drugimi holinomimetiki. Rivastigmin lahko zmanjšuje aktivnost antiholinergičnih zdravil. **Neželeni učinki:** Pogosti: navzea, bruhanje, driska, dispepsija, bolečine v trebuhu, anoreksija, tesnoba, depresija, delirij, glavobol, sinkopa, okužba sečil, izpuščaj, reakcije na mestu uporabe (rdečina, srbenje, oteklina, dermatitis, draženje), utrujenost, astenija, zmanjšanje telesne mase, zvišana telesna temperatura. Občasni: bradikardija, želodčna razjeda. Zelo redki: ekstrapiramidni simptomi. **Način/režim izdajanja:** Izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Velika Britanija **Opozorilo:** Pred predpisovanjem natančno preberite Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Datum priprave besedila:** april 2008 **Podrobnejše informacije so na voljo:** Novartis Pharma Services Inc., Tivolska 30, 1000 Ljubljana, Slovenija **Datum priprave gradiva:** april 2008

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Exelon, september 2007.

Parkinsonova bolezen

Parkinson's disease

Maja Trošt

Povzetek: Parkinsonova bolezen (PB) je neurodegenerativna bolezen pri kateri propadajo nevroni substance nigre (pars compacta), ki proizvajajo živčni prenašalec dopamin. Z napredovanjem bolezni propadejo tudi številni drugi nevroni v možganih. Vzrok bolezni ni znan. Klinični znaki PB so raznoliki in jih delimo na predklinične, motorične in nemotorične. Diagnozo PB postavimo klinično, na osnovi pogovora z bolnikom in nevrološkega pregleda. Strukturna slikanja možganov pri bolnikih s PB ne pokažejo abnormnosti. Funkcijska slikanja pa pokažejo motnjo v delovanju dopaminergičnega živčnega sistema ter spremenjeno aktivnost številnih delov možganov. PB ni ozdravljiva, obstajajo pa številna zdravila za simptomatsko zdravljenje PB, npr. levodopa in dopaminski agonisti. V zadnji letih se vse bolj uveljavlja nevrokirurško zdravljenje PB z globoko možgansko stimulacijo.

Ključne besede: Parkinsonova bolezen, substantia nigra, bazalni gangliji, levodopa, dopaminski agonisti, globoka možganska stimulacija

Abstract: Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease in which neurons of substantia nigra (pars compacta) that produce neurotransmitter dopamine, are degenerating. With the disease progression also other brain neurons degenerate too. The cause of disease is unknown. Clinical signs of PD are diverse and can be divided on preclinical, motor and non-motor. The diagnosis of PD is clinical, based on conversation with patients and the clinical examination. Structural brain imaging doesn't show any abnormalities in PD patients. Functional imaging however shows deterioration in dopaminergic brain system and changed metabolic activity in many brain regions. PD is not curable, but there are numerous symptomatic treatments available, for example levodopa and dopamine agonists. Recently, neurosurgical treatment with deep brain stimulation has been introduced.

Key words: Parkinson's disease, substantia nigra, basal ganglia, levodopa, dopamin agonists, deep brain stimulation

Uvod

Parkinsonova bolezen (PB) je kronična, počasi napredujoča, degenerativna bolezen možganov. Vzrok bolezni je heterogen in še ni povsem raziskan. Najverjetneje gre za kombinacijo dedne nagnjenosti in vplivov okolja (1). Na patoloških preparatih možganov obolelih s PB v možganskem deblu najdemo obledelo substanco nigro, kar je posledica propada živčnih celic - neurodegeneracije. V preživelih nevronih se pojavljajo značilni vključki, ki jih imenujemo Lewyjevi nevriti in Lewyjeva telesca (2). Nevroni substance nigre proizvajajo živčni prenašalec dopamin. Tega pri PB primanjkuje.

Z napredovanjem bolezni neurodegeneracija prizadene večji del možganov. Pomanjkanje dopamina povzroča motnje v delovanju funkcijskih zank (kortiko-striato-palido-talamo-kortikalne (KSPTK) zanke), ki povezujejo možgansko skorjo z globokimi jedri in skrbijo za normalno gibanje telesa (3). PB poleg težav z gibanjem bolnikom povzroča še številne druge težave, npr. motnje razpoloženja, spanja, spomina, prebave, bolečine, motnje spolnih funkcij,... Te nemotorične težave so večinoma posledica motnj v delovanju drugih sistemov živčnih prenašalcev: npr. serotonina in acetilholina.

Epidemiologija

Parkinsonova bolezen je dobila ime po angleškem zdravniku Jamesu Parkinsonu, ki je bolezen prvi opisal leta 1817. Prvi zapisi o bolezni pa segajo 2500 let pr.n.št. v obdobje indijske tradicionalne medicine

Ayurvede. Za PB obolevajo ljudje vseh narodnosti, nekoliko pogosteje moški. Povprečna starost obolelih je 58-60 let, zelo redko zbolijo mlajši od 40 let. V severni Ameriki je incidenca PB 13.4 na 100 000 prebivalcev (4) in strmo raste po 60. letu starosti. Prevalenca PB v Holandiji je 3100 na 100 000 v starosti 75 – 85 let (5). Ocenjujemo, da je v Sloveniji okoli 5000 bolnikov s PB.

Patologija

Najbolj tipična patološka značilnost PB je izguba obarvanih nevronov substance nigre v možganskem deblu. Nekateri od preživelih nevronov vsebujejo znotrajcitoplazemske Lewyjeve nevrite in Lewyjeva telesca (2). Njihova vloga pri razvoju PB ni jasna. Novejša odkritja kažejo, da se prve patološke spremembe pri PB začnejo v dorzalnem motoričnem jedru vagusa ter v olfaktornem jedru in traktusu (6). Tako ni čudno, da je motnja voha en prvih simptomov PB in se lahko pojavi že leta pred razvojem motenj gibanja. Z razvojem bolezni se neurodegeneracija širi v druge dele možganskega debla (substanco nigro), bazalna jedra (striatum, palidum, subtalamično jedro) in nazadnje v skorjo možganov (7).

Neravnovesje v delovanju KSPTK zank, ki nastane zaradi pomanjkanja dopamina privede do previsoke ali prenizke aktivnosti delov zank. Premočno aktivno je npr. subtalamično jedro, premalo pa možganska skorja (8).

Etiologija in patogeneza

Dedne oblike PB so redke. Znano pa je, da je v nekaterih družinah pogostnost PB večja, čeprav se bolezen ne deduje po klasičnih principih dedovanja. Poznamo že več kot deset genov, ki povzročajo PB. Dobro raziskani so tudi vplivi okolja na razvoj PB, rezultati študij pa raznoliki. Nekaj študij je pokazalo, da je življenje v ruralnih okoljih dejavnik tveganja za razvoj PB, najbrž zaradi večje izpostavljenosti pesticidom (9). Zastupitev z ogljikovim monoksidom lahko povzroči parkinsonizem dni ali tedne po izpostavljenosti strupu (10). En najbolj znanih nevrotoksinov, ki poškoduje nevrone substance nigre in povzroča parkinsonizem je 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). MPTP je sintetična droga, ki so jo odvisniki od heroina uporabljali kot nadomestilo heroinu v osemdesetih letih prejšnjega stoletja (11). MPTP se danes uporablja tudi za pridobivanje živalskih modelov PB. Tudi mangan lahko poškoduje bazalne ganglije in povzroča parkinsonizem. V telo pride z vdihovanjem manganovega prahu. Redki vnetni agensi lahko povzročajo parkinsonizem. Najbolj znan primer je bila epidemija *encefalitis letargica* v času španske gripe v začetku prejšnjega stoletja. Opisani so redki primeri razvoja parkinsonizma po raznih drugih možganskih vnetjih. Zanimivo je, da veliko študij kaže na zaščitni učinek kajenja cigaret, pitja kave in uživanja nesteroidnih antirevmatikov pred obolenjem za PB (12).

V substanci nigri obolelih s PB so bili odkriti številni patološki procesi: abnormno kopičenje železa, spremenjena koncentracija proteinov, ki vežejo železo, povečan oksidativni stres in oksidativne poškodbe, povečana tvorba dušikovega oksida (13).

Klinične značilnosti

Klinične značilnosti Parkinsonove bolezni lahko razdelimo v tri sklope: presimptomatske, motorične in nemotorične.

Presimptomatske težave so npr. motnja voha, motnja REM faze spanja in zaprtje. Pojavijo se lahko že več let pred motoričnimi znaki PB in so prvi znak te bolezni. Motnjo voha ima 90 odstotkov bolnikov s PB. Študija zdravih sorodnikov bolnikov s PB je odkrila, da je deset odstotkov sorodnikov, ki so imeli motnjo voha v dveh letih razvilo PB, dvanajst odstotkov pa je imelo na funkcijskem slikanju že ugotovljeno motnjo v delovanju dopaminergičnega živčnega sistema (14). Motnja REM faze spanja pomeni, da pri bolniku v REM fazi spanja ne nastopi običajna atonija mišic ampak bolnik med spanjem govori, kriči, maha z rokama in nogama okoli sebe in neredko v spanju poškoduje partnerja. Ko se bolnik zjutraj prebudi se svojih nočnih aktivnosti ne spomni. Ta motnja spanja lahko predhodi motorične znake PB pri 40 odstotkih bolnikov (2). Zaprtost prav tako prizadane veliko večino bolnikov s PB in se pojavi že leta pred motoričnimi težavami. Zaprtost pri zdravih ljudeh pa predstavlja trikratno povečanje tveganja za razvoj PB (16).

Glavne motorične klinične značilnosti PB so borno in počasno gibanje (akineza), povišan mišični tonus (rigidnost), tresenje (tremor) in v napredujevali fazi bolezni tudi motnje ravnotežja (posturalne motnje). Bolezenski znaki se tipično pojavijo asimetrično, najprej na eni strani telesa, s časom pa prizadanejo celo telo. Akineza se kaže na različne načine. Bolnikov obraz postane negiben kot maska, zelo malo je spontane mimike (hipomimija), utripanje vek je redkejše. Bolnik težko in z zakasnitvijo začne hotene gibe. Hoja se upočasni in koraki

postanejo kratki, podrsavajoči. Ni običajnega spremljanja hoje z rokama. Zgodaj v poteku bolezni se spremeni pisava. Postane manjša (mikrografija). Tudi glas postane tišji in monoton. Bolnik težko opravlja fina opravila, kot je npr. zapenjanje drobnih gumbov, šivanje. Od vseh kliničnih zankov PB, bolnike najbolj ovira prav akineza. Ko bolniku pasivno premikamo ude čutimo v njegovih mišicah enakomeren upor v celem obsegu giba, kot da bi premikali svinčeno cev. Če je rigidno zvišanemu tonusu mišic pridružen še parkinsonski tremor, preiskovalec začuti v mišicah bolnika značilen fenomen zobatega kolesa. Tresenje rok je najbolj značilen znak PB in je prisoten pri 70 odstotkih bolnikov s PB. Treseta se lahko tudi nogi, glava, jezik ali drugi deli telesa. Tresenje je tipično prisotno v mirovanju s frekvenco 4 do 6 Hz in izzveni, če se bolnik giblje. Parkinsonsko tresenje rok v angleški literaturi opisujejo kot »pill-rolling« tremor, saj je tresenje podobno gibom, ki so jih v 19. stoletju izvajali farmacevti, ko so ročno oblikovali tablete. V napredujevali fazi bolezni se pojavijo motnje ravnotežja in padci. Zaradi napredujoče rigidnosti mišic se spremeni bolnikov položaj telesa, glava in trup sta sklonjena naprej, kolena so rahlo upognjena. Med hojo se začno pojavljati nenadne »zamrzitve« (bolnik se ustavi in ne more nadaljevati hoje) ali pa festinacija (kratki koraki postajajo vedno hitrejši, da bolnik skoraj teče).

Nemotorične težave pogosto bolj prizadanejo bolnikovo kvaliteto življenja kot motorične. Te pa so številne in jih delimo v več sklopov. Motnje v delovanju avtonomnega živčevja so: zaprtje, motnje mokrena, erektilna disfunkcija, suha usta, motnje potenja, padec krvnega tlaka v stoje (ortostatska hipotenzija). Motnja REM faze spanja je že predklinični ali presimptomatski znak PB. Kasneje pa se pridružio še nespečnost, pogosto zbujanje, prekomerna dnevna zaspanost in nenadni napadi spanja. Pogoste so tudi nevropsihiatrične in kognitivne težave: depresija, strah, panični napadi, apatičnost, motnje spomina, težave z načrtovanjem, demenca in psihoza. Bolniki s PB so bolj utrudljivi in imajo pogoste bolečine raznih delov telesa.

Diferencialne diagnoze

Diagnozo PB postavimo na osnovi tipičnih kliničnih znakov: asimetričnega akinetično-rigodnega sindroma s tipičnim tremorjem v mirovanju in dobrim odgovorom na zdravila. Vendar se kar pri četrtini bolnikov s časom diagnoza spremeni (17).

V začetni fazi PB lahko zamenjamo z esencialnim tremorjem (sindrom akcijskega in pozicijskega tremorja brez drugih znakov parkinsonizma) ali parkinsonizmi plus kot so npr. multipla sistemska atrofija, progresivna supranuklearna paraliza in kortikobazalna degeneracija. Parkinsonizmi plus so PB podobni sindromi z zgodaj pridruženo demenco in avtonomnimi motnjami, slabim odgovorom na zdravila in slabšo prognozo. Vaskularni parkinsonizem se razvije zaradi možganskih kapi v področju KSPTK zank in prizadane predvsem spodnji del telesa, npr. hojo. Gibljivost rok in obraza sta manj prizadeti. Demenca z Lewyjevimimi telesci je klinična kombinacija demence in parkinsonizma z značilnimi vidnimi halucinacijami zgodaj v poteku bolezni.

Pri vsakem bolniku, ki zboli s parkinsonizmom pred 50 letom moramo izključiti Wilsonovo bolezen, ki je posledica motnje v presnovi bakra. Pomembno je, da jo prepoznamo, ker jo lahko uspešno zdravimo. Parkinsonizem, pa lahko povzročilo tudi redke infekcije možganov

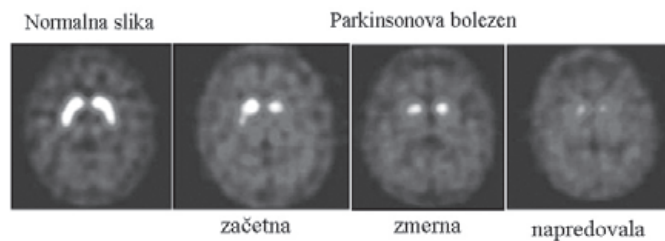
(post-encefalitični parkinsonizem) ali zastrupitve (ogljikov monoksid in mangan). Z zdravili povzročen parkinsonizem (iatrogeni) je posledica jemanja klasični antipsihotikov, ki blokirajo dopaminske receptorje in je lahko klinično neločljiv od Parkinsonove bolezni.

Pomembno je prepoznati psihogeni parkinsonizem, pri katerem ni organske osnove bolezenskim znakom, pogosto pa so prisotni jasni psihološki sprožilni dejavniki (18).

Preiskave

Nobena preiskava z gotovostjo ne potrdi PB. Definitivno bolezen dokažemo edino s patološkim pregledom možganov po smrti bolnika. Strukturna slikanja možganov (računalniška tomografija in magnetno resonančna tomografija) pri bolnikih s PB normalna. Funkcijski slikanji: enofotonska izsevalna računalniška tomografija (single photon emission computer tomography – SPECT) in pozitronska izsevalna tomografija (positron emission tomography – PET) možganov pa pokaže motnjo v delovanju dopaminskega živčnega sistema in posledično motnjo v aktivnosti večini predelov možganov. Slikanje dopaminskega prenašalca pokaže zmanjšano gostoto membranskega proteina, ki v dopaminergičnih sinapsah bazalnih jeter omogoča ponovni prevzem dopamina iz sinapse v presinaptični dopaminergični nevron (19). Gostota dopaminskih prenašalcev, ki so v možganih prisotni skoraj izključno v bazalnih ganglijah, se pri PB zmanjšuje sorazmerno z odmiranjem dopaminergičnih nevronov substance nigre oziroma z napredovanjem bolezni (Slika 1). Zmanjšano gostoto dopaminskih prenašalcev najdemo tudi pri večini parkinsonizmov plus.

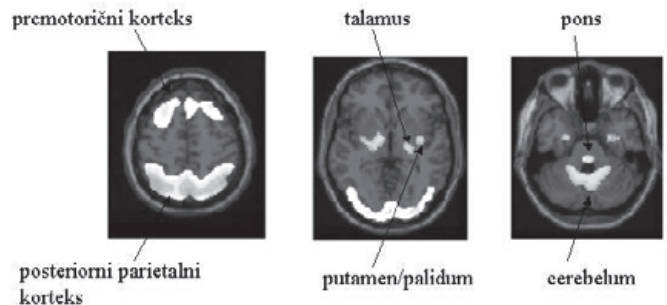
PET slikanje z radiofarmakom [^{18}F]-fluorodeoksiglukoza (FDG) prikaže možgansko aktivnost bolnikov s PB. S statistično analizo skupine bolnikov s PB in skupine zdravih preiskovancev je bil odkrit za PB značilen vzorec področne presnovne aktivnosti, ki je povezana s PB (Parkinsons disease-related pattern – (PDRP)). PDRP je biološki marker PB. Izraženost PDRP se viša z napredovanjem bolezni in se zniža z



Slika 1: SPECT slikanje dopaminskega prenašalca z radiofarmakom ^{123}J – ioflupanom (DaTSCAN) pri zdravem preiskovancu in pri bolnikih v različnih fazah Parkinsonove bolezni (PB). Slika prikazuje gostoto dopaminskega prenašalca v bazalnih ganglijah. Pri zdravem preiskovancu je normalna, pri PB pa z napredovanjem bolezni usiha.

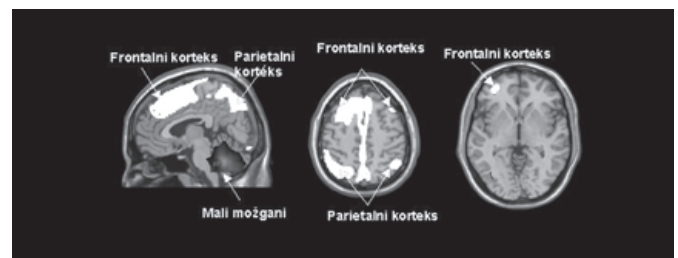
Figure 1: SPECT imaging of dopamine transporter with radiopharmak ^{123}J – ioflupan (DaTSCAN) in healthy individual and in different stages of Parkinson's disease (PD). The picture shows the dopamine transporter density in basal ganglia. It is normal in healthy subject and is declining with PD progression.

različnimi načini zdravljenja PB (8) (Slika 2A). Pri bolnikih s PB in kognitivno motnjo pa je bil odkrit še drug vzorec področne presnovne aktivnosti, ki kaže spremembe v možganski aktivnosti, ki povzročajo motnje kognitivnih funkcij (Parkinsons disease-related cognitive pattern – (PDCP)) (20) (Slika 2B).



Slika 2A: FDG/PET slika možganov prikazuje vzorec aktivnosti možganov pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo (PB). Možganska aktivnost je pri PB v primerjavi z zdravimi preiskovanci zvišana v talamusu, putamnu, palidumu, ponsu in cerebelumu, znižana pa v možganski skorji (korteksu). Na sliki so trije prerezi skozi možgane. Presnovni vzorec na sliki je specifičen za PB. Imenuje se za PB značilen presnovni vzorec ali Parkinsons disease-related pattern – (PDRP).

Figure 2A: FDG/PET brain image shows a pattern of metabolic activity in patients with Parkinson's disease (PD). In PD brain activity is increased in thalamus, putamen, pallidum, pons and cerebellum and decreased in brain cortex, compared to healthy controls. There are three brain cuts on the picture. This metabolic pattern in specific for PD and is called Parkinsons disease-related pattern – (PDRP).



Slika 2B: Pri bolnikih s PB in kognitivnim vpadom najdemo s FDG/PET slikanjem možganov tudi drug presnovni vzorec, ki se imenuje za Parkinsonovo bolezen značilen kognitivni vzorec ali Parkinsons disease-related cognitive pattern – (PDCP). Na sliki so vidna področja spremenjene možganske aktivnosti na treh prerezih skozi možgane. Možganska aktivnost je znižana v večini predelih možganske skorje (korteksa) in zvišana v cerebelumu.

Figure 2B: In PD patients with cognitive decline FDG/PET brain image shows additional metabolic pattern, called Parkinsons disease-related cognitive pattern – (PDCP). The picture presents regions with changed brain activity in three different cuts through the brain. Brain activity is decreased in many brain cortex regions and increased in cerebellum.

Zdravljenje in prognoza

Parkinsonove bolezni ne moremo ozdraviti in za zdaj tudi ne poznamo zdravila, ki bi ustavilo ali upočasnilo napredovanje bolezni. Imamo pa vrsto zdravil, s katerimi lahko blažimo simptome in znake bolezni. Osnovni princip medikamentoznega zdravljenja PB je nadomeščanje manjkajočega dopamina v možganih (21). Najučinkovitejše zdravilo je levodopa, ki pa po nekaj letih zdravljenja povzroča stranske učinke. To so nehoteni zgibki (diskinezije) in motorična nihanja (menjavanje obdobj »vklopa«, ko zdravilo učinkuje in se znaki bolezni umirijo in »izklopa«, ko učinek zdravila izzveni in se znaki bolezni vrnejo). Mlade bolnike (mlajše od 65 let) zato ponavadi začnemo zdraviti z dopaminskimi agonisti, ki so nekoliko manj učinkoviti a imajo bistveno manj dolgoročnih stranskih učinkov. Druga zdravila so COMT inhibitorji, MAO-B inhibitorji, antiholinergiki in amantadin.

V napredovali fazi PB, ko bolnik potrebuje visoke odmerke zdravil, ta pa hkrati povzročajo hude stranske učinke, postane bolnikova kvaliteta življenja zelo slaba. Obdobja »vklopa« so kratka in spremljana s hudimi diskinezijami, lahko pa tudi z iatrogeno psihozo. V takih primerih opustimo zdravljenje s tabletami in preidemo na eno od dveh vrst parenteralnega zdravljenja: subkutane injekcije ali infuzija dopaminskega agonista apomorfin (22) ali vnos levodope v obliki gela v tanko črevo preko gastrostome (Duodopa) (23).

Napredovalo PB lahko zdravimo tudi z nevrokirurškim posegom – globoko možgansko stimulacijo (24). Ta zmanjša prekomerno aktivnost nekaterih globokih možganskih jeder, npr. subtalamičnih. V subtalamični jedri nevrokirurg uvede tanki elektrodi, ki sta s podkožnim kablom povezani z baterijama, ki ju ima bolnik po eno v podkožju na vsaki strani prsnega koša (podobno kot bolniki s srčnim vzpodbujevalcem). Elektrodi z natančno določeno frekvenco in jakostjo električnega toka stimulirata subtalamični jedri in ju s tem inhibirata. Inhibicija subtalamičnega jedra povzroči takojšnje izboljšanje simptomov in znakov PB.

Nemotorične težave PD zdravimo simptomatsko. Npr. depresijo z antidepressivi, demenco z antideMENTIVI,... Nekateri nemotorični težave npr. bolečina se izboljšajo po dopaminergičnem zdravljenju. Potekajo številne študije odkrivanja nevroprotektivnih zdravil.

Življenska dopa dobro zdravljenih bolnikov s PB ni pomembno krajša od zdrave populacije ljudi.

Literatura

1. Warner TT, Schapira AHV. Genetic and environmental factors in the cause of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;53 Suppl 3:16-25.
2. Olanow CW. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease--2007. *Mov Dis* 2007;22 Suppl 17:335-42.
3. DeLong MR, Alexander GE, Georgopoulos AP et al. Role of basal ganglia in limb movements. *Hum Neurobiol* 1984;2(4):235-44.
4. VanDen Eeden S, Tanner C, Bernstein A et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003;157(11):1015-22.
5. de Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Neurology* 1995;45(12):2143-6.
6. Braak H, Del Tredici K, Rub U et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24(2):197-211.
7. Del Tredici K, Rub U, De Vos RA et al. Where does parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61(5):413-26.
8. Trost M, Su S, Su P et al. Evolving metabolic changes during the first postoperative year after subthalamotomy. *J Neurosurg* 2003;99(5):872-8.
9. Hancock DB, Martin ER, Mayhew GM et al. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: a family-based case-control study. *BMC Neurol* 2008;8:6.
10. Klawans HL, Stein RW, Tanner CM et al. A pure parkinsonian syndrome following acute carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol* 1982;39(5):302-4.
11. Singer TP, Salach JI, Castagnoli N Jr et al. Interactions of the neurotoxic amine 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine with monoamine oxidases. *Biochem J* 1986;235(3):785-9.
12. Logroscino G. The role of early life environmental risk factors in Parkinson disease: what is the evidence? *Environ Health Perspect* 2005;113(9):1234-8.
13. Wolters ECh, Bosboom JLW. Parkinson's Disease In: Wolters Ech, van Laar T, Berendse HW. *Parkinsonism and Related disorders*; VU University Press, 2007: 143-58.
14. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;56(2):173-81.
15. Albin RL, Koeppe RA, Chervin RD et al. Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2000;55(9):1410-2.
16. Abbott RD, Petrovitch H, White LR et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57(3):456-62.
17. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(5):529-34.
18. Thomas M, Jancovic J. Psychogenic movement disorders: diagnosis and management. *CNS Drugs* 2004;18(7):437-52.
19. Poewe W, Scherflier C. Role of dopamine transporter imaging in investigation of parkinsonian syndromes in routine clinical practice. *Mov Dis* 2003;18 Suppl 7:S16-21.
20. Huang C, Mattis P, Tang C et al. Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *Neuroimage* 2007;34(2):714-23.
21. Stacy M, Galbreath A. Optimizing long-term therapy for Parkinson disease: levodopa, dopamine agonists, and treatment-associated dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 2008;31(1):51-6.
22. Haq IU, Lewitt PA, Fernandez HH. Apomorphine therapy in Parkinson's disease: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(16):2799-809.
23. Nyholm D, Lewandere T, Johansson A et al. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin Neuropharmacol* 2008;31(2):63-73.
24. Benabid AL. What the future holds for deep brain stimulation. *Expert Rev Med Devices* 2007;4(6):895-903.

Motnje spomina in motnje spanja pri starostnikih

Memory and sleep disorders in the elderly

Leja Dolenc Grošelj

Povzetek: Motnje spomina so pogost pojav med starostniki. Pomembno je ločevanje med pozabljivostjo (ki je subjektivni občutek) in praviimi motnjami spomina, ki so v starosti največkrat prvi znak demence. Spremenjeno spanje v tem življenjskem obdobju je delno posledica normalnih fizioloških procesov staranja in raznih bolezni, ki so pogostejše v starosti. Spremenjeno spanje in motnje cirkadianega ritma so pogosto prisotne pri bolnikih z demenco. Tudi različne druge motnje spanja, kot so sindromi obstruktivne in centralne apneje, nemirnih nog in periodičnih gibov udov v spanju, se pogosto javljajo v starosti. Samo natančna klinična opredelitev tako motnje spomina kot motnje spanja v starosti vodita v pravilno izbiro nadaljnjih diagnostičnih preiskav ter pravilno zdravljenje.

Ključne besede: motnje spomina, motnje spanja, starostniki

Abstract: Memory disorders are common among the elderly. It is important to distinguish between the subjective impression of loosing memory and real memory disturbances, which are frequently the first sign of dementia. Sleep changes are frequent in the elderly population. They may be partly a result of the normal aging process per se or the consequence of different medical problems frequently present in the elderly. Sleep changes and circadian rhythm disturbances are often present in the patients with dementia. In the elderly, different sleep disorders like the syndrome of obstructive and central apnea, restless legs syndrome and periodic limb movement disorder are frequent. Only exact clinical definition of memory loss and sleep disturbance in the elderly can lead to a right choice of the further diagnostic procedures and oriented treatment.

Key words: memory loss, sleep disorders, elderly

1 Uvod

Motnje spomina in motnje spanja so pogoste med starostniki. Velikokrat so starejši ljudje zaradi njih zaskrbljeni in o njih tožijo osebnemu zdravniku. Poznavanje normalnih procesov staranja in patoloških motenj spomina je pomembno zaradi nadaljne obravnave teh bolnikov. Motnje spanja so pogost spremljajoč znak dementnih bolnikov. Upoštevanje osnovnih načel higiene spanja in zdravljenje motenj spanja v starosti lahko pomembno izboljša kvaliteto življenja bolnikov z demenco (1).

2 Motnje spomina pri starostnikih

Spominske motnje v starosti so do neke mere fiziološke in posledica normalnega procesa staranja. Pomembno je ločevanje med praviimi motnjami spomina pri starostnikih in pozabljivostjo (subjektivni občutek), ki ni vedno posledica pravih spominskih motenj. Starostniki imajo pogosto tudi motnje koncentracije, ki so lahko pridružene blagim motnjam spomina, pri katerih si bolniki sami lahko pomagajo z preparati ginko bilobae. Pri pravih motnjah spomina v starosti pa je prizadet predvsem delovni in dolgoročen spomin. S starostjo je upad epizodičnega spomina večji kot upad semantičnega. Študije kažejo, da spomin v starosti ni vezan na izobrazbo, delovne sposobnosti ali motivacijo (2, 3).

Prave motnje spomina v starosti so pogosto eden najpomembnejših in pogosto tudi prvi znak demence. Bolniki z Alzheimerjevo demenco (AD) imajo izrazite motnje pri pomnjenju zaradi česar je najbolj očitno prizadet epizodični spomin. Značilno je hitro pozabljanje, pomembna je tudi

prizadetost semantičnega spomina. Za razliko od bolnikov z AD imajo bolniki z subkortikalnimi demencami (Parkinsonova bolezen, progresivna supranuklearna paraliza, in druge) izrazitejšo motnjo priklica kot pomnjenja. Epizodični spomin je relativno dobro ohranjen, težave pa imajo z motoričnimi in vizualnimi veščinami. Pravočasno prepoznavanje motenj spomina in ločevanje spominskih motenj v starosti je pomembno zaradi uspešne možnosti zdravljenja demenc (4).

3 Motnje spanja pri starostnikih

Starejši bolniki pogosto tožijo za motnjami spanja. Najpogostejša motnja spanja v starosti je nespečnost, ki je pogosto še poslabšana zaradi odvisnosti in nepravilne uporabe hipnotikov (5). Pri starejših bolnikih se lahko pojavijo tudi motnje spanja s prekomerno dnevno zaspanostjo (sindrom nemirnih nog, periodični gibi udov v spanju, motnje dihanja med spanjem, centralne hipersomnije), pri katerih je največkrat potrebna nadaljna obravnava in specifične preiskave (laboratorijski testi, slikovna diagnostika, poligrafsko snemanje spanja). V starosti se zaradi naravnih procesov staranja lahko pojavijo tudi cirkadiane motnje spanja. Izločanje hormonov v starosti je drugačno, izločanje melatonina ponoči je nižje kar vodi v številnejša nočna prebujanja in slabšo kvaliteto nočnega spanja. Poznavanje fiziološko normalnega spanja v starosti in ločevanje med patološkimi procesi je pomembno za pravočasno in uspešno zdravljenje motenj spanja pri starejših ljudeh (6-13).

4 Motnje spanja pri dementnih bolnikih

Motnje spanja so pogoste pri bolnikih z različnimi oblikami demenc (14). Najpogostejše motnje spanja najdemo pri Alzheimerjevi demenci (AD), progresivni supranuklearni paralizi (PSP), Parkinsonovi bolezni (PB), demenci z Lewyemi telesci (DLT), vaskularni demenci, Huntingtonovi horei, Creutzfeld-Jakobovi bolezni in frontotemporalni demenci (FTD). Motnje spanja so različne glede na obliko demence, moteno spanje pa ima nekatere skupne lastnosti: nočno spanje pri dementnih bolnikih je fragmentirano z več in daljšimi prebujanji ponoči, zmanjšana je količina globokega spanja, manše je število vreten spanja in kompleksov K, slabše oblikovani so hitre gibi zrkel v REM fazi spanja. Zaradi teh sprememb so faze spanja pri dementnih bolnikih težje razpoznavne, posebej težka je določitev REM faze spanja. Kvantitativna analiza možganske aktivnosti pri demencah pokaže upočasnjeno cerebralno aktivnost, pri Alzheimerjevi bolezni je upočasnenost možganske aktivnosti še posebej vidna v REM fazi spanja. Vse te spremembe se poglobljajo s stopnjo demence. Pri dementnih bolnikih pogosto najdemo tudi motnje dihanja med spanjem in sindrom periodičnih gibov udov v spanju. Poznavanje mehanizmov prizadetosti je pomembno zaradi sočasnega delovanja zdravil. Benzodiazepinska uspavala naprimer poslabšajo kognitivni upad in motnje dihanja med spanjem, zato je njihova uporaba pri dementnih bolnikih lahko nevarna (15-20). Najpogostejši problem spanja pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco je večerna in nočna agitacija. Gre za agitacijo, razdražljivost, lahko tudi beganje, ki začne v večernem času in se nadaljuje ponoči. Pri teh bolnikih so med spanjem lahko prisotne tako obstruktivne kot centralne pavze dihanja, ki so med bolniki z Alzheimerjevo boleznijo javljajo pogostejše kot med splošno populacijo. Že dolgo je znana povezanost med rizikom za nastanek Alzheimerjeve bolezni in APOE4 alelom, šele v zadnjem času pa je bilo odkrito, da je APOE4 alel povezan tudi za obstruktivno apnejo v spanju. Največ sprememb spanja pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo najdemo v REM spanju za katerega je odgovoren holinerški sistem, ki je najbolj prizadet pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco. Ravno zato je spremenjena možganska aktivnost v REM spanju bolj specifičen in zgodnejši pokazatelj abnormnosti pri bolnikih z AD kot spremembe možganske aktivnosti aktivnost, ki so prisotne v budnosti (21-23).

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je spanje pogosto moteno že v zgodnji fazi bolezni. Motnja REM faze spanja (RBD-Rem Behavior disorder) se zgodaj pojavi pri nevrodegenerativnih boleznih: sinukleinoopatijah, kot so demenca z Lewyevimi telesci, Parkinsonova bolezen in multi sistemska atrofija. Gre za odsotno mišično hipotonijo v REM fazi spanja, katere posledica je kompleksna motorična aktivnost, vezana na doživljanje sanj (24-26).

5 Zdravljenje motenj spanja pri bolnikih z demenco

5.1 Nespečnost

Nespečnost je pogost simptom bolnikov z demenco. Pogosto dementni bolniki niso sposobni povedati kaj je vzrok njihovega slabemu spanju ponoči, zato je vedno potrebno izključevati druge možne vzroke nočnih prebujanj, kot so bolečina ali stranski učinki zdravil. Nezdravljena

depresija ali pa zdravljenje z nekaterimi antidepresivi (npr: fluoksetin, bupropion) lahko vodita v nespečnost. Tudi zdravljenje kognitivnega upada z holinesteraznimi inhibitorji (donezepil, rivastigmin, galantamin) lahko kot stranski učinek povzroča nespečnost (6, 8).

Za samo odpravljanje nespečnosti je pomembno, da se dementni bolniki držijo strogih navodil higiene spanja: imajo reden urnik spanja in budnosti, se izogibajo hrupu zvečer, ne pijejo alkohola kave in poživiljajočih pijač že v popoldanskem času. Preden se odločimo za farmakološko zdravljenje nespečnosti, se moramo zavedati da predvsem benzodiazepinski hipnotiki lahko poslabšajo kognitivni upad in motnje dihanja med spanjem ter posledično vodijo v prekomerno dnevno zaspanost (9, 10, 14).

5.2 Sindrom nemirnih nog (SNN)

Sindrom nemirnih nog (SNN) je pogost pri različnih oblikah demenc (AD, PB, DLB, FTD). Prvi izbor zdravljenja so dopaminergični agonisti, za katere študij pri bolnikih z demenco nimamo. Pri nekaterih bolnikih dopaminergični agonisti lahko povzročijo nespečnost, opisani so tudi primeri psihoz (18, 26).

5.3 Prekomerna dnevna zaspanost

Pogost simptom Parkinsonove bolezni je prekomerna dnevna zaspanost, ki se javlja neodvisno od zdravljenja z dopaminergičnimi agonisti. V primerih hude prekomerne dnevne zaspanosti je svetovana uporaba stimulatorjev budnosti v nizkih odmerkih (18, 26).

5.4 Obstruktivna apneja v spanju (OSA)

Vzrok prekomerne dnevne zaspanosti pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco so lahko tudi pavze dihanja med spanjem. Nezdravljena OSA vodi v kognitivni upad. Opisani so tudi primeri reverzibilne demence ob uporabi CPAP aparata pri bolnikih s hudo OSA (14, 15, 27).

5.5 Motnje cirkadianega ritma pri bolnikih z demenco

Motnje cirkadianega ritma budnosti in spanja so pogoste pri DLB, AD in FTD. Najverjetneje gre ob tem za degeneracijo suprakiazmalnega jedra v hipotalamusu in povezav z češariko, kar se odraža v zmanjšanem izločanju melatonina ponoči. Melatonin in svetlobna terapija lahko izboljšata cirkadiane motnje pri teh bolnikih (11, 20)

5.6 Motnja REM faze spanja

Motnja REM faze spanja je značilna za sinukleinoopatije (PB, DLB, MSA). Terapija izbora za idiopatsko motnjo REM faze spanja je klonazepam, ki pri dementnih bolnikih lahko poslabša kognitivni upad in povzroči motnjo dihanja med spanjem. Uporaba melatonina zvečer lahko zmanjša REM motnjo spanja (24-26).

5.7 Periodični gibi udov med spanjem (PGUS)

Natančna prevalenca PGUS med bolniki z demenco ni znana. Za diagnozo PGUS potrebujemo polisomnografsko snemanje spanja. Ob hudem PGUS, ko ima pacient hudo moteno strukturo nočnega spanja z pogostimi prekinitvami nočnega spanja in posledično prekomerno dnevno zaspanostjo je smiselna uporaba dopaminergičnih agonistov, katerih uporaba pa mora biti previdna zaradi možnosti psihoz (18).

5.8 Nočna agitacija

Večerna in nočna agitacija dementnih bolnikov ima lahko različne vzroke: slabo počutje (konstipacija, poln sečni mehur), bolečine, psihotični simptomi. Dementni bolniki morajo imeti vsakodnevni večerni red ob uspavanju (svetloba, hrup, rituali pred spanjem). Možna terapija so atipični nevroleptiki (risperidon, olanzapin, klopazipin), antiepileptiki (karbamazepin, valprojska kislina), benzodiazepini (klonazepam, lorazepam), trazodon. Tudi holinestazni inhibitorji (donezepil, rivastigmin, galantamin) lahko zmanjšajo pojav zastaršujočih halucinacij ob uspavanju (28-30).

6 Sklep

Motnje spomina v starosti so lahko fiziološke in ne potrebujejo nadaljne diagnostike ali prave motnje spomina, ki so pogosto vodilni znak demence. Pravočasno prepoznavanje motenj spomina pri starostnikih je potrebno za pravočasno postavitev diagnoze, spremljanje bolnikov in pravilno zdravljenje. Motnje spanja so pogost spremljajoč simptom pri motnjah spomina v starosti in velikokrat je prav motnja spanja lahko prvi znak disfunkcije centralnega živčevja. Prepoznavanje osnovnih mehanizmov in prizadetosti posameznih prenašalcev v centralnem živčevju pri bolnikih z demenco vodi v razumevanje motenj spanja pri teh bolnikih. Pri starejših bolnikih je zaradi komorbidnosti in prejemanja številnih zdravil potrebna še dodatna previdnost pri terapiji.

7 Literatura

1. Lemoine P, Nicolas A, Faivre T. Sleep and aging. *Presse Med* 2001; 30 (9): 417-24.
2. Velikonja I, Štrukelj KB. Spominske motnje tekom življenja. In: Kogoj A, editor. 3. psihogeriatrsko srečanje: Spomin. Zbornik prispevkov. 2003; 76-85.
3. Craik FIM, Anderson ND, Kerr SA, Li KHZ. Memory changes in normal ageing. In: Baddeley AD, Wilson BA, Watts FN, editors. *Handbook of memory disorders*. New York: John Wiley and Sons; 1995.
4. Kogoj A. Motnje spomina v psihiatriji. In: Kogoj A, editor. 3. psihogeriatrsko srečanje: Spomin. Zbornik prispevkov. 2003; 64-75.
5. McGinty D. Sleep disorders in the elderly: Rationale for clinical awareness. *Geriatrics* 1987; 42: 61-72.
6. McCall WV. Management of primary sleep disorders among elderly persons. *Psychiatr Serv* 1995; 46 (1): 49-55.
7. Goldenberg F. Le sommeil du sujet âgé normal. *Neurophysiol Clin* 1991; 21: 267-79.
8. Monane M. Insomnia in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 23-8.
9. Ohayon MM, Zulley J, Guilleminault C, Smirne S, Priest RG. How age and daytime activities are related to insomnia in the general population: consequences for older people. *J Am Ger Soc* 2001; 49 (4): 360-6.
10. Hoch CC, Reynolds III CF, Kupfer DJ, Berman SR, Houck PR, Stack JA. Empirical note: self-report versus recorded sleep in healthy seniors. *Psychophysiol* 1987; 24 (3): 293-9.
11. Schiavi RC, White D, Mandeli J. Pituitary-gonadal function during sleep in healthy aging men. *Psychoneuroendocrinol* 1992; 17 (6): 599-609.
12. Starc V. Cirkadiani ritmi in pripravljenost za delo 1. Biološki ritmi. *Zdrav Vestn* 1997; 66: 645-58.
13. Olde Rikkert MG, Rigaud AS. Melatonin in elderly patients with insomnia. A systematic review. *Z Gerontol Geriatr* 2001; 34 (6): 491-7.
14. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. Current management of sleep disturbances in dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2 (2): 169-77.
15. McCurry SM, Ancoli-Israel S. Sleep dysfunction in Alzheimer's disease and other dementias. *Curr Treat Options Neurol* 2003; 5(3): 261-272.
16. Bliwise DL. Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias. *Clin cornerstone* 2004; 6: S16-28.
17. Gehrman PR, Martin JL, Shochat T, Nolan S, Corey-Bloom J, Ancoli-Israel S. Sleep-disordered breathing and agitation in institutionalised adults with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11(4): 426-33.
18. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Diagnostic classification steering committee. 2nd ed. Thorpy MJ, editor. Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association, 2005.
19. Harper DG, Stopa EG, McKee AC, Satlin A, Fisch D, Volicer L. Dementia severity and Lewy bodies affect circadian rhythms in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2004; 25(6): 771-81.
20. Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, Schafer K, Gamst A, Grundman T, et al. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep* 2003; 26(7): 893-901.
21. Yesavage JA, Friedman L, Kraemer H, Tinklenberg JR, Salehi A, Taylor JL et al. Sleep/wake disruption in Alzheimer's disease: APOE status a longitudinal course. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17(1): 20-4.
22. Kadotani H, Kadotani T, Young T et al. Association between apolipoprotein E4 and sleep-disordered breathing in adults. *JAMA* 2001; 285: 2888-2890.
23. Bliwise DL. Sleep apnea, APOE4 and Alzheimer's disease: 20 years and counting? *J Psychosom Res* 2002; 53: 539-546.
24. Fantini ML, Gagnon JF, Filipini D, Montplaisir J. The effects of pramipexole in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2003; 61: 1418-1420.
25. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. *Sleep med* 2003; 4: 281-284.
26. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology* 2002; 58: 1019-1024.
27. Montplaisir J, Bedard MA, Richer F, Rouleau I. Neurobehavioral manifestation in obstructive sleep apnea syndrome before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Sleep* 1992; 15: 517-519.
28. Diehl J, Kurz A. Frontotemporal dementia: patient characteristics, cognition, and behaviour. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 914-918.
29. Reynolds CF, Kupfer DJ, Taska LS, et al. EEG sleep in elderly depressed, demented, and healthy subjects. *Biol Psychiatry* 1985; 20: 431-442.
30. Alzheimer's disease and other dementias. In: Kryger, Roth, Dement, editors. *Principles and Practice of Sleep medicine*, 4th ed, 2005: 853-862.



Darilo življenju

www.lek.si/vademekum

vedno svež vir informacij

Tulip® atorvastatin, filmsko obložene tablete po 10 mg, 20 mg in 40 mg

Skrajšano navodilo za predpisovanje

TERAPEVTSKE INDIKACIJE: Primarna hiperholesterolemija (tip IIa), kombinirana hiperlipidemija (tip IIb), heterozigotna in homozigotna družinska hiperholesterolemija. Uporaba zdravila je indicirana kot dodatek k dietnemu zdravljenju za zniževanje ravni celotnega holesterola, holesterola LDL, apolipoproteina B in trigliceridov. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Začetni odmerek 10 mg na dan, največji odmerek 80 mg na dan. Bolnikom z ledvično okvaro odmerka zdravila ni treba prilagajati. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost za atorvastatin ali katerikoli pomožni snov, aktivna jetna bolezen ali nepojasnjeno stalno zvečanje serumskih vrednosti transaminaz, bolezní skeletnih mišic, nosečnost in dojenje, ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcijske zaščite. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Jetna okvara: Po uporabi zaviralcev reduktaze HMG CoA se lahko tako kot po uporabi nekaterih drugih hipolipemikov pojavijo biokemične nepravilnosti v delovanju jeter. Jetrne funkcijske teste je priporočeno opraviti pred začetkom zdravljenja in 12 tednov po začetku zdravljenja ali po zvečanju odmerka, nato pa periodično, npr. na pol leta. Če je zvečanje vrednosti ALT ali AST večje od trikratne zgornje mejne vrednosti, je priporočeno odmerek atorvastatina zmanjšati ali pa zdravljenje z njim ustaviti. Atorvastatin je treba dajati zelo previdno bolnikom, ki popijejo precej alkoholnih pijač, in/ali tistim z jetrno boleznijo v anamnezi. **Skeletne mišice:** Možnost miopatije (po definiciji mišične bolečine ali mišična oslabelost z vrednostmi kreatinfosfokinaze (CPK), ki so več kot desetkrat večje od zgornje mejne vrednosti) je treba upoštevati pri vsakem bolniku z difuznimi mialgijami, mišično občutljivostjo ali oslabelostjo in/ali bistvenim zvečanjem vrednosti CPK. Zdravnik mora pri odločanju za kombinirano zdravljenje z atorvastatinom in derivati fibrične kisline, eritromicinom, imunosupresivnimi zdravili, azolnimi antimikotiki ali hipolipemičnimi odmerki niacina skrbno pretehtati, ali je možna korist večja od tveganja, vse bolnike, pri katerih se pojavijo znaki ali simptomi bolečin v mišicah, njihove občutljivosti ali oslabelosti, še posebej v prvih mesecih zdravljenja in ob vsakem zvečanju odmerkov zdravil pri njihovem titriranju, pa skrbno opazovati. Zdravljenje z atorvastatinom je treba začasno ali za stalno ustaviti pri bolnikih v hudem akutnem stanju, ki bi utegnili biti posledica miopatije, in pri tistih, pri katerih obstaja zaradi dejavnikov tveganja nevarnost pojava sekundarne ledvične insuficience po rhabdmiolizi. Laktaza: Zdravilo Tulip vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Ob sočasni uporabi ciklosporina, fibratov, makrolidnih antibiotikov (tudi eritromicina), azolskih antimikotikov ali niacina se zveča tveganje za miopatijo; v redkih primerih je prišlo do rhabdmiolize z motenim delovanjem ledvic zaradi mioglobininurije. Zato je treba natančno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja. Atorvastatin se presnavlja s citokromom P450 3A4, zato je potrebna previdnost, če atorvastatin uporabljamo sočasno z zaviralci citokroma P450 3A4 [npr. ciklosporinom, makrolidnimi antibiotiki, vključno z eritromicinom in klaritromicinom, nefazodonom, azolnimi antimikotiki (tudi itraconazolom) in zaviralci HIV proteaze]. Med jemanjem atorvastatina ni priporočljivo, da bolnik pije veliko grenivkega soka, ki vsebuje več sestavin, ki zavirajo CYP 3A4. Interakcije je treba upoštevati tudi pri drugih zdravilih z nizkim terapevtskim indeksom, npr. pri antiaritmikih iz skupine III (tudi amiodaronu). Do interakcij pride tudi ob sočasni uporabi atorvastatina s fibrati, digoksinom, peroralnimi kontraceptivi, holestipolom, antacidi, varfarinom. **NEŽELENI UČINKI:** Bolniki atorvastatin na splošno dobro prenašajo. Neželeni učinki so ponavadi blagi in prehodni. Neželeni učinki so razvrščeni po pogostosti. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): zaprtje, flatulenca, dispepsija, navzeja, driska, alergijske reakcije, nespečnost, glavobol, omotica, parestezije, hipestezija, kožni izpuščaj, pruritus, mialgija, artralgijska, astenija, bolečine v prsih, bolečine v hrbtu, periferni edemi, zvišanje vrednosti serumske kreatin fosfokinaze (CPK) [≥ 3x ZMN]. Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100): anoreksija, bruhanje, trombocitopenija, alopecija, hiperglikemija, hipoglikemija, pankreatitis, amnezija, periferna nevropatija, urtikarija, tinitus, miopatija, zvišanje vrednosti transaminaz (> 3x ZMN), zvišanje vrednosti serumske kreatin fosfokinaze (CPK) [≥ 10x ZMN]. **VRSTA OVOJNINE IN VSEBINA:** Škalice s 30 tabletami po 10 mg, 20 mg in 40 mg atorvastatina in škalice z 90 tabletami po 10 mg, 20 mg in 40 mg atorvastatina.

IZDAJANJE ZDRAVILA: Samo na zdravniški recept. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija.

Informacija pripravljena: marec 2008. Podrobnejše informacije o zdravilu so na voljo pri proizvajalcu.



član skupine Sandoz

Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana • www.lek.si

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 ČŽS. 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 nevrottransmitterjev v ČŽS 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

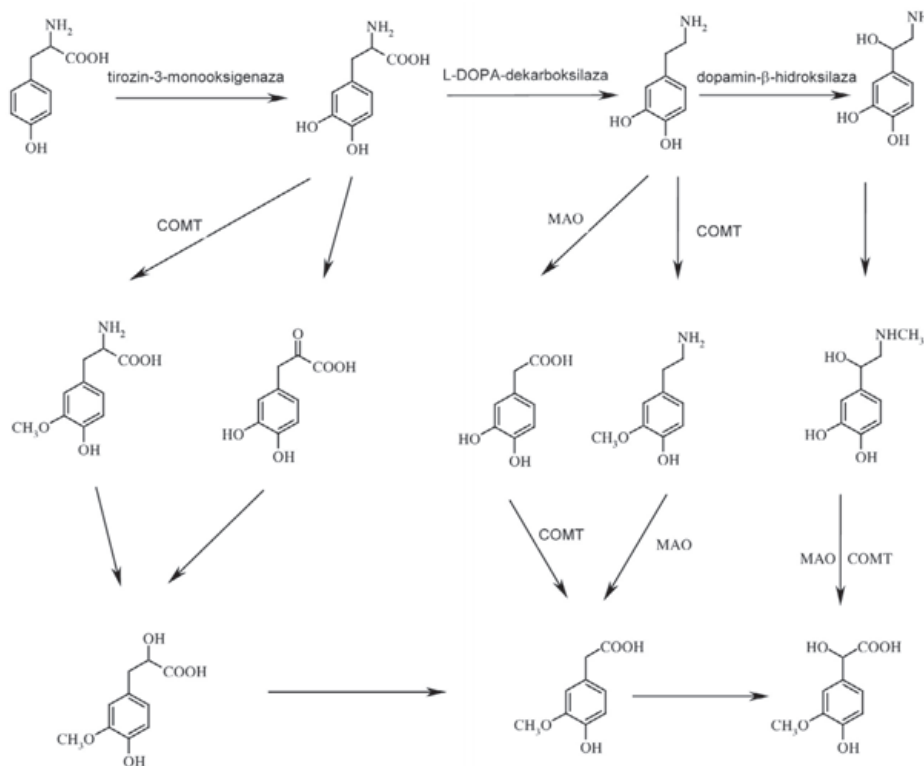
Med učinkovine za zdravljenje demence uvrščamo predvsem inhibitorje holinesteraze (takrin, donepezil, rivastigmin in galantamin; poleg njih pa tudi memantin, ki deluje kot inhibitor glutamatnih NMDA receptorjev [4]. Podobnejši pregled tega področja skupaj z raznimi eksperimentalnimi spojinami je bil 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 serotoninina). 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 mezolimbicnega 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 ČŽS. Z odstranitvijo ene ali obeh hidroksi skupin dobimo aminokislini 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].

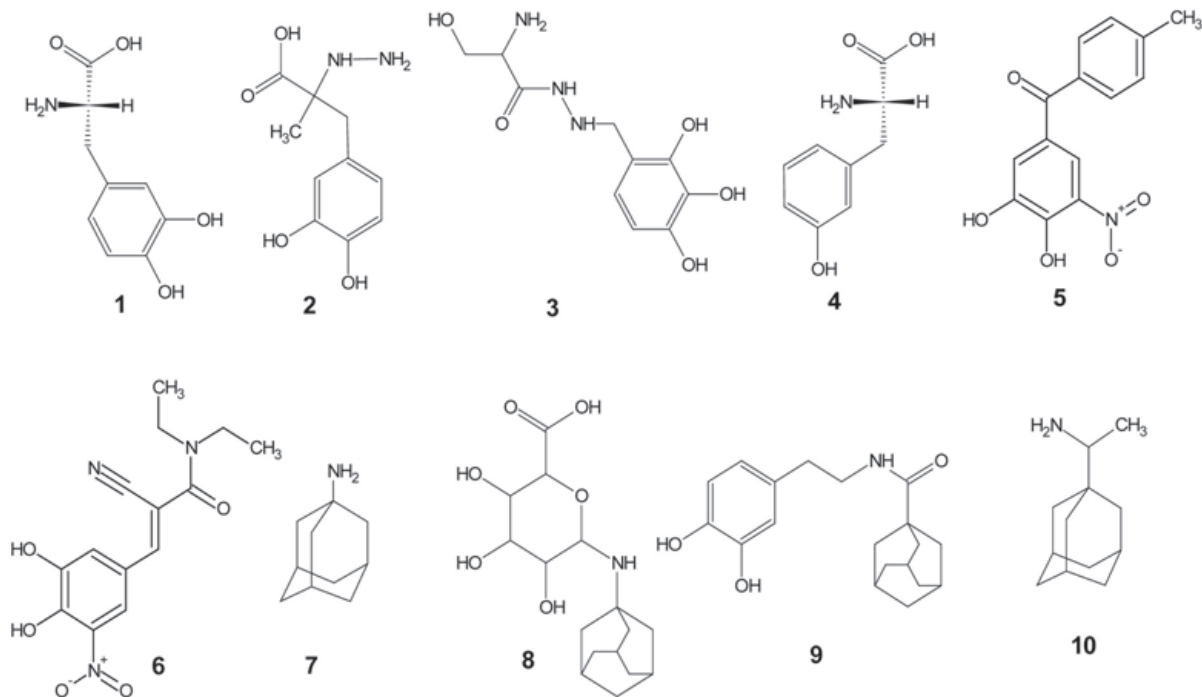
Učinkovine, ki pospešijo sproščanje dopamina (derivati adamantana)

Koncentracijo prisotnega dopamina v ČŽS 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 10-krat bolj aktiven, 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 elektrofilitnost karbonylne 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

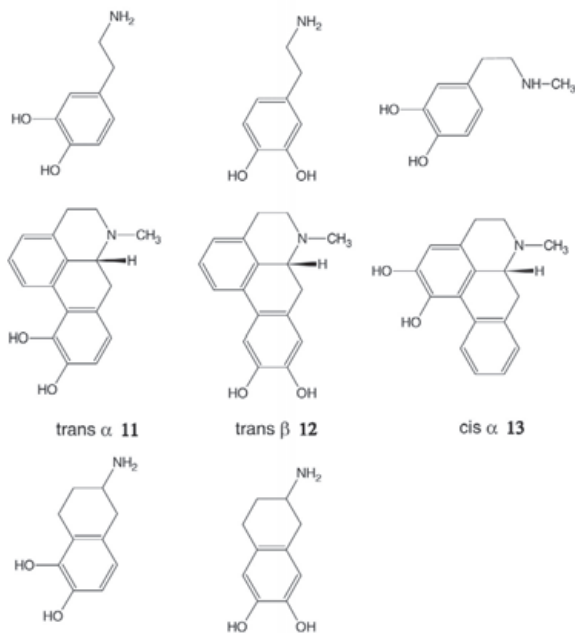


Slika 1. Strukture levodopa, njenih analogov, inhibitorjev dopa-dekarboksilaze in derivatov adamantana
Figure 1. Structures of levodopa, its analogues, dopa decarboxylase inhibitors and adamantane derivatives.

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

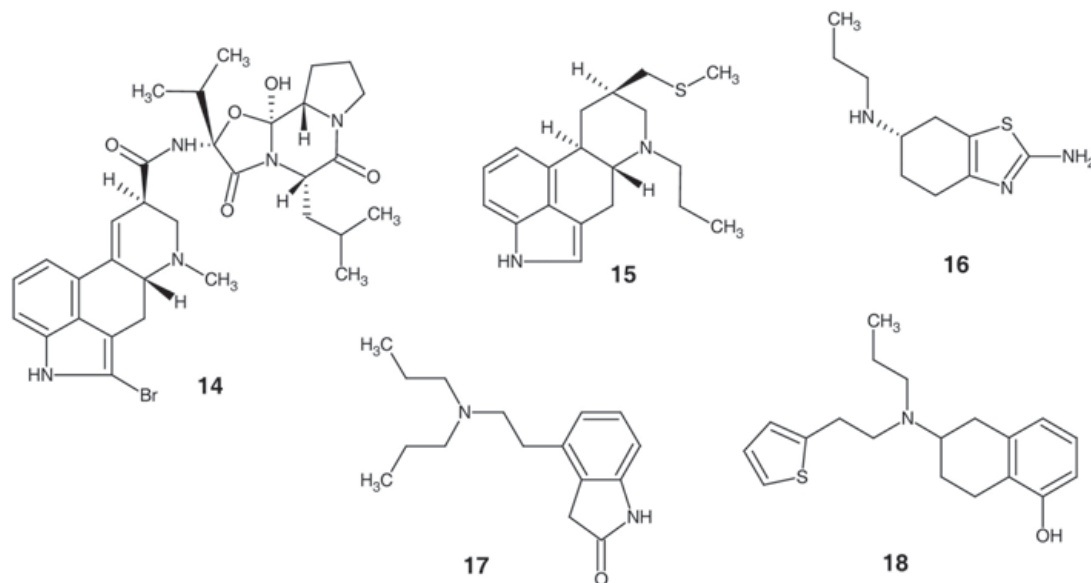


Slika 2: Konformacije dopamina, apomorfinov in aminotetralinov.
Figure 2: Conformations of dopamine, apomorphines and aminotetralines.

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.

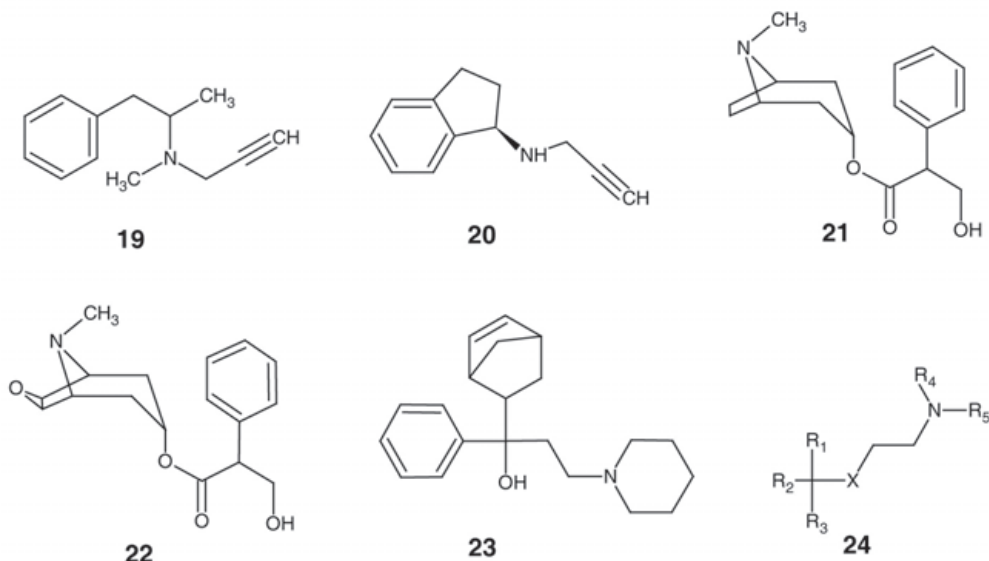
Pramipeksol (**16**) je benzotiazolaminski derivat z večjo afiniteto do D_3 kot D_2 ali D_4 receptorjev in je registriran za terapijo Parkinsonove bolezni in sindroma nemirnih nog. Mehanizem njegovega delovanja je v direktni stimulaciji dopaminskih receptorjev v striatumu. Pri jemanju pramipeksola se 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 D_3 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 D_2 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 nevrottransmiterji 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 povzročenega 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, izokarboksazid..., 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 ganglijah. 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 antihistaminčno 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 obročja. 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.

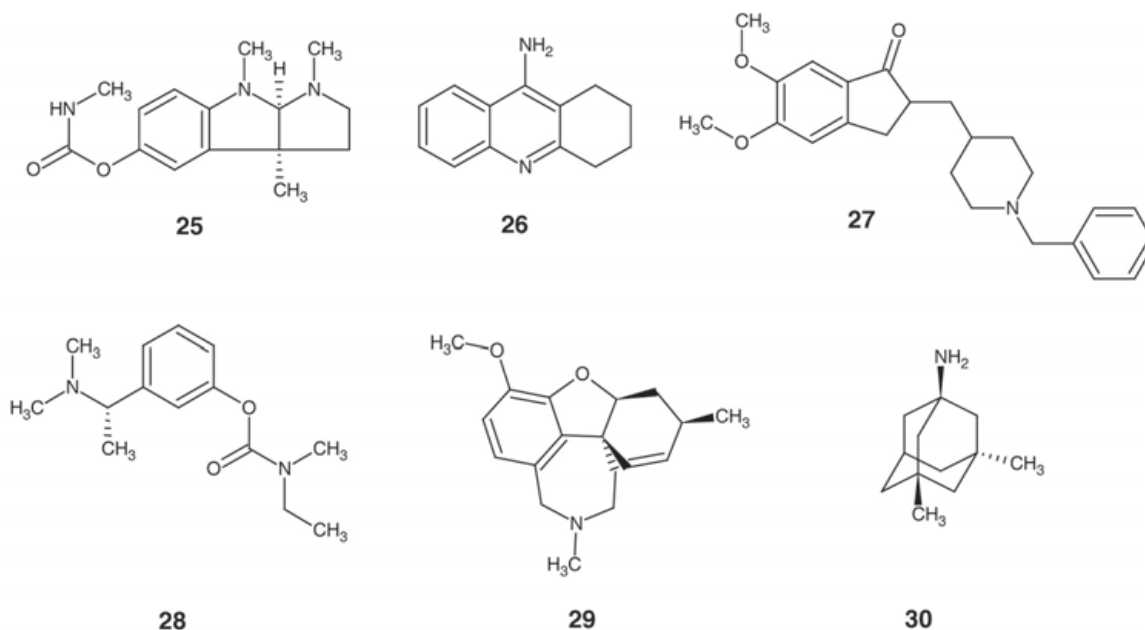
X predstavlja polarizabilno skupino. Najpogosteje je esterska skupina, lahko tudi karbonilna, redkeje amidna skupina ali kisikov atom. Za delovanje ni nujno potrebna, zato jo v nekaterih spojinah nadomešča metilenska skupina. Dušikov atom predstavlja bazični center v molekuli, i se v kislem mediju lahko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

1. AHFS Drug information 1999, American society of health-system pharmacists, ZDA, 1999.
2. Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe. CD-ROM, Mehrplatz-Version für MS-Windows, Springer-Verlag GmbH & Co. Heidelberg, 2004.
3. Register zdravil republike Slovenije IX, Inštitut za varovanje zdravja republike Slovenije, 2005.
4. Williams DA, Lemke TL. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 5th Ed., Lippincott Williams&Wilkins, NY 2003.
5. Reven S, Peterlin Mašič L. Alzheimerjeva bolezen: Nova spoznanja in učinkovine. Farm Vestn 2007, 58, 79–85.
6. Rascol O, Goetz C, Koller, W, et al. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. Lancet, 2002, 359, 1589–1598.
7. 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.
8. 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.
9. Samii A, Letwin SR, Calne DB. Prospects for new drug treatment in idiopathic parkinsonism, Drug Disc Today, 1998, 3, 131–140.
10. 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.
11. 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.
12. Schapira 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.
13. 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.
14. 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.
15. Grosset KA, Grosset DG. Pergolide in Parkinson's disease: time for a change? Lancet, 2004, 363, 1907–1908.
16. Bennett JP, Piercey MF. Pramipexole — a new dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. J Neurol Sci 1999, 163, 25–31.
17. Splinter MY. Rotigotine: Transdermal Dopamine Agonist Treatment of Parkinson's Disease and Restless Legs Syndrome. Ann Pharmacother 2007, 41, 285–295.
18. Wu RM, Chen RC, Chiueh CC. Effect of MAO-B inhibitors on MPP+ toxicity in vivo. Ann NY Acad Sci 2000, 899, 255–261.
19. 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.
20. Wolf EM. Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 6th Ed., Vol. 5, Wiley, NY, 2002, 95–121.
21. 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.
22. Polinsky RJ. Clinical pharmacology of rivastigmine: a new-generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of alzheimer's disease. Clin Ther 1998, 20, 634–647.
23. Rossom R, Adityanjee, Dysken M. Efficacy and tolerability of memantine in the treatment of dementia. Am J Ger Pharmacother 2004, 2, 303–312.

Pregled učinkovin brez recepta in prehranskih dopolnil za bolezni centralnega živčnega sistema

A review of OTC drugs and food supplements for neurodegenerative diseases

Damjan Janeš

Povzetek: Zaradi vse daljše življenjske dobe postajajo neurodegenerativne motnje, kot so Alzheimerjeva in Parkinsonova bolezen, vse hujši zdravstveni problem starejše populacije. Stanje je zelo resno, saj nobeno dosedane zdravljenje ne uspe upočasniti ali ustaviti poteka bolezni, blažimo lahko samo spremljajoče znake. Vzrok za to je še vedno relativno slabo poznavanje vzrokov za nastanek teh bolezni. Zaradi omejene uspešnosti sinteznih učinkovin raste zanimanje za alternativna zdravljenja, predvsem z rastlinskimi snovmi in učinkovinami. Članek podaja pregled klinično preizkušenih in tradicionalnih zdravilnih rastlin, izvlečkov, učinkovin in prehranskih dopolnil, ki jih uporabljamo za preprečevanje in zdravljenje neurodegenerativnih bolezni.

Ključne besede: rastlinska zdravila, fitoterapija, neurodegenerativne bolezni, Alzheimerjeva bolezen, Parkinsonova bolezen.

Abstract: Due to longer life, neurodegenerative disorders like Alzheimer's and Parkinson's disease have become a major health problem of senior population. The situation is very serious, since no treatment up to date is successful in changing course or stopping the disease. The major reason for this is limited knowledge of the causes for diseases. Due to limited success of synthetic drugs, the interest in alternative medicine, especially phytotherapy has been constantly increasing. This article is a review of clinically tested and traditionally used herbs, herbal drugs, extracts, isolated compounds and food supplements that have been used for prevention and treatment of neurodegenerative diseases.

Keywords: herbal medicines, phytotherapy, neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease.

1 Uvod

Za neurodegenerativne bolezni centralnega živčnega sistema (CŽS) je značilna napredujoča in nepovratna izguba nevronov v določenih predelih možganov. Pri Alzheimerjevi bolezni propadejo nevroni v hipokampusu in možganski skorji, zaradi česar so prizadete spominske in kognitivne funkcije, pri Parkinsonovi bolezni pa propadejo nevroni bazalnega ganglija, zaradi česar se pojavijo težave pri kontroliranju telesnih gibov. Neurodegenerativne bolezni CŽS so predvsem motnje, ki se pojavijo pri starejših ljudeh, Parkinsonova bolezen nastane pri več kot 1 % ljudi pri 65 letih starosti, pogostnost Alzheimerjeve bolezni je višja in sicer pri 10 % iste populacije. Omenjene bolezni predstavljajo precej velik medicinski in socialni problem, saj smo pri terapiji omejeni le na simptomsko zdravljenje bolezni, ki ne spremeni poteka bolezni, zato je toliko bolj pomembno preprečevanje njenega nastanka (1).

Pred razvojem moderne medicine so ljudje za zdravljenje bolezni CŽS uporabljali številna zdravila iz narave (2) in še pred dvesto leti so v farmakopejah prevladovala rastlinske snovi in izvlečki (3). Odkritja številna pomembnih zdravilnih učinkovin, npr. atropina, pilokarpina, srčnih glikozidov, tubokurarina in reserpina, temeljijo na tradicionalni uporabi zdravilnih rastlin. V zahodni medicini se ponovno uveljavlja zdravljenje z rastlinskimi snovmi in učinkovinami kot »naravnejša« ali

»mehkejša« alternativa sinteznim učinkovinam (2) ali kot iskanje uspešnejše alternative, ko klasična zdravila niso več učinkovita (4).

2 Alzheimerjeva bolezen

Alzheimerjeva bolezen je kompleksna heterogena duševna bolezen, za katero je značilna od starosti odvisna izguba spomina in prizadetost številnih kognitivnih funkcij. Pri tej bolezni nastanejo številne spremembe v možganih, med drugim pojav nevrofibrilarnih pentelj in ekstracelularnih plakov β -amiloida. Bolezen prizadene nevrone v možganski skorji in subkortikalne nevrone. Vzroki za nastanek bolezni še niso v celoti pojasnjeni (1, 3, 5). Alzheimerjeva bolezen je najpogostejša oblika demence, na svetu je dvajset milijonov bolnikov (3). Zaradi vse daljše življenjske dobe ljudi in vse večje prizadetosti kognitivnih funkcij predstavlja velik zdravstveni problem. Za preprečevanje najhujših oblik te uničevalne bolezni potrebujemo učinkovito odkrivanje in zgodnje zdravljenje (5).

2.1 Ginko (*Ginkgo biloba* L.)

Izvleček ginkovih listov je najpopularnejše rastlinsko zdravilo v Evropi. Uporabljamo ga predvsem za zdravljenje zgodnjih znakov Alzheimer-

jeve bolezni in žilne demence. Do sedaj so o njem objavili preko 120 kliničnih študij (6). Številne klinične študije so pokazale učinkovitost izvlečka ginka v odmerkih 120 – 240 mg za izboljšanje znakov Alzheimerjeve bolezni. Najbolj učinkovit je standardiziran izvleček s 24 % ginkovih flavoglikozidov. Izvleček značilno poveča pretok krvi v možganih in s tem oksigenacijo možganov. Dokazali so, da najboljše rezultate dosežemo v zgodnjih fazah bolezni. Na živalskih modelih so pokazali, da izvleček normalizira acetilholinske receptorje v hipokampusu in poveča holinergično aktivnost. Izvleček tudi preprečuje toksičnost β -amiloida, ki je ključen za razvoj bolezni (3), vendar še vedno potrebujemo dodatne nadzorovane študije za zanesljivo potrditev izboljšanja kognitivnih funkcij pri bolnikih in prospektivne študije na ustreznem vzorcu in z ustreznim trajanjem za dokaz učinkovitosti pri preprečevanju bolezni (4). Uporaba zdravil iz ginka je sicer varna, potrebna pa je previdnost pri bolnikih, ki imajo antikoagulacijsko terapijo. Zdravljenje z izvlečkom ginka je smiselno le za preprečevanje bolezni, saj so po dosedanjih podatkih pri blagih do zmernih oblikah Alzheimerjeve bolezni inhibitorji acetilholinesteraze bolj učinkoviti (3).

2.2 Galantamin

Galantamin je alkaloid, ki so ga izolirali iz malega zvončka (*Galanthus nivalis* L.) (3). Spojino so odkrili slučajno v 50. letih 20. stoletja pri preizkušanju rastlinskih izvlečkov za zdravljenje bolečin živčnega izvora in otroške paralize (7). Deluje kot selektivni kompetitivni inhibitor acetilholinesteraze v možganih. Poleg tega alosterično modificira nikotinske receptorje in poveča presinaptični odziv na acetilholin. Pri bolnikih z blago obliko Alzheimerjeve bolezni v odmerku 24 mg v primerjavi s placebom značilno izboljša kognitivne funkcije (3). Bolniki ga dobro prenašajo, čeprav ima nekatere holinergične stranske učinke, zato so pripravili njegove analoge, ki jih še preizkušajo (7).

2.3 Huperzin A

Huperzin A je alkaloid iz rastline *Huperzia serrata* (Thunb. ex Murr.) Trevisan, ki jo na Kitajskem uporabljajo že stoletja za zdravljenje kognitivnih motenj in demence. Je močan, visoko specifičen in reverzibilen inhibitor acetilholinesteraze (8). Klinične študije so pokazale, da značilno izboljša znake Alzheimerjeve bolezni in ostalih demenc (3). Huperzin A ščiti celice pred učinki vodikovega peroksida, β -amiloidnega proteina, ishemijo in apoptozo, ker med drugim vpliva na oksidativni stres, modifikacijo β -amiloidnega proteina, ekspresijo apoptoznih proteinov in ekspresijo ter izločanje živčnega rastnega faktorja (8, 9).

2.4 Vinpocetin

Vinpocetin je derivat vinkamina, spojine iz listov navadnega zimzelena (*Vinca minor* L.). Učinkovino so razvili na Madžarskem pred približno dvajsetimi leti. Učinkovitost vinpocetina so proučevali v številnih kliničnih študijah, ki pa so jih žal slabo načrtovali, tako da podatki o učinkovitosti spojine niso zanesljivi (3).

2.5 Melisa (*Melissa officinalis* L.) in žajbelj (*Salvia officinalis* L.)

Za meliso so dokazali holinergično aktivnost na nikotinskih in muskarinskih receptorjih CŽS. Pri bolnikih z blago do zmerno

Alzheimerjevo boleznijo izboljša kognitivne funkcije. Bolniki kažejo značilno napredovanje po šestnajstih tednih zdravljenja. Pri zdravih ljudeh uravnava razpoloženje in izboljša kognitivne funkcije. Tudi izvlečki žajblja so pri bolnikih z blago do zmerno Alzheimerjevo boleznijo značilno izboljšali kognitivne funkcije po zdravljenju, ki je trajalo šestnajst tednov (3). Izvlečki vsebujejo monoterpenke aldehyde, polifenolne flavonoide (rožmarinska kislina) in monoterpenke glikozide, ki delujejo antioksidativno in imajo afiniteto do nikotinskih in muskarinskih receptorjev v skorji možganov, zaradi tega lahko igrajo pomembno vlogo pri izboljšanju kognitivnih funkcij (4). Pri zdravljenju z žajbljem so se pojavili stranski učinki, podobni kot pri sinteznihi inhibitorjih acetilholinesteraze, zato so za zdravljenje bolj primerni izvlečki melise (3).

2.6 Rastlinska zdravila, ki so učinkovita na živalskih ter »in vitro« modelih

Učinkovine in izvlečki rastlin, ki so učinkoviti na živalskih modelih Alzheimerjeve bolezni (5, 10, 11, 12):

- inhibitorji kopičenja β -amiloida (kurkumin iz *Curcuma longa* L., nikotin iz *Nicotiniana tabacum* L., *Dispacus asper* Wall.)
- antioksidanti in inhibitorji apoptoze (resveratrol iz rdečega vina, *Centella asiatica* (L.) Urban, *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels, *Bacopa monnieri* (L.) Pennell, *Biota orientalis* (L.) Endl., *Celastrus paniculatus* Willd.)
- inhibitorji acetilholinesteraze (anisodamin iz *Anisodus tanguticus* (Maxim.) Pascher, *Panax vietnamensis* Ha & Grushv., *Evodia rutaecarpa* (A. Juss.) T. Hartley)
- protivnetne učinkovine (kurkumin iz *C. longa*, *Nelumbo nucifera* Gaertn.)
- inhibitorji GABA transaminaze (*Gastrodia elata* Blume)
- holinergični agonisti (*Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill.)

Učinkovine in izvlečki rastlin, ki so učinkoviti »in vitro«:

- inhibitorji kopičenja β -amiloida (tenuigenin iz *Polygala tenuifolia* Willd., *Curcuma longa* L., *Acorus gramineus* Aiton, indirubin iz *Indigofera tinctoria* L.)
- antioksidanti in inhibitorji apoptoze (*C. longa*, *Panax ginseng* C. Meyer, izvleček rdečega vina in resveratrol, *Bacopa monnieri* (L.) Pennell, epigalokatehin galat in izvleček zelenega čaja iz *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, Pycnogenol® iz *Pinus maritima* Mill.)
- inhibitorji acetilholinesteraze (*P. ginseng*, *Ptychopetalum olacoides* Benth., *Narcissus* sp., zeatin iz *Fiatoua villosa*, *Salvia* sp.)

2.7 Zdravilne rastline tradicionalne medicine

Tradicionalna uporaba zdravilnih rastlin za kognitivne motnje zajema ogromno število rastlinskih vrst na vseh celinah sveta (2).

Zdravilne rastline tradicionalne medicine v Evropi: *Salvia* sp., *Melissa officinalis* L., *Petroselinum crispum* (P. Mill.) Nyman ex A.W. Hill, *Ferula*

gummosa (galbaniflua) L., Syzygium aromaticum (L.) Merr. & Perry, Anacardium orientale L., Chamomilla recutita L., Achillea millefolium L., Adiantum capillus-veneris L., Horminum sp., Eryngium caeruleum M. Bieb., Foeniculum vulgare P. Mill., Asparagus officinalis L., Cichorium endivia L., Cinnamomum verum J. Presl, Carum carvi L., Lavandula angustifolia P. Mill., Valeriana celtica L., Zingiber officinale Roscoe, Piper nigrum L., Alpinia galanga (L.) Sw., Levisticum officinale W. D. J. Koch, Caryophyllus sp., Myristica fragrans Houtt., Piper cubeba L. f., Coriandrum sativum L., Convallaria majalis L., Euphrasia officinalis L., Origanum majorana L., Ocimum basilicum L., Lavandula stoechas L., Corydalis sp., Galanthus sp., Rosmarinus officinalis L., Artemisia absinthium L., Anthriscus cerefolium (L.) Hoffmann.

Zdravilne rastline tradicionalne medicine v Ameriki: *Clematis sp., Larrea tridentata (Sesse & Moc. ex DC.) Coville, Oplopanax horridus (J. Smith) Miq., Capsicum annuum L., Ginkgo biloba L., Centella asiatica (L.) Urban, Chrysanthemum sp., Rosmarinus officinalis L., Lachnanthes tinctoria Walt. Ell., Tagetes lucida Cav., Theobroma cacao L., Medicago sativa L., Brugmansia candida X, Lantana camara L., Ananas comosus (L.) Merr., Chenopodium ambrosioides L., Lactuca sativa L., Erythroxylum catuaba A. J. Silva ex Raym.-Hamet, Paullinia cupana Kunth., Unonopsis veneficiorum (Mart.) R. E. Fr., Unonopsis stipitata Diels, Justicia ideogenes Leonard, Galactophora crassifolia (Müll. Arg.) Woodson, Mandevilla steyermarkii Woodson, Parahamcornia amapa, Vismia tomentosa Ruiz & Pav., Tabernaemontana heterophylla Vahl., Lundia erionema DC., Memora schomburgkii (DC.) Miers, Schlegelia macrophylla Ducke, Pagaea recurva (Benth.) Benth., Barbieria pinnata (Pers.) Baill., Cassia lucens Vogel, Gnetum nodiflorum Brongn.*

Zdravilne rastline tradicionalne medicine v Afriki: *Pistia stratiotes L., Asparagus africanus Lam., Hydrolea glabra Schumach. & Thonn., Digitaria sp., Pleiocarpa pycnantha (K. Schum.) Stapf, Spondias mombin L., Aframomum melegueta (Roscoe) K. Schum., Symphonia globulifera L. f., Glyphaea brevis (Spreng.) Monach., Ximenia americana L., Crinum glaucum A. Chev., Crinum jagus (J. Thoms.) Dandy, Opilia celtidifolia (Guill. & Perr.) Walp., Canthium glabriflorum Hiern.*

Zdravilne rastline tradicionalne medicine v Aziji:

- **Kitajska** (*Huperzia serrata* (Thunb. ex Murr.) Trevisan, *Scutellaria sp., Lonicera sp., Pittosporum sp., Isatis tinctoria L., Pinellia ternata* (Thunb.) Makino, *Acorus gramineus* Sol. ex Aiton, *Angelica dahurica* (Fisch.) Benth. & Hook. f., *Atractylodes macrocephala* Koidz., *Pseudostellaria heterophylla* (Miq.) Pax, *Ligusticum chuanxiong* Oliv., *Polygala tenuifolia* Willd.)
- **Koreja** (*Acorus calamus L., Acorus gramineus* Sol. ex Aiton, *Bupleurum falcatum L., Dioscorea batatas* Turcz., *Epimedium koreanum* Nakai, *Poria cocos* (Schwein.) F. A. Wolf, *Zizyphus jujuba* Mill., *Dendrobium moniliforme* (L.) Sw., *Thuja orientalis* (L.) Franco, *Torilis japonica* (Houtt.) DC., *Rubus coreanus* Miq., *Cornus officinalis* Siebold & Zucc., *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill., *Morinda officinalis* F. C. How, *Asparagus cochinchinensis* (Lour.) Merr., *Polygala tenuifolia* Willd., *Phlomis umbrosa* Turcz., *Panax ginseng* C. Meyer, *Rehmannia glutinosa* (Gaertner) Libosch. ex Fischer & C. Meyer, *Cinnamomum cassia* Nees ex

Blume, *Alisma canaliculatum* A. Braun & C. D. Bouche, *Dioscorea japonica* Thunb., *Cistanche salsa* (C. A. Mey.) Beck.)

- **Japonska** (*Citrus aurantium L., Ophiopogon japonicus* (L. f.) Ker Gawl., *Pinellia ternata* (Thunb.) Makino, *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Schult.) DC., *Panax ginseng* C. Meyer, *Ledebouriella seseloides* (Hoffm.) H. Wolff, *Glycyrrhiza glabra L., Zingiber officinale* (Makino) M. Hiroe, *Chrysanthemum sp., Poria cocos* (Schwein.) F. A. Wolf.)
- **Ayurveda** (*Bacopa monnieri L., Alternanthera sessilis* (L.) DC., *Acorus calamus L., Piper longum L., Convolvulus pluricaulis* Choisy., *Aconitum chasmanthum* Stapf., *Glycyrrhiza glabra L., Tinospora cordifolia* (Willd.) Hook. f. & Thomson, *Emblia officinalis* Gaertn., *Terminalia belerica* (Gaertner) Roxb., *Acorus calamus L., Embelia ribes* Burm.f., *Sida spinosa L., Semecarpus anacardium L., Coelogyne evalis, Boerhaavia diffusa L., Desmodium gangeticum* (L.) DC., *Baliospermum montanum* (Willd.) Muell.-Arg., *Polygonatum verticillatum* (L.) All., *Withania somnifera* (L.) Dunal, *Celastrus paniculatus* Willd., *Sesbania grandiflora* (L.) Pers., *Canscora decussata* Roxb. Roem. & Schult., *Gmelina arborea* Roxb., *Terminalia chebula* Retz., *Nardostachys jatamansi* (D. Don) DC., *Centella asiatica L., Michelia champaca L., Acanthopanax trifoliatum* (L.) S. Y. Hu, *Dimocarpus longan* Lour., *Casuarina equisetifolia L., Iris germanica* L.)

3 Parkinsonova bolezen

Parkinsonova bolezen je klinični sindrom, za katerega je značilna triada znakov: tresavica, rigidnost in akinezija, ki so posledica propadanja dopaminergičnih nevronov v področju *substantia nigra* v možganih. Različne teorije o vzroku nastanka bolezni vključujejo nepravilno delovanje mitohondrijev, oksidativni stres, delovanje ekscitotoksinov, pomanjkanje nevrotrofni faktorjev, imunske in okoljske dejavnike, kot je neustrezna prehrana (1, 13). Predvsem pa ostaja odprto vprašanje, zakaj so specifični nevroni selektivno občutljivi na bolezen.

Zdravljenje Parkinsonove bolezni lahko razdelimo na tri kategorije: 1) zaščitno ali preventivno zdravljenje, 2) simptomsko zdravljenje in 3) regenerativno zdravljenje. Nobeden od danes poznanih načinov ne upočasni ali ustavi poteka bolezni (13).

3.1 Antioksidanti

Vse več podatkov je o tem, da so bolniki s Parkinsonovo boleznijo pod povečanim oksidativnim stresom, kar še posebej prizadene dopaminergične nevrone, ker v njih poteka oksidativni metabolizem kateholaminov. Raziskave kažejo, da igrajo antioksidanti pomembno vlogo pri preprečevanju bolezni. Predvsem so pomembni vitamin C in E, karotenoidi in selen, ki jih zaužijemo s hrano. Ugotovili so, da bolniki s Parkinsonovo boleznijo uživajo premalo zelenjave in preveč ogljikovih hidratov in maščob (13).

3.2 Bob (*Vicia faba L.*)

Na raven dopamina v možganih lahko vplivamo z vnosom določenih živil. Nekatera živila so dober vir levodope, ki jo sicer uporabljamo za zdravljenje simptomov Parkinsonove bolezni. 100 g boba (*Vicia faba*

L.) vsebuje 250 mg levodope, kar je standarden odmerek. Levodopo najdemo tudi floridskem baržunastem fižolu (*Mucuna pruriens* (L.) DC). Omenjeno rastlino uporabljajo tudi v Ayurvedi za zdravljenje znakov Parkinsonove bolezni (13).

3.3 Tirozin

Sintezo dopamina lahko povečamo z večjim vnosom prekursorja, aromatske aminokisline tirozina. Učinkovito je tudi omejevanje uživanja piridoksina (vitamina B₆), ker deluje kot antagonist levodope (13).

4 Zaključek

Nobeno dosedaj poznano rastlinsko zdravilo ali prehranski dodatek ne spremeni ali ustavi poteka nevrodegenerativnih bolezni CŽŠ, zato je preprečevanje nastanka bolezni izrednega pomena. Kakor kažejo raziskave, imajo pri tem najpomembnejšo vlogo antioksidativne spojine, ustrezna prehrana in izogibanje stresu. Za dokazovanje učinkovitost rastlinskih zdravil in prehranskih dodatkov pri zdravljenju degenerativnih bolezni CŽŠ še vedno potrebujemo obsežnejše, dolgotrajnejše in pravilno načrtovane klinične študije, ki bodo nedvoumno potrdile ali ovrgle učinke posameznih snovi. Verjetno bo v prihodnosti potrebno spremeniti strategije zdravljenja in v terapijo hkrati vključiti več tarč, saj so dosedanje učinkovine, ki delujejo le na eno, neučinkovite.

5 Literatura

1. Standaert DG, Young AB. Treatment of central nervous system degenerative disorders. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed., McGraw-Hill, New York, 2006: 527 – 545.
2. Adams M, Gmünder F, Hamburger M. Plants traditionally used in age related brain disorders – A survey of ethnobotanical literature. J Ethnopharmacol 2007; 113: 363 – 381.
3. Akhondzadeh S, Abbasi SH. Herbal medicine in the treatment of Alzheimer's disease. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2006; 21: 113 – 118.
4. dos Santos-Neto LL, de Vilhena Toledo MA, Medeiros-Souza P et al. The Use of Herbal Medicine in Alzheimer's Disease – A Systematic Review. eCAM 2006; 3 (4): 441–445.
5. Anekonda TS, Reddy PH. Can herbs provide a new generation of drugs for treating Alzheimer's disease? Brain Res Rev 2005; 50: 361 – 376.
6. Sierpina VS, Wollschlaeger B, Blumenthal M. Ginkgo biloba. Am Fam Physician; 68 (5): 923 – 926.
7. Marco L, do Carmo Carreiras M. Galanthamine, a natural product for the treatment of Alzheimer's disease. Recent Patents CNS Drug Discov 2006; 1 (1): 105 – 111.
8. Zhang HY, Tang XC. Neuroprotective effects of huperzine A, A Natural Cholinesterase Inhibitor for the Treatment of Alzheimer's Disease. Neurosignals 2005; 14: 71 – 82.
9. Zhang HY, Tang XC. Neuroprotective effects of huperzine A: new therapeutic targets for neurodegenerative disease. Trends Pharmacol Sci 2006; 27 (12): 619 – 625.
10. Zhang Z-J. Therapeutic effects of herbal extracts and constituents in animal models of psychiatric disorders. Life Sci 2004; 75: 1659 – 1699.
11. Peng QL, Buz'Zard AR, Lau BH. Pycnogenol protects neurons from amyloid-beta peptide-induced apoptosis. Brain Res Mol Brain Res 2002 15; 104 (1): 55 – 65.
12. Liu F, Lau BH, Peng Q et al. Pycnogenol protects vascular endothelial cells from beta-amyloid-induced injury. Biol Pharm Bull 2000; 23 (6): 735 – 737.
13. Caspi O, Thomson C. Parkinson's Disease: "Don't Become Your Disease!" Integrat Med 1999; 2 (1): 37 – 42.

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.

Ključne 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 neželeno 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 doseg 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 trandermalnega obliža značilno manjša (14). Perspektiva aplikacije transdermalnih obližev 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 štirje tipični klinični znaki: motnje telesne drže, 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 nevrottransmiterskih 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 nevrottransmiterskimi 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	Prilagajanje 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):

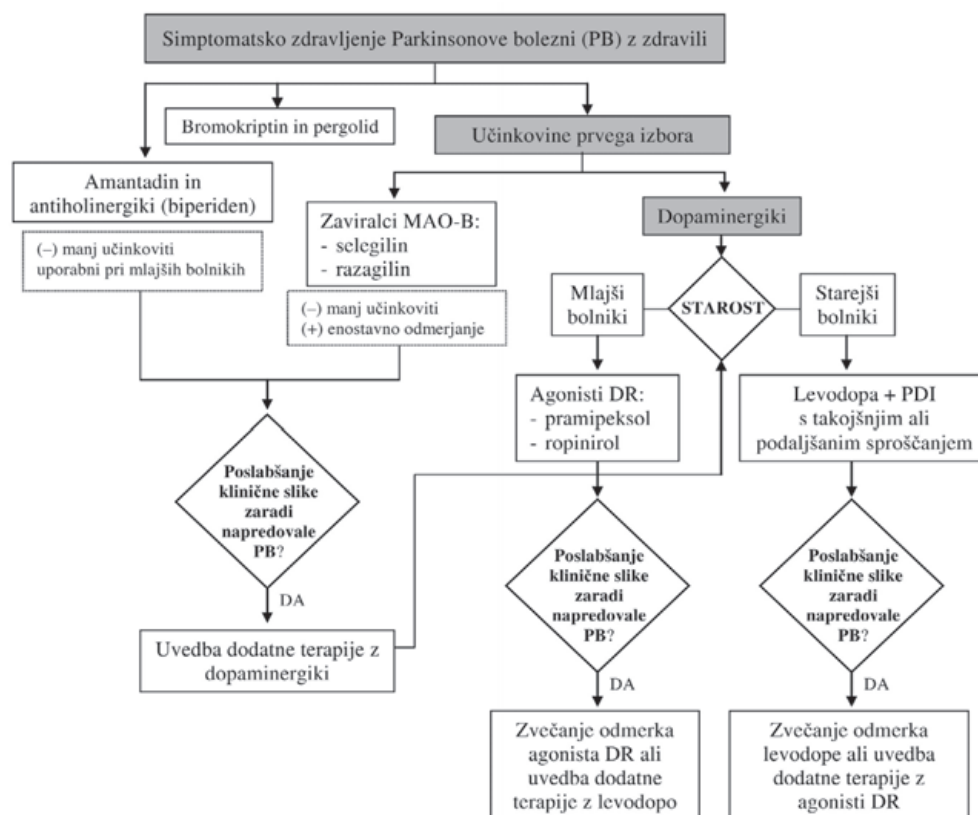
- i. kombinacija levodope (prekurzor dopamina) in karbidope ali benserazida (periferna zaviralca dekarboksilacije levodope), ki ji lahko sledi dopolnilna terapija z entakaponom ali tolkaponom (zaviralca katehol-O-metiltransferaze – COMT),
- ii. neselektivni agonisti dopaminskih receptorjev: apomorfin, 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 združenj 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 združenj 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).

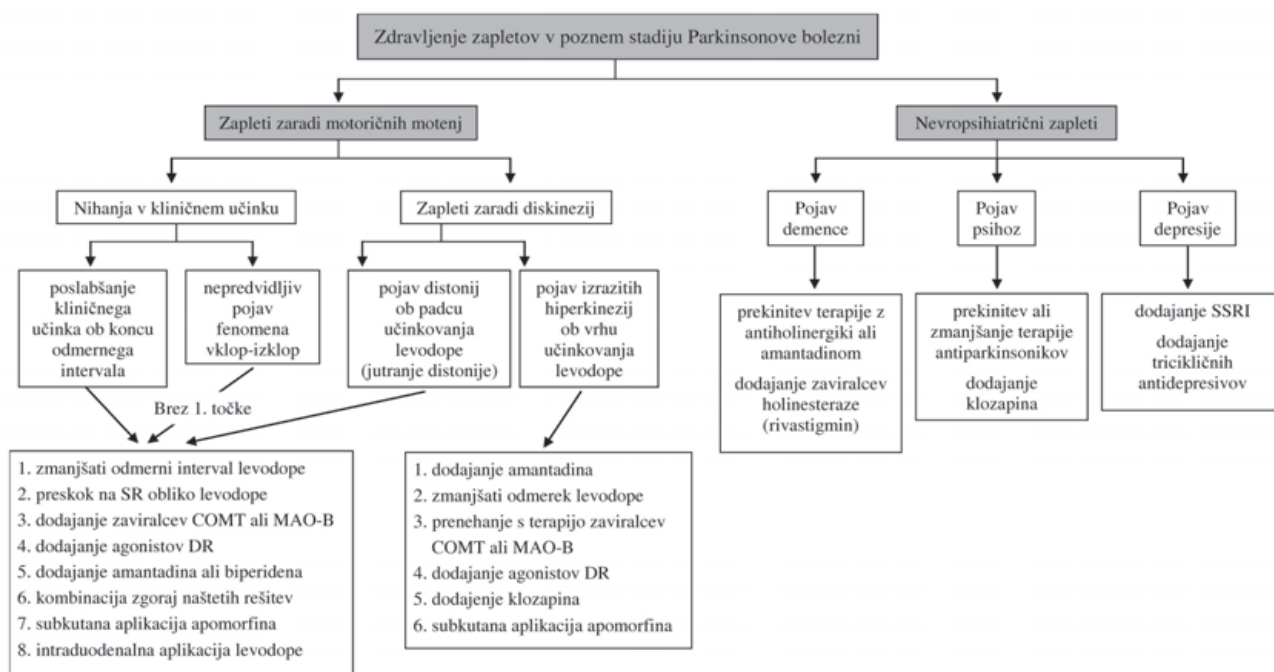
Smernice za zdravljenje začetne in napredovale PB z zapleti se razlikujejo (18, 20). Na sliki 1 so prikazana priporočila za zdravljenje zgodnje PB z zdravili. Smernice dajejo prednost dopaminergični terapiji, izbira med levodopo in agonisti dopaminskih receptorjev pa v največji meri zavisi od starosti 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 apomorfina, 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. Najpogostejše so 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:

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

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 nihanja 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.

Kognitivna terapija pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo

Cognitive therapy of Alzheimer's disease

Milan Orešnik

Povzetek: Alzheimerjeva bolezen je najpogostejši vzrok za upad kognitivnih funkcij pri starostnikih, zaradi česar postaja v družbah z visoko pričakovano življenjsko dobo vedno hujši tako socialni kot ekonomski problem. Poleg zgodnjega odkrivanja te bolezni in ustreznega farmakološkega zdravljenja bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo pa postaja vedno bolj pomembna celostna obravnava bolnika z AB, ki poleg zdravlil vključuje še nefarmakološke prijeme in zavedanje, da bolezen poleg posameznika prizadene tudi ljudi, ki zanj skrbijo. Kognitivna terapija je ena od možnosti, s katero lahko pri starostniku z AB vplivamo na potek bolezni in na kvaliteto njihovega življenja.

Ključne besede: Alzheimerjeva bolezen (AB), kognitivna terapija

Abstract: Alzheimer's disease is the most common cause for the decline of cognitive functions in elderly people, which results in increasing social and economic problems, especially in societies with very long life expectancy. Apart from early diagnosis of the illness and suitable pharmacological treatment, a wider approach to the treatment of patient with AD is gaining ground, which, besides medications, applies also non-pharmacological treatment and promotes the awareness that AD does not affect only the patients but also their care-givers. Cognitive therapy is a way to influence the development of AD in the elderly and improve their quality of life.

Key words: Alzheimer's disease (AD), cognitive therapy

1 Uvod

Čeprav je demenca sindrom, ki ga povzročajo bolezni organskega izvora in lahko prizadene ljudi v vseh starostnih obdobjih, je primarno bolezen starostnikov (1, 2).

Glavni problem starosti in s tem obdobjem povezanih bolezni pa se suče okrog mehanističnega pojmovanja sveta in človeka v njem. Človek je stroj in se »izrablja kot stroj«. Zato je potrebno občasno zamenjati ali popraviti izrabljene dele. Vizija bolezni kot procesa izrabljanja naleti na plodna tla, ko razmišljamo o tem, da se vsakdo stara, slabi in končno umre. Vendar se človek ne strinja s staranjem, saj s pomočjo sodobne tehnologije ustvarja farmakološka in tehnološka sredstva, ki učinkovito pomagajo zavreti proces izrabe, oz. ki omogočajo, da proces obnavljanja prevlada nad procesom izrabe. Proces se ponavlja do pozne starosti, ko se soočimo z boleznimi, ki jih ni mogoče pozdraviti. Posledica je, da človek degradira v svoji človeškosti.

Ena izmed takšnih bolezni je Alzheimerjeva oblika demence, ki je hkrati tudi najpogostejša oblika demence, saj predstavlja kar 80 % vseh demenc (1, 3). Vodilni simptom AB je izguba kratkoročnega spomina, z napredovanjem bolezni pa pride do izgube oz. upada tudi drugih kognitivnih funkcij kot so govor in socialne veščine. Ker je bolezen progresivna, se degradacija osebnosti, ki je posledica degenerativnih procesov v možganih, nadaljuje in v končni obliki privede do popolne nezmožnosti bolnika, da skrbi zase. Takšen bolnik predstavlja hudo socialno in ekonomsko breme za družbo in hkrati za svojce, ki zanj

skrbijo (3, 4, 5,6). Dolge čakalne dobe za sprejem v specializirane ustanove in pomanjkanje mest za te bolnike pa še dodatno povečuje breme, ki ga ta bolezen prinaša (7).

2 Alzheimerjeva bolezen

Alzheimerjeva oblika demence je bolezen za katero poznamo farmakološka sredstva, ki zaustavijo progresivno napredovanje bolezni za določen čas, ne odpravijo pa vzroka bolezni. Bolnik sicer lahko dolgo časa relativno dobro funkcionira, saj sredstva, ki so na voljo, upočasnijo propad funkcij (1,8,9). Zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje AB so inhibitorji acetilholinesteraze. V to skupino sodijo: rivastigmin, donepezil, galantamin ter antagonist N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamatnih receptorjev kamor prištevamo memantin. (1,8,9). Kljub farmakološkemu zdravljenju pa bolezen oz. njeni simptomi vztrajno, včasih hitreje včasih počasneje napredujejo. Slabšanje bolezni je neizogibno. Trajanje Alzheimerjeve bolezni od prvih simptomov do smrti je približno 12 let (razpon od 2-20 let) (10,11). Napredovanje AB klinično delimo v tri stopnje in sicer govorimo o blagi, zmerni in hudi demenci.

Čeprav Alzheimerjeva bolezen nenehno napreduje, raziskave dokazujejo, da lahko z nefarmakološkimi ukrepi za nekaj časa izboljšamo sposobnost funkcioniranja bolnika in vplivamo na njihovo kvaliteto življenja (12,13,14). Do sedaj opravljene raziskave dokazujejo, da lahko z redno miselno aktivnostjo kot tudi z vzpodbujanjem in ponovnim učenjem veščin bolnikom z AB upočasnimo kognitivni upad

in s tem izboljšamo kvaliteto njihovega življenja (8,15). Pomembno je, da bolnikom z AB čim prej zagotovimo stimulativno okolje, v katerem lahko komunicirajo in v katerem imajo na voljo dovolj dražljajev, saj se AB v največji meri kaže skozi kognitivni primanjkljaj, ki posledično prizadene oz. omejuje predvsem bolnikove funkcionalne in socialne zmožnosti (16,17,18).

3 Nefarmakološki pristop k bolnikom z Alzheimerjevo boleznijo

Pri Alzheimerjevi bolezni je, tako kot pri vseh kroničnih degenerativnih boleznih, velikega pomena, da bolezen odkrijemo v čim bolj zgodnjem stadiju (8,14). Dejstvo pa je, da četudi bi zadovoljivo rešili problem zgodnjega odkrivanja AB, farmakološka sredstva sama po sebi ne zmorejo zaustaviti napredovanja bolezni pri vseh bolnikih (1,8).

Kognitivna terapija na osnovi vaj za ohranjanje spomina, pozornosti in socialne inteligence združena z umetniško terapijo – ročnega ustvarjanja izdelkov, slikanja ipd., ustvarja stimulativno okolje, ki ga bolniki potrebujejo. S tem daje nefarmakološka kognitivna podporna terapija bolnikom z AB možnost vsaj delnega učenja novih sposobnosti, pomnjenja, priklica informacij in drugih veščin ter tako predstavlja pomemben del zdravljenja (13,14,19,20). Učinek terapije je v zgodnjih stopnjah bolezni večji, zato se v ospredje postavlja problem njenega zgodnjega odkrivanja.

Ko sem se lotil proučevanja AB, sem odkril, da primernih nefarmakoloških sredstev (strokovnih pripomočkov) na področju kognitivne terapije, ki bi bile v pomoč svojcem in strokovnjakom pri spodbujanju kognitivnih funkcij, ki so pri AB najbolj prizadete (npr. spomina in učenja), skorajda ni. Zato sem začel ustvarjati primerne kognitivne vaje, ki bi lahko bile v pomoč vsem starostnikom, posebej pa tistim z začetno, tj. blago obliko AB, ko je kognitivna terapija najučinkovitejša (13).

Starejša oseba brez AB se je za razliko od bolnika z AB sposobna učiti, čeprav tudi to lahko dela počasneje. Prav tako so ostale spremembe v kognitivnih funkcijah manjše in le neznatno vplivajo na socialno interakcijo in vsakdanje življenje.

Prav nesposobnost učenja sem pri svojem delu z bolniki AB postavil pod vprašaj.

Po evolucijski teoriji namreč lahko sklepamo, da živa bitja v imenu preživetja spremenijo ali odvržejo organe, ki jim pri prilagajanju na svet niso nujno potrebni za preživetje. Kot primer lahko navedemo človeško ribico, kateri so zakrle oči, ki jih v temi seveda ne potrebuje. V svetu lahko preživijo le tisti, ki se najboljše prilagodijo. Analogno bi lahko sklepali, da se podobno dogaja s človekom. Ko se postara, se mu svet upočasnji, mentalnega in drugega dela ni več toliko, socialna interakcija se zmanjša. Zato človek za svoje delovanje ne potrebuje toliko energije vezane za delovanje možganov. Posledica je, da ti začnejo degenerirati oz. propadati.

Zanimalo me je, ali lahko z določenimi kognitivnimi vajami upočasnim napredovanje AB. V ta namen sem začel raziskovati, kakšne vaje bi bile primerne za starostnike z demenco blage in zmerne stopnje. Pričel sem obiskovati skupino starostnikov v DSO Kamnik s katerimi sem leto

in pol 1x tedensko izvajal kognitivno terapijo. Predvideval sem, da je pri teh stopnjah še možno stimulirati spomin ter vzpostaviti proces učenja. Prve vaje sem prenesel iz svojega dela z lastnimi otroci. Ko sem k sodelovanju povabil še Špelo Kok, študentko magistrskega študija sociolingvistike, so se porodile številne ideje, ki vsa jih preizkušala in dopolnjevala z bolniki z blažjo in zmerno obliko demence. Vaje smo izvajali leto in pol v DSO Kamnik pod vodstvom doc.dr. Petra Preglja ter s pomočjo njihove domske zdravnice Tanje Petkovič, dr. med.

4 Delavni zvezek za starostnike kot pripomoček za kognitivno terapijo

Na podlagi izkušenj, ki sem jih pridobil z delom s starostniki v DSO Kamnik, je nastala zbirka vaj v šestih, po stopnjah zahtevnosti urejenih zvezkih, ki sem jim dal ime SUPRAMEMO. Težavnost vaj se stopnjuje od prve, najlažje knjižice do pete, najtežje. Šesta knjižica vsebuje besedila z besedilnimi nalogami, ki jih lahko rešuje vsakdo, le način dela je potrebno prilagoditi vsakemu posamezniku. Vseh šest delov sestavlja celoto – starostnike je potrebno namreč tako kot prvošolčke v osnovni šoli navaditi na umsko delo in reševanje vaj, da ne govorimo o tem, da v času njihovega šolanja takšnih vaj sploh še ni bilo na voljo in se pravzaprav prvič v življenju srečajo z njimi.

Prav temu je prilagojen sistem dela – črke so velike, veliko je prostora za zapisovanje in ko določen tip vaje obvladajo, se na višji stopnji ponovi v težji obliki. V knjižicah so besede igre, ki pomagajo priklicati v spomin težje besede, ki jih sicer v vsakdanjem govoru ne uporabljamo, saj je brez branja in dodatnega umskega dela naše besedišče zelo osiromašeno. Dodane so asociacije, antonimi, sinonimi, uganke, ki jih morajo sestavljati tudi sami ipd. Vse vaje so opremljene s fotografijami, kar starostnikom olajša in popestri delo. Grafomotorične in matematične spretnosti krepijo s ponavljajočim risanjem vzorcev iz likov, pisanjem logičnih zaporedij, reševanjem množic in tudi sestavljanjem računov.

5 Razprava

Alzheimerjeva bolezen je kronična progresivna bolezen, ki vodi v slabšanje kognitivnih in socialnih sposobnosti. Ocenjujemo, da danes 10 odstotkov starostnikov razvitega sveta starih od 65 do 70 let trpi zaradi demence. Nato pa pogostnost s starostjo strmo raste. Tako ima demenco skoraj polovica starejših od 85 let (3,4). Ocenjujemo, da je v Sloveniji trenutno 25.000 oseb z demenco. Zaradi staranja prebivalstva se pričakuje, da se bo število oseb z demenco v naslednjih dvajsetih letih vsaj podvojilo (3). Ta »geriatrični boom«, kateremu smo in bomo priča, nas navaja k razmišljanju o obravnavi bolnikov z AB, ki z napredovanjem bolezni postajajo vedno bolj odvisni od okolja oz. družbe. Poleg poudarka na zgodnjem odkrivanju bolezni in pričetkom s farmakološkim zdravljenjem, vedno več raziskav kaže na pomembnost vključevanja dodatnih nefarmakoloških sredstev v celostno obravnavo teh bolnikov (13, 14, 15, 21).

Avila s sod. (22) opisuje pilotski projekt v katerem je primerjal skupini petih bolnikov z zmerno AB. Vsi bolniki so pred pričetkom raziskave prejeli rivastigmin. Nato je bolnike vključil v 14-dnevni intenzivni trening spominskih sposobnosti in učenja. Bolniki so morali

kategorizirati besede in objekte, povezovati določene oblike z imeni in njihovimi značilnostmi. Avila s sod. je z rezultati dokazal, da so se bolniki, ki so bili vključeni v dodatni kognitivni trening lažje znašli v okolju in lažje praktično uporabili svoje znanje. Z izboljšanim funkcioniranjem bolnikov pa je na ta način zmanjšal obremenitev in izgozivanje svojcev.

Ferlisi s sod. (23) je v svoji raziskavi zaključil, da kljub temu, da ozdravljenje ni mogoče, lahko poleg farmakološkega zdravljenja, pri bolnikih z AB v strogem sodelovanju in z usmerjanjem svojcev/skrbnikov doseže izboljšanje kliničnih simptomov. Podobno dokazuje tudi Werheid (17), ki poudarja, da je trening spomina v zgodnjih in zmernih oblikah demence izjemno pomemben pri ohranjanju njihovih vsakdanjih aktivnosti. Prav tako izpostavlja individualen pristop k posamezniku v okviru njegovih rezidualnih sposobnosti. Prav tako Dooley s sod. (6) pride do ugotovitve, da kognitivna – okupacijska terapija vodi v izboljšanje kvalitete življenja bolnikov z AB ter tudi zmanjša izgozivanje skrbnikov.

Poleg spodbudnih rezultatov na KPSS testu pri bolnikih, ki so sodelovali pri projektu v DSO Kamnik, sem kot psiholog zaznal mnogo pozitivnih sprememb predvsem na različnih področjih vedenja bolnikov. Bolniki, ki so sprva težko dojemali okolico in imeli slabo prostorsko in časovno orientacijo, tako da so jih na srečanja morale privedi negovalke, so kmalu pričeli sami prihajati na srečanja. Bili so točni in dobili so boljši občutek za prostor in čas, saj že kmalu po začetku kognitivne terapije niso pozabili priti na naše srečanje. Odštevali so namreč dni, ki so jim ostale do naslednjega srečanja. Če je kdo slučajno pozabil, so ga ostali spomnili na to. Po petem srečanju nobenega člana skupine ni bilo več potrebno iti iskati – vsi so prišli sami. Nihče se ni več izgubljal v znanem okolju.

Med seboj so navezali stike in se družili tudi izven naših srečanj. Postali so skupina. Prav pripadnost skupini je zmanjševala pasivnost in odmaknjenost od družbe v DSO. Sproščenost jih je vodila k temu, da so bili sčasoma sposobni boljše in bolj osredotočene komunikacije, lažje so izražali svoje želje in hotenja, tudi njihove telesne reakcije so nakazovale večjo telesno sprostitve in njihovi izdelki boljše fino motoriko.

6 Zaključek

Progresivne bolezni, kot je AB, za katere ni ne preventivnih in ne kurativnih sredstev, nas vodijo k temeljnim ontološkim vprašanjem povezanih z življenjem, usodo in smrtjo. Pri tem nam usoda in z njo povezane bolezni relativno grozijo, smrt pa absolutno. Lahko rečemo, da je bolezen eden izmed načinov obstajanja, simptomi bolezni pa ob tem predstavljajo odgovore na boj, ki ga človek bije na poti v smrt.

Z uvajanjem kognitivne terapije pri soočanju z AB upoštevamo prav njene simptome. Ne sprijaznimo se z dejstvom, da možgani propadajo oz. se »izklapljuje«, ampak jih skušamo aktivirati z različnimi dejavnostmi, katerih temeljni cilj je doseči učinkovitost. Učljivost ni le sposobnost učenja v klasičnem smislu, ampak je stanje duha, je način življenja oz. obstoja.

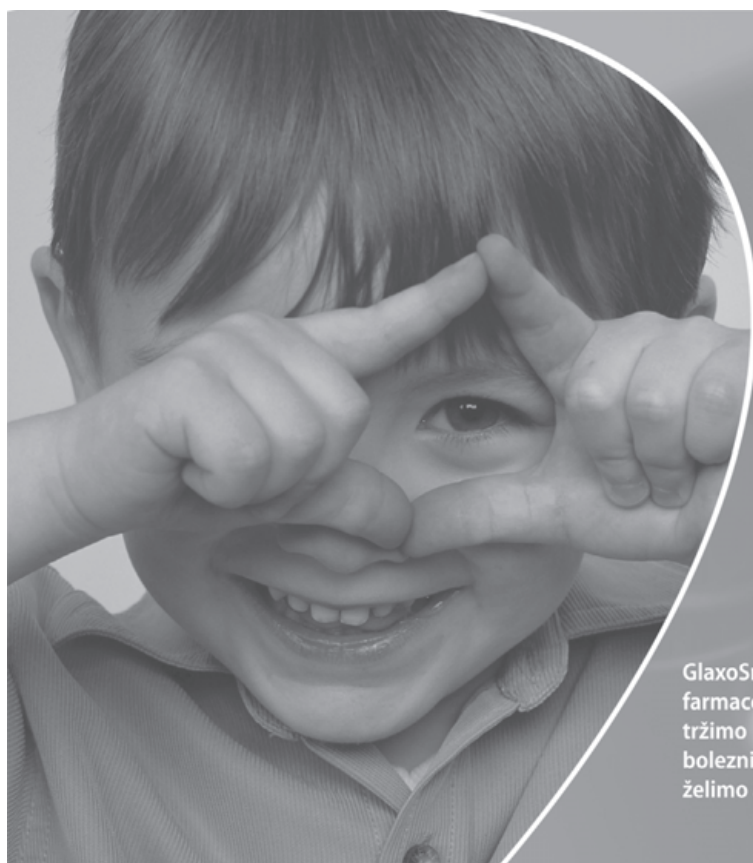
Pri vključevanju kognitivne terapije v zdravljenje AB torej ne gre za prevrednotenje stanja bolan-ozdravljen, ampak za proces, ki bolnika aktivira, da se spet začne razvijati. Notranje stanje biti postane

adekvatno situaciji duha v zunanjem okolju. Če od človeka pričakujemo razvoj, nam ga bo tudi dal, saj kar hitro odkrije, da se lahko aktivno vključi in začne komunicirati s svetom. To velja tudi za bolnike z zmerno stopnjo AB. Človekov JAZ končno ponovno dobi svoj TI. Ali kot bi dejal naš pokojni akademik Anton Trstenjak v svojem eseju »O sreči« - srečen je človek, ki sreča človeka. Etimološki izvor beseda sreča izhaja iz besede srečati. S kognitivno terapijo stopimo bolniku z demenco naproti in si dovolimo srečati sočloveka.

7 Viri

1. Kunnamo I. (2006). Na dokazih temelječe medicinske smernice. Ljubljana: Zavod za razvoj družinske medicine.
2. Darovec J. Duševne motnje v starosti: prispevek k medikamentoznemu zdravljenju senilne demence - Alzheimerjeve bolezni. Med Razgl 1989; 28: suppl 2: 19-27.
3. <http://www3.kclj.si/>. (20. avg. 2007). Grad A. Demenca je v porastu, aparat za magnetno resonanco je nujen za zgodnjo diagnostiko in učinkovitejše zdravljenje.
4. Brclar P, Ogrin Rehberger P. Starostniki v sistemu zdravstvenega varstva. Bilten, 2006. http://www.ivz.si/javne_datoteke/bilten/datoteke/59-Bilten.
5. Graff MJ, Vernooij-Dassen MJ, Thijsen M, et al. Community based occupational therapy for patients with dementia and their caregivers: randomised controlled trial. BMJ. 2006; 9:333(7580):1196.
6. Dooley NR, Hinojsa J. Improving quality of life for persons with Alzheimer's disease and their family caregivers: brief occupational therapy intervention. Am J Occup Ther. 2004 Sept-Oct;58 (5): 561-9.
7. Dosegljivo na: <http://www.ssz-slo.si/slo/main/asp/>.
8. Small GW, Rabins PV, Barry PP, Buckholtz NS, DeKosky ST, Ferris SH, Finkel SI, Gwyther LP, Khachaturian ZS, Lebowitz BD, McRae TD, Morris JC, Oakley F, Schneider LS, Streim JE, Sunderland T, Teri LA, Tune LE. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association and the American Geriatrics Society. JAMA1997 22-29;278(16):1363-71.
9. Schneider L, Tariot P. Treatment of dementia. In: Salzman C. Clinical geriatric psychopharmacology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998: 510-542.
10. Reisberg B, Ferris SH, Anand R, deLeon MJ, Schneck MK, Buttinger C, Bornstein J. Functional staging of dementia of the Alzheimer's type. Annals of the New York Academy of Sciences 1984; 435: 481-3.
11. Abhilash Desai K, Grossberg T. Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. Neurology. 2005;64: S34-S39.
12. Brooker D, Duce L. Wellbeing and activity in dementia: a comparison of group reminiscence therapy, structured goal-directed group activity and unstructured time. Aging and mental Health. 2000;4:354-358.
13. Cotelli M, Calabria M, Zanetti O. Cognitive rehabilitation in Alzheimer's Disease. Aging Clin Exp Res. 2006 Apr;18(2):141-3.
14. Belmin J, Pequignot R, Konrat C, Pariel-Madjlessi S. Management of Alzheimer disease. Presse Med. 2007; 36 (10 Pt 2): 1500-10.

15. Gutman SA, Shindler VP. The neurological basis of occupation. *Occup Ther Int.* 2007;14(2):71-85.
16. Ouselet PJ, Viallard G, Puel M, Celsis P, Demonet JF, Cardebat D. Lexical Therapy and Episodic Word Learning in Dementia of the Alzheimer type. *Brain and Language*; vol.80, iss1, 2001;14-20.
17. Werheid K, Thone-Otto AI. Cognitive training in Alzheimer's dementia. *Nervenarzt.* 2006;77(5):549-57.
18. Liu L, Gauthier L, Gauthier S. Spatial disorientation in persons with early senile dementia the Alzheimer type. *Am J Occup Ther.* 1991;45(1):67-74.
19. Kiewitt K. Artistic therapies in nursing homes for the elderly. *Occupational therapy to pass the time? Pflege Z* 2006;59(2):92-5.
20. Hinojosa J, Kramer P. Statement-fundamental concepts of occupational therapy: occupation, purposeful activity and function. *Am J Occup Ther.* 1997;51(10):864-6.
21. Baidelli MV, Pradelli JM, Zucchi P, Martini et al. Occupational therapy and dementia: the experience of an Alzheimer special care unit. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007;44 Suppl 1:49-54.
22. Avila R, Bottino CM, Carvalho IA, Santos CB, Seral C, Miotto EC. Neuropsychological rehabilitation of memory deficits and activities of daily living in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. *Braz J Med Biol Res.* 2004 ;37(11):1721-9. Epub 2004 Oct 26.
23. Ferlisi A, Dominguez LJ, Vernuccio L, Sutera L, Bue AL, Di Prima A, Piccolo V, Giambartino T, Barbagallo M. Current therapeutic approach in patients with Alzheimer disease. 2007 ;98(5):293-301.
24. Orešnik M. (1995). Vloga psihologa pri redukciji ontološke negotovosti. Magistrska naloga, Ljubljana: filozofska fakulteta v Ljubljani.



***Naredi korak naprej.
Za boljše počutje.
Za daljše življenje.***

GlaxoSmithKline je eno vodilnih v raziskave in razvoj usmerjenih farmacevtskih podjetij. Raziskujemo, razvijamo, proizvajamo in tržimo zdravila in cepiva, ki preprečujejo in zdravijo številne bolezni. S prisotnostjo na vseh svetovnih trgih, tudi v Sloveniji, želimo aktivno prispevati k zdravju vseh ljudi.

Farmakoeconomika zdravil za zdravljenje Alzheimerjeve in Parkinsonove bolezni

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

Marko Obradović

Povzetek: V uvodu je jedrnato predstavljena metodologija farmakoeconomiških raziskav. Temu sledijo izsledki raziskav, ki so ocenjevale ekonomske posledice obeh bolezni za družbo, ter trenutne informacije, ki so na voljo o klinični in stroškovni učinkovitosti zdravil za zdravljenje Alzheimerjeve in Parkinsonove bolezni. Raziskave kažejo, da je družbeno breme Alzheimerjeve in Parkinsonove bolezni veliko. Bolezni močno vplivata ne zgolj na bolnike, temveč tudi na njihove skrbnike. Letni stroški na bolnika z Alzheimerjevo oz. Parkinsonovo boleznijo izredno narastejo, kadar se stanje bolnika poslabša. Obstoječa zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni, imajo skromne učinke. Trenutno primanjkuje raziskav, ki bi vrednotile vpliv teh zdravil na kakovost življenja bolnikov in skrbnikov, kar onemogoča sprejetje oprijemljivih zaključkov o stroškovni učinkovitosti teh zdravil. Pri zdravljenju Parkinsonove bolezni je klinično pomembna učinkovitost zdravil dokazana, kljub temu pa obstaja potreba po večjih in dolgotrajnejših kliničnih raziskavah. Obstoječe farmakoeconomiške analize kažejo, da novejša zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni kljub dodatnim stroškom za zdravila potencialno znižajo celokupne stroške z družbenega vidika.

Abstract: Methodology used in pharmacoeconomic research is briefly described in the introductory section, followed by the results of cost-of-illness studies and present information on clinical effectiveness and cost-effectiveness of drugs used in the treatment of Alzheimer's and Parkinson's disease. Studies show that the burden of Alzheimer's and Parkinson's disease is substantial. Not only patients but also caregivers are strongly affected by the diseases. Yearly costs per patient with Alzheimer's or Parkinson's disease increase sharply as disease progresses. Presently available drugs for the treatment of Alzheimer's disease show only modest effect. Moreover, there is a lack of research evaluating the effect of drugs on the quality of life of these patients, so no firm conclusions about the cost-effectiveness of these drugs can be reached. Effectiveness of drugs used in the treatment of Parkinson's disease is clinically relevant, nevertheless, large and long-term studies are needed. The existing pharmacoeconomics studies show that from societal perspective, additional cost of new drugs for the treatment of Parkinson's disease is potentially outweighed by other savings.

1 Uvod

Zdravstveni sistemi po svetu se zadnje desetletje vedno bolj soočajo s finančno obremenitvijo zdravstvenega proračuna. Nove zdravstvene tehnologije namreč ne prinašajo zgolj zdravstvenih koristi, temveč so v določenih primerih tudi izredno finančno breme za zdravstveno blagajno. Brez dvoma je konstantno naraščanje števila objavljene literature o farmakoeconomiških vidikih zdravljenj posledica povečane ozaveščenosti in zaskrbljenosti o naraščajočih stroških v zdravstvu. Poleg tega vse več držav, npr. Avstralija, Irska, Kanada, Nizozemska, Švedska, Združeno kraljestvo zahteva rezultate farmakoeconomiške analize pri procesu odločanja o financiranju oz. reimbursiranju posamezne strategije zdravljenja.

V nadaljevanju je najprej jedrnato predstavljena metodologija, ki se uporablja pri farmakoeconomiških raziskavah. Temu sledijo pregled objavljene farmakoeconomiške literature na področju Alzheimerjeve in Parkinsonove bolezni ter odprta vprašanja, ki zahtevajo nadaljne

raziskave z namenom pridobitve ustreznih in zanesljivih podatkov za natančnejšo oceno stroškovne učinkovitosti zdravljenj teh bolezni.

2 Metodologija farmakoeconomiških analiz

Pri izvedbi farmakoeconomiške raziskave se moramo najprej odločiti, kateri tip analize bomo uporabili (1, 2). Raziskave zmanjševanja stroškov (ang. cost-minimization analyses) ocenjujejo zgolj stroške primerjanih strategij zdravljenja. Analize stroškovne učinkovitosti (ang. cost-effectiveness analyses) pa vrednotijo tako stroške kot učinkovitost primerjanih strategij. Učinkovitost se lahko meri z vmesnim (npr. izboljšanje kognitivnih sposobnosti) ali končnim izidom (npr. podaljšanje preživetja). S stališča zdravstvene politike pa je najustreznejše učinkovitost zdravljenja meriti z izidom, ki omogoča primerljivost širokega spektra zdravstvenih strategij. Tak izid mora izražati končni namen zdravljenja – izboljšanje preživetja in kakovosti življenja. Izid, ki zajema oba parametra

se izraža s konceptom pričakovanih let zdravstveno kakovostnega življenja in se podaja v enotah QALY (ang. quality-adjusted life year). Kadar je učinkovitost merjena s tem izidom, potem analizo stroškovne učinkovitosti imenujemo analiza stroškovne uporabnosti (ang. cost-utility analysis). Uporabnost (ang. utility) je namreč faktor, s katerim je uteženo podaljšanje preživetja in zajema z zdravjem povezano kakovost življenja. Tipično zaseda vrednosti med 0 in 1. Vrednost 1 označuje popolno zdravje, vrednost 0 pa smrt. V osnovi uporabnost predstavlja preferenco posameznika do določenega zdravstvenega stanja. Načinov, kako merimo uporabnost oz. preferenco do zdravstvenega stanja, je več, zadnje čase so predvsem v uporabi specifični vprašalniki za merjenje uporabnosti, kot npr. EQ-5D, SF-6D, HUI ipd. Manj pogoste analize so t.i. analize stroškovne koristnosti (ang. cost-benefit analyses), kjer se zdravstvene koristi, ki jih prinaša določena strategija zdravljenja, izražajo v denarnih enotah in se potem primerjajo z dodatnimi stroški, ki jih prinaša ta strategija. Problem teh analiz je v etičnih vidikih izražanja zdravstvenih koristi v denarni obliki in pa v sami metodologiji pretvorbe zdravstvene koristi v monetarno enoto (pripravljenost za plačilo, ang. willingness to pay), ki ima določene pomankljivosti. Izven okvira naštetih analiz se izvajajo tudi analize družbenega bremena bolezni (ang. burden-of-disease oz. cost-of-illness analyses). Te analize ocenjujejo stroške, ki se nanašajo na določeno skupino bolnikov, ne primerjajo pa stroškov posameznih strategij zdravljenja.

Najbolj pogosta oblika farmakoekonomskih analiz je analiza stroškovne učinkovitosti (in stroškovne uporabnosti kot posebne oblike), saj imajo primerjane alternativne strategije zdravljenja v veliki večini različno učinkovitost. Pri tem je določena strategija zdravljenja prevladujoča oz. dominantna, če je hkrati cenejša in bolj učinkovita kot alternativna strategija. V tem primeru je umestitev strategije v zdravstveni sistem povsem racionalna. Po drugi strani pa je določena strategija stroškovno učinkovita tudi takrat, ko so celokupni stroški zdravljenja večji v primerjavi s stroški uporabe alternativne strategije, vendar pa dodatna korist, ki jo strategija prinaša, prevlada nad dodatnimi stroški. Odločitev ali je strategija stroškovno učinkovita temelji na t.i. razmerju prirastka stroška glede na prirastek učinkovitosti (ang. ICER: incremental cost-effectiveness ratio). To razmerje med dodatnim stroškom glede na dodatni učinek mora biti dovolj majhno, da lahko strategijo smatramo za stroškovno učinkovito. Trenutno priporočljivo izražanje izida v farmakoekonomskih analizah je v obliki enote QALY, ki nudi možnosti primerjave strategij zdravljenj iz različnih področij farmakoterapije. Koliko pa smo kot družba pripravljeni plačati za neko zdravljenje, ki prinaša eno dodatno leto zdravstveno kakovostnega življenja? Pogosto se navaja vrednost 50.000 USD za pridobljeno leto zdravstveno kakovostnega življenja (QALY) (3). Obstajajo tudi druge vrednosti, ki pa so ravno tako kot prejšnja le palčne vrednosti in ne temeljijo na ustreznih obširnejših raziskavah. Kljub temu vse navajane vrednosti ne presegajo 100.000 USD na pridobljeno leto življenja oz. na pridobljeno leto zdravstveno kakovostnega življenja (QALY) (3).

Izbira primerjanih strategij zdravljenja zahteva pomemben premislek. Kadar namreč za primerjalno strategijo izberemo neučinkovito opcijo, dajemo prednost novi strategiji in tako prispevamo k pristranskosti analize, saj so klinične koristi navidežno večje. Izbira primerjalne strategije mora temeljiti na trenutni klinični praksi. Klinična praksa lahko seveda močno variira, zato je v analizo potrebno vključiti več oz. vse alternativne strategije zdravljenja. V primeru blage do zmerne oblike

Alzheimerjeve bolezni imamo za zdravljenje bolezni na voljo zaviralce acetilholin esteraze. Ta zdravila se primerjajo z alternativo, kjer bolezni ne zdravimo (klinične raziskave so primerjale določeno zdravilo s placebom, medsebojnih primerjav je izredno malo). V primeru Parkinsonove bolezni pa se npr. zdravljenje z entakaponom kot dodatkom levodopi primerja z zdravljenjem z levodopo kot monoterapijo in ne z alternativo, kjer ne zdravimo.

Farmakoekonomske raziskave se lahko izvajajo ob boku s kliničnimi raziskavami ali pa se poslužujemo modeliranja. V prvem primeru je notranja veljavnost raziskave visoka, zunanja veljavnost, t.j. veljavnost rezultatov v dejanski klinični praksi, pa nizka, saj se klinične raziskave ponavadi izvajajo na strogo izbrani skupini posameznikov (4, 5). Modeliranja se tako poslužujemo takrat, ko hočemo ekstrapolirati rezultate na daljše obdobje, primerjati strategije zdravljenja, ki niso bile neposredno vključene v isto klinično raziskavo, posplošiti rezultate klinične raziskave na klinično prakso, prenesti rezultate farmakoekonomske analize iz ene lokacije na drugo, itd. (4, 5). Pri Alzheimerjevi in Parkinsonovi bolezni so bile zaradi kronične narave teh bolezni skoraj vse farmakoekonomske raziskave izvedene s pomočjo modeliranja.

Pri vsaki farmakoekonomski raziskavi moramo določiti vidik raziskave. Vidik nam pove, katere vrste stroškov bomo zajeli. Tako npr. z vidika plačnika zdravstvenih storitev (v Sloveniji je to ZZSZ) zajamemo zgolj neposredne stroške, ki so v breme plačnikovi blagajni, z družbenega vidika pa zajamemo tudi stroške v sektorjih izven zdravstva in stroške izgube produktivnosti. Družbeni vidik je priporočljiv vidik pri izvedbi farmakoekonomskih raziskav (1, 2).

Nenazadnje pa je pri izvedbi farmakoekonomskih raziskav potrebno izbrati podatkovne vire, na podlagi katerih bomo ocenjevali stroškovno učinkovitost določenih strategij zdravljenja. Ti podatki se nanašajo na klinične izide, stroške in kakovost življenja. Podatkovni viri so lahko različni, zato so tudi podatki bolj in manj kakovostni. Izbira posameznih podatkov je potrebno upravičiti ter s t.i. občutljivostno analizo preveriti vpliv posameznih parametrov na rezultat analize.

V nadaljevanju je najprej predstavljeno družbeno breme in farmakoekonomske raziskave zdravil za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni, nato pa še Parkinsonove bolezni.

3 Družbeno breme Alzheimerjeve bolezni

Alzheimerjeva bolezen je najpogostejša oblika demence. Bolezen vodi k poslabšanju kognitivnih sposobnosti (spomina in intelektualnih sposobnosti), povzroča vedenjske motnje in končno vodi k popolni nezmožnosti samooskrbe (6). Poleg vpliva na bolnike ima Alzheimerjeva bolezen ogromen vpliv na življenje skrbnikov, ki imajo tudi dokazano povečano bolehnost in zmanjšano kakovost življenja ter posledično pogosto potrebujejo medikamentozno zdravljenje (7, 8). Pri oceni ekonomskega bremena bolezni z družbenega vidika, ki se nanaša na diagnozo bolezni, zdravljenje in oskrbo bolnikov, lahko definiramo tri širše kategorije stroškov, ki so prikazane v preglednici 1 (9). Neposredni stroški so stroški, ki neposredno bremenijo zdravstveni sistem, posameznike ter ostale sektorje izven zdravstva. Posredni stroški se nanašajo na izgubo produktivnosti zaradi bolehnosti in

Preglednica 1: Glavni neposredni, posredni in neotipljivi stroški pri Alzheimerjevi bolezni
Table 1: Major direct, indirect and intangible costs in Alzheimer's disease

Neposredni stroški	Posredni stroški	Neotipljivi stroški
Preventivne storitve: • presejalni testi za posameznike z visokim tveganjem Diagnostične storitve: • laboratorijski in ostali testi (NMR, CT) • svetovanje pri zdravniku Zdravljenje in zdravstvena oskrba: • obiski pri zdravniku • zdravila • fizioterapija, rehabilitacija • bolnišnična in dnevna oskrba • sanatorij • zdravstveni programi oz. tečaji Neposredni osebni stroški: • prevozi do zdravnika • posebna oprema in pripomočki • prilagoditev stanovanja posebnim potrebam Neposredni nemedicinski stroški: • nastanitev v skupinskih domovih / specializiranih ustanovah • storitve dostave hrane • socialna pomoč	Izguba produktivnosti (tako za bolnika kot domačega oskrbnika) Oportunitetni stroški zaradi izgube bolnikovega in oskrbnikovega časa pri prevozu, čakanju pri zdravniku in bivanju v bolnišnici	Denarna vrednost psihološkega bremena, stresa in zmanjšane kakovosti življenja pri bolnikih in oskrbnikih

prezgodnje smrti ter izgubo časa. Neotipljivi stroški so posledica psihološkega bremena in se težko merijo ter posledično ponavadi niti ne vključujejo v ekonomske analize. Pomen same razdelitve stroškov je v tem, da nam omogočajo lažjo predstavo, kje so prihranki in kje so dodatni stroški, kadar umeščamo določeno strategijo zdravljenja v sistem. Še posebej je razumevanje stroškov in porabe virov pri različnih stopnjah Alzheimerjeve bolezni ključno pri vsaki farmakoekonomske analizi zdravljenja te bolezni (10).

V preglednici 1 so prikazani stroški Alzheimerjeve bolezni z družbenega vidika. Vidik plačnika zdravstvenih storitev ali pa posameznega bolnika seveda ne zajema vseh navedenih stroškov, zato je tudi rezultat farmakoekonomske analize odvisen od vidika. Pomembnost vidika pri farmakoekonomske analize zdravil za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni se je pokazala v primeru raziskave, ki jo je izvedla organizacija NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE pripravlja nacionalne smernice zdravljenja v Angliji in je vodilna organizacija v svetu glede uporabe na izsledkih temelječe medicine (ang. evidence based medicine). NICE opravlja farmakoekonomske raziskave z vidika plačnika zdravstvenih storitev v Angliji (National Health Service). Farmakoekonomska raziskava zdravil za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni je ugotovila, da zdravljenje z inhibitorji acetilholinesteraze v zgodnji fazi bolezni prinaša premalo koristi, da bi bili stroški zdravljenja upravičeni. Tako od leta 2006 v Angliji ne priporočajo več zdravljenja blage (ang. mild) in zmerno blage (ang. mild to moderate) oblike Alzheimerjeve bolezni z omenjenimi zdravili. Ravno tako je memantin priporočen le za uporabo v kliničnih raziskavah. Nove smernice so sicer povzročile izjemen val kritik s strani

industrije, zdravnikov in društev bolnikov in posledično lansko leto privedle do tožbe.

Objavljenih je bilo kar nekaj raziskav, ki so ocenjevale letni strošek na bolnika z Alzheimerjevo boleznijo. Podrobnejši pregled teh raziskav je objavljen v članku Leung in sod. (9). Absolutne vrednosti celokupnih stroškov se med raziskavami precej razlikujejo. Vzroke gre iskati predvsem v nekonistentni definiciji Alzheimerjeve bolezni, epidemioloških podatkov o prevalenci bolezni, razlik v stroških zdravstvenih storitev v različnih državah ter predvsem v neenotnem vključevanju posameznih stroškov in različni metodologiji ocenjevanja stroškov. Kljub temu ima večina ocen družbenega bremena skupna opažanja. Raziskave nakazujejo, da strošek neformalne, t.j. neplačane oskrbe bolnika z Alzheimerjevo boleznijo (večinoma so oskrbniki družinski člani) prispeva velik delež k celokupnim stroškom v primerjavi s kakšno drugo boleznijo. Ta delež je pri večini študij presegal 40%. Drugo skupno opažanje je, da celokupni strošek močno korelira s stadijem Alzheimerjeve bolezni. Poleg tega na celokupni strošek močno vpliva tudi dejstvo, ali živi bolnik doma ali pa v posebni ustanovi (9, 11). Slika 1 prikazuje rezultate raziskave Jonsson in sod., ki je bila izvedena v Skandinavskih državah in je ugotavljala vpliv različnih dejavnikov na celokupne letne stroške na bolnika z Alzheimerjevo boleznijo (12). Prikazano je naraščanje celokupnih stroškov z odvisnostjo od stadija Alzheimerjeve bolezni, merjenega z MMSE (Mental state examination) testom, pri čemer manjše število točk pomeni slabšo oceno kognitivnih sposobnosti bolnika. Stroški so prikazani posebej za bolnike, ki živijo doma, in za bolnike, ki živijo v ustanovi (t.j. so institucionalizirani).

4 Klinična in stroškovna učinkovitost zdravil za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni

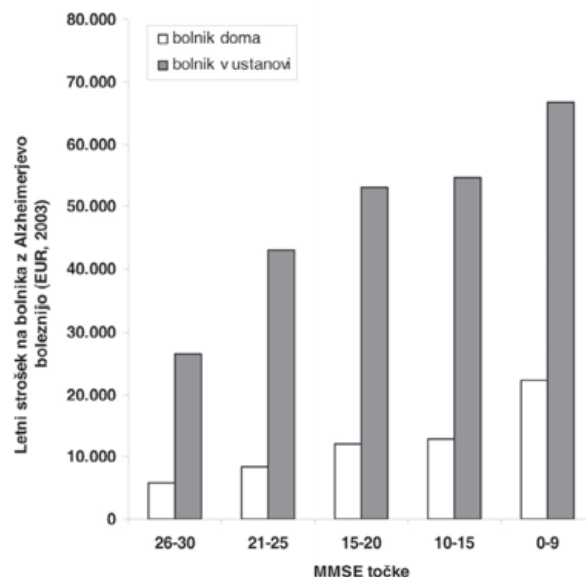
Farmakološki pristopi zdravljenja Alzheimerjeve bolezni zajemajo uporabo zaviralcev acetilholin esteraze (donepezil, rivastigmin, galantamin) pri blagi do zmerni obliki bolezni ter memantina pri hujši obliki bolezni (6). Ta zdravila bolezni ne zdravijo, temveč se primarno uporabljajo za upočasnitev napredovanja bolezni, izboljšanja kognitivnih sposobnosti, vedenja, funkcionalnosti in zmanjšanja bremena za oskrbnike (13). Učinkovitost omenjenih zdravil so v kliničnih raziskavah ocenjevali z različnimi inštrumenti, ki merijo predvsem kognitivne sposobnosti bolnikov (MMSE, ADAS-cog) ter splošno izboljšanje stanja (CIBIC). Vpliv teh zdravil na z zdravjem povezano kakovost življenja je bila bistveno manj raziskana (14).

Pri sistematičnem pregledu učinkovitosti navedenih zdravil so ugotovili, da zaviralci acetilholin esteraze statistično značilno spremenijo dosežene rezultate pri testiranjih s prej omenjenimi inštrumenti (15, 16). Kljub statistično značilnih pozitivnih spremembah pa sta American College of Physicians in American Academy of Family Physicians pred kratkim izdala klinične smernice farmakološkega zdravljenja demence, kjer so izrazili zaskrbljenost nad vprašljivo klinično pomembnostjo teh sprememb (13). Pri ovrednotenju klinične pomembnosti sprememb, ocenjenih na podlagi sistematičnega pregleda literature (16), so namreč prišli do zaključka, da spremembe pri kognitivnih sposobnostih v povprečju niso klinično pomembne ter so zgolj skromne pri vrednotenju splošnega izboljšanja (13). Kljub temu pa dodajajo, da omejeni dokazi dajo slutiti, ne kažejo pa jasno, da določena subpopulacija bolnikov doseže tudi klinično pomembne spremembe. Trenutno pa ne poznamo specifičnih karakteristik subpopulacije bolnikov, ki bi imela klinično pomemben odziv na zdravljenje z zaviralci acetilholin esteraze in memantinom (13). Poleg tega obstajajo dokazi, da so spremembe kognitivnih sposobnosti slab pokazatelj napredovanja bolezni (17-19) ter časa do institucionalizacije bolnika (20, 21). Strokovnjaki zaradi tega poudarjajo, da so na področju farmakološkega zdravljenja Alzheimerjeve bolezni nujno potrebne dolgotrajnejše raziskave, ki bi ugotavljale učinkovitost zdravljenja s stališča vpliva na kakovost življenja bolnikov ter časa do institucionalizacije bolnika (13, 22).

Farmakoekonomske raziskave zdravljenja Alzheimerjeve bolezni, ki so ugotavljale stroškovno učinkovitost donepezila (15, 23-34), galantamina (15, 31, 32, 35-40), rivastigmina (15, 31, 32, 41-43) in memantina (15, 44-49) so povečini prišle do zaključka, da zdravljenje s temi zdravili po določenem času zmanjša celokupne stroške, predvsem kadar je v raziskavi zajet najširši, družbeni vidik. Skoraj vse raziskave so modelne. To pomeni, da so z določenimi metodološkimi pristopi na podlagi povečini kratkotrajnih (24 tedenskih) kliničnih raziskav ocenjevali dolgotrajne učinke zdravljenja. Pomanjkanje dolgotrajnejših raziskav je ena bistvenih pomanjkljivosti pri ocenjevanju stroškovne učinkovitosti omenjenih zdravil. Enako pomembna omejitev pri večini raziskav je tudi dejstvo, da je struktura modela temeljila na rezultatih testiranja kognitivnih sposobnosti bolnikov. Ti izidi pri testih kognitivnih sposobnosti so, kot je že zgoraj omenjeno, nezanesljivi pri opisu progresije bolezni. Green (14) ugotavlja, da trenutni metodološki

pristopi ugotavljanja stroškovne učinkovitosti zdravljenja Alzheimerjeve bolezni ne zajemajo širše narave bolezni, t.j. funkcionalnosti, kognitivnih sposobnosti in zmožnosti opravljanja vsakodnevnih opravil. Literature na področju vpliva zdravljenja na kakovost življenja ni veliko, predvsem zaradi težav pri merjenju uporabnosti (ang. utility) pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo. Green (14) ugotavlja tudi, da obstaja velika netransparentnost pri opisu metodoloških pristopov pretvorbe podatkov o učinkovitosti zdravil v parametre modela. Kljub skromnim kliničnim koristim, ki so ugotovljene v randomiziranih kliničnih raziskavah, rezultati modelov namreč kažejo, da razmeroma veliko število bolnikov pozneje doseže hujšo obliko bolezni.

Farmakoekonomska raziskava, na podlagi katere je NICE podala negativno priporočilo o uporabi zaviralcev acetilholin esteraze in memantina za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni, je povzročila velik val negativnega odziva. Zaradi tega je NICE dodatno zbrala podatke neposredno od farmacevtske industrije, ki je bila sponzor večine kliničnih raziskav omenjenih zdravil, in na podlagi analize subpopulacij posodobila priporočilo, da se zaviralci acetilholin esteraze uporabljajo zgolj pri bolnikih z zmerno do hujšo (ang. moderate-to-severe) obliko bolezni. Kljub temu je lansko leto sledila tožba s strani industrije in društva bolnikov. Ne glede na to, kdo bo tukaj na koncu potegnil krajšo, je burna razprava pokazala, da je nujno potrebno doseči mednarodno soglasje glede vrednotenja kliničnih in farmakoekonomskih izidov zdravljenja demence, vključno z ustreznimi pristopi merjenja kakovosti življenja in načrti prihodnjih kliničnih raziskav, s čimer bi se izognili nujnosti zapletenih ekstrapolacij izidov (22).



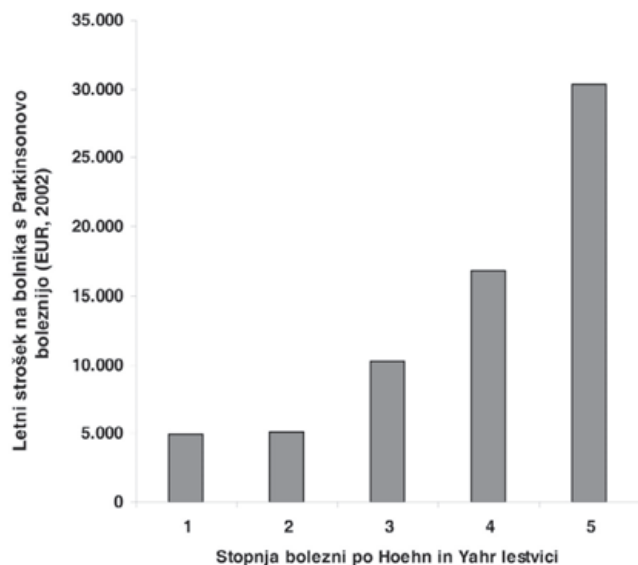
Slika 1: Letni stroški na bolnika z Alzheimerjevo boleznijo v odvisnosti od stopnje napredovanja bolezni in mesta bivanja bolnika (12).

Figure 1: Yearly costs per patient with Alzheimer's disease in regards to the state of disease progression and place of living (12).

5 Družbeno breme Parkinsonove bolezni

Parkinsonova bolezen je za Alzheimerjevo boleznijo druga najpogostejša nevrodegenerativna bolezen (50). Breme Parkinsonove bolezni je veliko, saj okvare motornih funkcij povzročajo moteno gibljivost, lahko vodijo do poškodb in nezmožnosti opravljanja vsakodnevnih aktivnosti. S časom se pogosto pojavijo tudi depresija, demenca in ostale motnje (51). Vsi ti simptomi imajo velik vpliv na kakovost življenja bolnika s Parkinsonovo boleznijo in njihovih skrbnikov.

Objavljenih je bilo nekaj raziskav, ki so proučevale družbeno breme Parkinsonove bolezni. Raziskave, opravljene v evropskih državah (52-57) ocenjujejo, da znašajo letni neposredni stroški na bolnika s Parkinsonovo boleznijo med 5.000 in 10.000 EUR. Če upoštevamo še stroške zaradi izgube produktivnosti pa znesek naraste še za skoraj enkrat toliko (54, 55). Razlike, ki se pojavljajo med raziskavami, so v večji meri posledica različnih vrednosti stroškov v posameznih državah, kot npr. strošek bolnišnične oskrbe. Raziskave kažejo, podobno kot pri Alzheimerjevi bolezni, na znatno povečanje stroškov z napredovanjem bolezni. Slika 2 prikazuje, kako naraščajo letni stroški na bolnika s Parkinsonovo boleznijo glede na stopnjo bolezni, merjeno po Hoehn in Yahr lestvici (51). Vzrok znatnega povečanja stroškov v napreduvali bolezni gre na račun dražje farmakoterapije kot tudi večjih posrednih stroškov zaradi izgube produktivnosti bolnika in skrbnika ter oportunitetnih stroškov zaradi izgube časa. Ugotovljeno je namreč, da po 5 letih od pričetka bolezni približno 25% bolnikov nezmožnih opravljati delo, po 9 letih pa 80% bolnikov (58).



Slika 2: Letni stroški na bolnika s Parkinsonovo boleznijo v odvisnosti od stopnje napredovanja bolezni (51).

Figure 2: Yearly costs per patient with Parkinson's disease in regards to the state of disease progression (51).

6 Klinična in stroškovna učinkovitost zdravil za zdravljenje Parkinsonove bolezni

Za zdravljenje Parkinsonove bolezni je registriranih več zdravil z različnimi mehanizmi delovanja. Poglavitno zdravilo za zdravljenje Parkinsonove bolezni je levodopa, ki jo prej kot slej dobijo vsi bolniki. Levodopa se pogosto daje skupaj s karbidopo ali bensarazidom, ki že na periferiji preprečujeta pretvorbo levodope v dopamin. Med ostala zdravila spadajo agonisti dopaminskih receptorjev (apomorfin, pramipeksol, ropinirol, bromokriptin, pergolid), zaviralci katehil-O-metil transferaze (entakapon, tolkapon) in monoamino oksidaze tipa B (selegilin, razagilin), antiholinergiki (benztropin, triheksifenidil, prociklidin) ter amantadin (6).

Soglasja, na kakšen način naj bi se pričelo zdravljenje bolnikov s Parkinsonovo boleznijo, trenutno še ni (59). Smernice evropske zveze nevroloških društev (EFNS) za zdravljenje zgodnje oblike Parkinsonove bolezni navajajo možen pričetek farmakološkega zdravljenja z levodopo, agonisti dopaminskih receptorjev, amantadinom in zaviralci MAO B. Starejše bolnike je priporočljivo pričeti zdraviti z levodopo, mlajše pa z agonisti dopaminskih receptorjev (6, 60). Vzroki so v povečanem tveganju za pojavnost motoričnih zapletov (fluktuacije, diskinezije) zaradi levodope pri mlajših bolnikih in povečanem tveganju za nevropsihiatričnimi simptomi (halucinacije, somnolenca) zaradi agonistov dopaminskih receptorjev pri starejših bolnikih. Klinične raziskave so pokazale, da začetna monoterapija z agonisti dopaminskih receptorjev preloži pričetek zdravljenja z levodopo in posledično pojav motoričnih zapletov zaradi levodope, kar je ugodno za mlajše bolnike (59). Velika večina bolnikov, ki se pričnejo zdraviti z agonisti dopaminskih receptorjev pa po nekaj letih preide na zdravljenje z levodopo (60). Tudi zaviralci MAO B in amantadin se priporočajo kot možen pristop začetnega zdravljenja Parkinsonove bolezni, zdravljenje z antiholinergiki je pa omejeno na mlajše bolnike (60). Zaviralci COMT se uporabljajo izključno kot dodatek k levodopi pri napreduvali obliki bolezni (61).

Malo je znanega o razlikah v učinkovitosti med zdravili za zdravljenje Parkinsonove bolezni (60, 62) Objavljene klinične raziskave, ki so primerjale različna zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni, so imele namreč premajhen vzorec, da bi privedle do zanesljivih zaključkov ter so trajale prekratek čas, da bi lahko ovrednotile dolgotrajne koristi in varnost teh zdravil (63). Hkrati so raziskave kot glavni izid učinkovitosti upoštevale vpliv zdravil na motorične sposobnosti bolnikov, kar pa ne zajema celotnega spektra simptomov, ki jih ima bolnik. Pojavnost depresije, demence in motnje spanja so pomembni simptomi s stališča bolnika, za nekatere bolnike morda celo bolj kot motorične sposobnosti. Potrebno je torej ovrednotiti celoten učinek zdravljenja na kakovost življenja bolnika s Parkinsonovo boleznijo. Poleg tega pa je pomembno tudi dejstvo, da je npr. zdravljenje z agonisti dopaminskih receptorjev in zaviralci COMT bistveno dražje kot z levodopo ali selegilinom, zato je potrebno zagotoviti kakovostnejše podatke o koristih, ki jih prinašajo posamezna zdravila. S tem namenom v Angliji izvajajo veliko (trenutno vključenih več kot 1.500 od predvidenih 5.000 bolnikov) randomizirano raziskavo

Farmakoeconomika zdravil za zdravljenje Alzheimerjeve in Parkinsonove bolezni

Preglednica 2: Farmakoekonomske raziskave zdravil za zdravljenje Parkinsonove bolezni. Legenda: CEA: analiza stroškovne učinkovitosti, CMA: analiza zmanjševanja stroškov, CUA: analiza stroškovne uporabnosti, USD: ameriški dolar, CAD: kanadski dolar, AUD: avstralski dolar; QALY: zdravstveno kakovostno leto življenja

Table 2: Pharmacoeconomic studies of drugs used in the treatment of Parkinson's disease. Legend: CEA: cost-effectiveness analysis, CMA: cost-minimisation analysis, CUA: cost-utility analysis, USD: United States dollar, CAD: Canadian dollar, AUD: Australian dollar, QALY: quality-adjusted life-year

Tip analize	Država, vidik raziskave	Zdravilo	Glavne ugotovitve	Referenca
CUA, markovski model	ZDA, družbeni vidik, vidik plačnika	Entakapon kot dodatek k standardni terapiji v primerjavi s standardno terapijo	Zdravljenje bolnikov z entakaponom, ki se jim pri zdravljenju z levodopo ponovno pojavljajo motorične težave, je v primerjavi s standardno terapijo je rezultiralo v ICER vrednosti 9.327 USD na QALY (družbeni vidik). Zdravljenje z entakaponom je v 5 letih prispevalo dodatnih 7,6 mesecev časa, ko imajo bolniki 25% ali manj dneva težave z motoriko (ang. off time)	(64)
CUA, markovski model	Nizozemska, družbeni vidik	Entakapon kot dodatek k standardni terapiji v primerjavi s standardno terapijo	Zdravljenje bolnikov z entakaponom, ki se jim pri zdravljenju z levodopo ponovno pojavljajo motorične težave, je rezultiralo v večji učinkovitosti, hkrati pa so bili stroški malenkost nižji kot pri standardni terapiji.	(65)
CUA, markovski model	Kanada, družbeni vidik	Entakapon kot dodatek k standardni terapiji v primerjavi s standardno terapijo	Z družbenega vidika je zdravljenje z entakaponom v primerjavi s standardno terapijo znižalo celokupne stroške za 1.358 CAD v obdobju 5 let, učinkovitost pa je bila večja. Z vidika plačnika so bili stroški pri zdravljenju z entakaponom večji za 1.362 CAD, ICER vrednost je znašala 19.740 CAD na QALY.	(66)
CUA, markovski model	ZDA, družbeni vidik	Pramipeksol v primerjavi s standardno terapijo	Pri bolnikih z blažjo obliko Parkinsonove bolezni, ki še niso prejeli levodope, je zdravljenje s pramipeksolom imelo ICER vrednost 8.837 USD na QALY, pri bolnikih z napredovalo obliko bolezni, ki so že prejeli levodopo, pa 12.294 USD na QALY.	(67)
CUA, prospektivna raziskava	ZDA, družbeni vidik	Pramipeksol v primerjavi z levodopo	Pri bolnikih z blažjo obliko Parkinsonove bolezni, ki še niso prejeli levodope, je zdravljenje s pramipeksolom imelo ICER vrednost 42.989 USD na QALY	(68)
CUA, markovski model	Japonska, družbeni vidik	Agonisti dopaminskih receptorjev kot dodatek k levodopi v primerjavi z levodopo	Pri bolnikih s stopnjo 2 po Hoehn in Yahr lestvici je znašal ICER 172.300 do 178.900 USD na QALY. Pri bolnikih s stopnjo 3 po Hoehn in Yahr lestvici uporaba agonistov dopaminskih receptorjev znižala celokupne stroške v primerjavi z zdravljenjem z levodopo kot monoterapijo. Uporaba generičnega bromokriptina bi znižala celokupne stroške tudi pri bolnikih s stopnjo 2 po Hoehn in Yahr lestvici.	(69)
CEA, markovski model	Nemčija, družbeni vidik	Karbegolin v primerjavi z levodopo	Dodatni strošek na dodatnega bolnika brez motoričnih zapletov je znašal 104.400 EUR za bolnike mlajše od 60 let in 57.900 EUR za bolnike starejše od 60 let.	(70)
CMA, odločitveno drevo	Kanada, družbeni vidik	Ropinirol v primerjavi	Zaradi izognjenih diskinezij je zdravljenje s ropinirolom prihranilo v primerjavi z levodopo stroške z družbenega vidika.	(71)
CEA, markovski model	Avstralija, vidik plačnika	Pergolid v primerjavi z bromokriptinom	Celokupni stroški na bolnika v 10 letnem obdobju so pri zdravljenju s pergolidom znašali 46.351 AUD, pri zdravljenju z bromokriptinom pa 47.351 AUD, torej je prihranek znašal 1.028 AUD. Poleg tega so imeli bolniki dlje časa blažjo obliko bolezni.	(72)
CUA, markovski model	VB, družbeni vidik, vidik plačnika	Levidopa/karbidopa/ entakapon v primerjavi s standardno terapijo	Zdravljenje bolnikov, ki se jim ponovno pojavljajo motorične težave, je pri zdravljenju z levodopo, karbidopo in entakaponom v primerjavi s standardno terapijo prispevalo dodatnih 1,04 QALY v obdobju 10 let. Poleg tega so bili celokupni stroški zdravljenja z družbenega stališča manjši za 10.198 funtov. Z vidika plačnika so bili stroški višji za 3.239 funtov, ICER vrednost pa je znašala 3.105 funtov na QALY.	(73)
CUA, markovski model	Finska, družbeni vidik	Razagilin kot dodatek k standardni terapiji v primerjavi s standardno terapijo. Entakapon kot dodatek k standardni terapiji v primerjavi s standardno terapijo	Po obdobju 2 let je pri bolnikih, ki se jim ponovno pojavljajo motorične težave, zdravljenje z entakaponom oz. razagilinom kot dodatek k levodopi prispevalo dodatne koristi v smislu pridobitih QALY, medtem ko so bili celokupni stroški z družbenega vidika nespremenjeni. Z vidika plačnika so bili stroški višji, ICER vrednost je v primeru entakapona znašala 18.600 EUR na QALY, v primeru razagilina pa 17.800 EUR na QALY.	(74)

(63), ki bo odgovorila na vprašanja, kakšni so stroški in koristi z vidika bolnikove kakovosti življenja pri:

- uporabi agonistov dopaminskih receptorjev in zaviralcev MAO B pri začetnem zdravljenju Parkinsonove bolezni v primerjavi z uporabo levodope,
- uporabi agonistov dopaminskih receptorjev v primerjavi z uporabo zaviralcev MAO B pri začetnem zdravljenju Parkinsonove bolezni,
- uporabi agonistov dopaminskih receptorjev v primerjavi z uporabo zaviralcev COMT oz. MAO B pri bolnikih z napredovalo boleznijo,
- uporabi zaviralcev COMT v primerjavi z uporabo zaviralcev MAO B pri bolnikih z napredovalo boleznijo.

Preglednica 2 podaja osnovne lastnosti in rezultate farmakoekonomskih raziskav zdravil za zdravljenje Parkinsonove bolezni. Do sedaj objavljene farmakoekonomske raziskave so večinoma primerjale dve alternativni strategiji zdravljenja. Raziskave so bile v glavnem modelne in narejene z družbenega vidika. Izsledki farmakoekonomskih analiz nakazujejo, da je tako uporaba določenih agonistov dopaminskih receptorjev za pričetek zdravljenja zgodnje oblike Parkinsonove bolezni, kot tudi dodajanje entakapona oz. agonistov dopaminskih receptorjev k standardni terapiji pri napredovali bolezni, stroškovno učinkovito oz. lahko celo prihrani celokupne stroške. Prihodnje farmakoekonomske raziskave bi morale v isto analizi zajeti več alternativnih možnosti zdravljenja, s čimer bi dobili celovitejšo sliko stroškovne učinkovitosti posameznih zdravil. Poleg tega pa se bo v prihodnje potrebno osredotočiti na ugotavljanje stroškovne učinkovitosti novih zdravil pri različnih subpopulacijah bolnikov (59).

7 Zaključek

Tako Alzheimerjeva kot Parkinsonova bolezen močno prizadana bolnike in njihove skrbnike. Družbeno breme obeh bolezni je veliko in z napredovanjem bolezni stroški močno narastejo. Obstoječa zdravila za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni kažejo na skromne učinke, pomanjkanje soglasja o ustreznem načinu vrednotenja kliničnih in humanističnih izidov pri zdravljenju demence pa onemogoča sprejetje oprijemljivih zaključkov o stroškovni učinkovitosti teh zdravil. Pri zdravljenju Parkinsonove bolezni je klinično pomembna učinkovitost določenih zdravil dokazana, kljub temu pa obstaja potreba po večjih in dolgotrajnejših kliničnih raziskavah. Obstoječe farmakoekonomske analize kažejo, da novejša zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni kljub dodatnim stroškom za zdravila potencialno znižajo celokupne stroške z družbenega vidika.

8 Literatura

1. Bootman JL, Townsend RJ, and M. WF, *Principles of Pharmacoeconomics*. 3rd Edition ed. 2005, Cincinnati, USA: Harvey Whitney Books Company.
2. Drummond MF, et al., *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd Edition ed. 2005, Oxford, UK: Oxford University Press.
3. Eichler, H.G., et al., *Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge?* Value Health, 2004. **7**(5): p. 518-28.
4. Brennan, A. and R. Akehurst, *Modelling in health economic evaluation. What is its place? What is its value?* Pharmacoeconomics, 2000. **17**(5): p. 445-59.
5. Buxton, M.J., et al., *Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life*. Health Econ, 1997. **6**(3): p. 217-27.
6. Mary Anne Koda-Kimble, L.Y.Y., Wayne A. Kradjan, B. Joseph Guglielmo, *Applied Therapeutics - the clinical use of drugs*. 8th Edition ed. 2005, Baltimore, Maryland, USA: Lippincott Williams&Wilkins.
7. Bell, C.M., S.S. Araki, and P.J. Neumann, *The association between caregiver burden and caregiver health-related quality of life in Alzheimer disease*. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2001. **15**(3): p. 129-36.
8. Gonzalez-Salvador, M.T., et al., *The stress and psychological morbidity of the Alzheimer patient caregiver*. Int J Geriatr Psychiatry, 1999. **14**(9): p. 701-10.
9. Leung, G.M., et al., *The economics of Alzheimer disease*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2003. **15**(1): p. 34-43.
10. Jonsson, L., et al., *Second International Pharmacoeconomic Conference on Alzheimer's Disease*. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2000. **14**(3): p. 137-40.
11. Jonsson, L., *Assessing health economic outcome in Alzheimer's disease clinical trials*. J Nutr Health Aging, 2007. **11**(4): p. 353-5.
12. Jonsson, L., et al., *Determinants of costs of care for patients with Alzheimer's disease*. Int J Geriatr Psychiatry, 2006. **21**(5): p. 449-59.
13. Qaseem, A., et al., *Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians*. Ann Intern Med, 2008. **148**(5): p. 370-8.
14. Green, C., *Modelling disease progression in Alzheimer's disease: a review of modelling methods used for cost-effectiveness analysis*. Pharmacoeconomics, 2007. **25**(9): p. 735-50.
15. Loveman, E., et al., *The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease*. Health Technol Assess, 2006. **10**(1): p. iii-iv, ix-xi, 1-160.
16. Raina, P., et al., *Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline*. Ann Intern Med, 2008. **148**(5): p. 379-97.
17. Bowie, P., T. Branton, and J. Holmes, *Should the Mini Mental State Examination be used to monitor dementia treatments?* Lancet, 1999. **354**(9189): p. 1527-8.
18. Davey, R.J. and S. Jamieson, *The validity of using the mini mental state examination in NICE dementia guidelines*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75**(2): p. 343-4.
19. Tombaugh, T.N. and N.J. McIntyre, *The mini-mental state examination: a comprehensive review*. J Am Geriatr Soc, 1992. **40**(9): p. 922-35.
20. Wolstenholme, J., et al., *Estimating the relationship between disease progression and cost of care in dementia*. Br J Psychiatry, 2002. **181**: p. 36-42.

21. Clark, C.M., et al., *Variability in annual Mini-Mental State Examination score in patients with probable Alzheimer disease: a clinical perspective of data from the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*. Arch Neurol, 1999. **56**(7): p. 857-62.
22. Ballard, C., S. Sorensen, and S. Sharp, *Pharmacological therapy for people with Alzheimer's disease: the balance of clinical effectiveness, ethical issues and social and healthcare costs*. J Alzheimers Dis, 2007. **12**(1): p. 53-9.
23. Stewart, A., R. Phillips, and G. Dempsey, *Pharmacotherapy for people with Alzheimer's disease: a Markov-cycle evaluation of five years' therapy using donepezil*. Int J Geriatr Psychiatry, 1998. **13**(7): p. 445-53.
24. Jonsson, L., et al., *The cost-effectiveness of donepezil therapy in Swedish patients with Alzheimer's disease: a Markov model*. Clin Ther, 1999. **21**(7): p. 1230-40.
25. O'Brien, B.J., et al., *Economic evaluation of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease in Canada*. J Am Geriatr Soc, 1999. **47**(5): p. 570-8.
26. Neumann, P.J., et al., *Cost-effectiveness of donepezil in the treatment of mild or moderate Alzheimer's disease*. Neurology, 1999. **52**(6): p. 1138-45.
27. Ikeda, S., Y. Yamada, and N. Ikegami, *Economic evaluation of donepezil treatment for Alzheimer's disease in Japan*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2002. **13**(1): p. 33-9.
28. Fagnani, F., et al., *Donepezil for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in France: the economic implications*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2004. **17**(1-2): p. 5-13.
29. Wimo, A., et al., *An economic evaluation of donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: results of a 1-year, double-blind, randomized trial*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2003. **15**(1): p. 44-54.
30. Schneider, L.S., *AD2000: donepezil in Alzheimer's disease*. Lancet, 2004. **363**(9427): p. 2100-1.
31. Caro, J., et al., *Rational choice of cholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease in Canada: a comparative economic analysis*. BMC Geriatr, 2003. **3**: p. 6.
32. Green, C., et al., *Modelling the cost effectiveness of cholinesterase inhibitors in the management of mild to moderately severe Alzheimer's disease*. Pharmacoeconomics, 2005. **23**(12): p. 1271-82.
33. Teipel, S.J., et al., *Long-term cost-effectiveness of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2007. **257**(6): p. 330-6.
34. Fuh, J.L. and S.J. Wang, *Cost-effectiveness analysis of donepezil for mild to moderate Alzheimer's disease in Taiwan*. Int J Geriatr Psychiatry, 2008. **23**(1): p. 73-8.
35. Getsios, D., et al., *Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD): galantamine treatment in Canada*. Neurology, 2001. **57**(6): p. 972-8.
36. Garfield, F.B., et al., *Assessment of Health Economics in Alzheimer's Disease (AHEAD): treatment with galantamine in Sweden*. Pharmacoeconomics, 2002. **20**(9): p. 629-37.
37. Caro, J.J., et al., *Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD) based on need for full-time care*. Neurology, 2001. **57**(6): p. 964-71.
38. Migliaccio-Walle, K., et al., *Economic evaluation of galantamine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in the United States*. Clin Ther, 2003. **25**(6): p. 1806-25.
39. Ward, A., et al., *Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD): treatment with galantamine in the UK*. Int J Geriatr Psychiatry, 2003. **18**(8): p. 740-7.
40. Caro, J., et al., *Assessing the health and economic impact of galantamine treatment in patients with Alzheimer's disease in the health care systems of different countries*. Drugs Aging, 2004. **21**(10): p. 677-86.
41. Fenn, P. and A. Gray, *Estimating long-term cost savings from treatment of Alzheimer's disease. A modelling approach*. Pharmacoeconomics, 1999. **16**(2): p. 165-74.
42. Hauber, A.B., et al., *Potential savings in the cost of caring for Alzheimer's disease. Treatment with rivastigmine*. Pharmacoeconomics, 2000. **17**(4): p. 351-60.
43. Hauber, A.B., A. Gnanasakthy, and J.A. Mauskopf, *Savings in the cost of caring for patients with Alzheimer's disease in Canada: an analysis of treatment with rivastigmine*. Clin Ther, 2000. **22**(4): p. 439-51.
44. Francois, C., et al., *Cost effectiveness of memantine in moderately severe to severe Alzheimer's disease : a markov model in Finland*. Clin Drug Investig, 2004. **24**(7): p. 373-84.
45. Jones, R.W., P. McCrone, and C. Guilhaume, *Cost effectiveness of memantine in Alzheimer's disease: an analysis based on a probabilistic Markov model from a UK perspective*. Drugs Aging, 2004. **21**(9): p. 607-20.
46. Jonsson, L., *Cost-effectiveness of memantine for moderate to severe Alzheimer's disease in Sweden*. Am J Geriatr Pharmacother, 2005. **3**(2): p. 77-86.
47. Antonanzas, F., et al., *Cost-effectiveness of memantine in community-based Alzheimer's disease patients: An adaptation in Spain*. Eur J Health Econ, 2006. **7**(2): p. 137-44.
48. Gagnon, M., et al., *Cost-effectiveness of memantine compared with standard care in moderate-to-severe Alzheimer disease in Canada*. Can J Psychiatry, 2007. **52**(8): p. 519-26.
49. Weycker, D., et al., *Cost-effectiveness of memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease patients receiving donepezil*. Curr Med Res Opin, 2007. **23**(5): p. 1187-97.
50. Nussbaum, R.L. and C.E. Ellis, *Alzheimer's disease and Parkinson's disease*. N Engl J Med, 2003. **348**(14): p. 1356-64.
51. Findley, L.J., *The economic impact of Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2007. **13** Suppl: p. S8-S12.
52. Dodel, R.C., et al., *The economic impact of Parkinson's disease. An estimation based on a 3-month prospective analysis*. Pharmacoeconomics, 1998. **14**(3): p. 299-312.
53. Findley, L., et al., *Direct economic impact of Parkinson's disease: a research survey in the United Kingdom*. Mov Disord, 2003. **18**(10): p. 1139-45.
54. Hagell, P., et al., *Resource use and costs in a Swedish cohort of patients with Parkinson's disease*. Mov Disord, 2002. **17**(6): p. 1213-20.
55. Keranen, T., et al., *Economic burden and quality of life impairment increase with severity of PD*. Parkinsonism Relat Disord, 2003. **9**(3): p. 163-8.

56. LePen, C., et al., *Cost of illness and disease severity in a cohort of French patients with Parkinson's disease*. Pharmacoeconomics, 1999. **16**(1): p. 59-69.
57. Spottke, A.E., et al., *Cost of illness and its predictors for Parkinson's disease in Germany*. Pharmacoeconomics, 2005. **23**(8): p. 817-36.
58. Scheife, R.T., et al., *Impact of Parkinson's disease and its pharmacologic treatment on quality of life and economic outcomes*. Am J Health Syst Pharm, 2000. **57**(10): p. 953-62.
59. Iaconi, A.I., et al., *Outcomes associated with pharmacologic treatments in Parkinson's disease: a review of recent literature*. Expert Opin Pharmacother, 2008. **9**(2): p. 163-74.
60. Horstink, M., 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): p. 1170-85.
61. Horstink, M., 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): p. 1186-202.
62. Rascol, O., et al., *Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment*. Lancet, 2002. **359**(9317): p. 1589-98.
63. The University of Birmingham. *The PD MED Study*. Dostopno na URL: <http://www.pdmed.bham.ac.uk/>.
64. Palmer, C.S., et al., *Cost effectiveness of treatment of Parkinson's disease with entacapone in the United States*. Pharmacoeconomics, 2002. **20**(9): p. 617-28.
65. Nuijten, M.J., et al., *Cost-effectiveness analysis of entacapone in Parkinson's disease: a Markov process analysis*. Value Health, 2001. **4**(4): p. 316-28.
66. Coyle, D., et al., *The economic evaluation of pharmacotherapies for Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2003. **9**(5): p. 301-7.
67. Hoerger, T.J., et al., *Cost effectiveness of pramipexole in Parkinson's disease in the US*. Pharmacoeconomics, 1998. **14**(5): p. 541-57.
68. Noyes, K., A.W. Dick, and R.G. Holloway, *Pramipexole and levodopa in early Parkinson's disease: dynamic changes in cost effectiveness*. Pharmacoeconomics, 2005. **23**(12): p. 1257-70.
69. Shimbo, T., et al., *Cost-effectiveness analysis of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease in Japan*. Pharmacoeconomics, 2001. **19**(8): p. 875-86.
70. Smala, A.M., et al., *Cabergoline versus levodopa monotherapy: a decision analysis*. Mov Disord, 2003. **18**(8): p. 898-905.
71. Iskedjian, M. and T.R. Einarson, *Cost analysis of ropinirole versus levodopa in the treatment of Parkinson's disease*. Pharmacoeconomics, 2003. **21**(2): p. 115-27.
72. Davey, P., et al., *Cost-effectiveness of pergolide compared to bromocriptine in the treatment of Parkinson's disease: a decision-analytic model*. Value Health, 2001. **4**(4): p. 308-15.
73. Findley, L.J., et al., *Cost-effectiveness of levodopa/carbidopa/entacapone (Stalevo) compared to standard care in UK Parkinson's disease patients with wearing-off*. Curr Med Res Opin, 2005. **21**(7): p. 1005-14.
74. Hudry, J., et al., *Cost-utility model of rasagiline in the treatment of advanced Parkinson's disease in Finland*. Ann Pharmacother, 2006. **40**(4): p. 651-7.

Vloga farmacevta v skrbi za starostnike

The role of a pharmacist – care of the elderly

Darja Potočnik Benčič, Marina Urbanc Mokotar

Povzetek: Podobno kot v drugih evropskih državah se tudi v Sloveniji prebivalstvo stara. Zaradi manjše rodnosti se povečuje relativna starost prebivalstva. Ekonomski razvoj in boljša medicinska oskrba zmanjšuje umrljivost. Po mednarodnih dogovorih so starostniki ljudje, stari nad 65 let. S stališča socialnega varstva so starostniki tisti, ki ne morejo skrbeti zase in so odvisni od pomoči družbe. Socialna medicina opredeljuje staranje kot čas, ko obolevnost in umrljivost prebivalstva pri določeni starosti preide iz počasnega v nagli vzpon (1, 2, 3).

Lekarniški farmacevti se v svoji vsakodnevni praksi zelo pogosto srečujemo z osebami, starejšimi od 65 let. S starostjo narašča število predpisanih receptov na posameznika. S tem se povečuje možnost neželenih učinkov zdravil in slabša sodelovanje bolnika v procesu zdravljenja z zdravili. V celostni obravnavi starostnika bo zato potrebno spremeniti način delovanja in vlogo farmacevta.

Abstract: Likewise in other European countries Slovenia is confronted with the ageing population. Due to the decreasing fertility the relative population age is increased. The economic development and better medical care result in low mortality. According to the international agreements people over 65 are considered to be the old ones. From the social security standpoint the old people are those who could not take care of themselves and are dependent on the society help. The social medicine defines ageing as the period when population illness and mortality at a certain age change from low to high increase (1, 2, 3).

Within the scope of our daily practice pharmacists regularly deal with people over 65. The number of prescriptions per individual grow with ageing. Owing to the above stated the probability of negative drug effects is increased and the patient collaboration during the complete medical treatment period is decreased. Consequently, the pharmacist work and role should be modified to meet the requirements of old people care on the whole.

1 Starostniki in zdravila

Malo je bolezni, ki bi se pojavljale samo v starosti. Večinoma se pojavljajo tudi pri mlajših osebah, je pa za starost značilno, da se bolezni pojavljajo pogostejše in da se kopičijo kronične bolezni kot so:

- srčno žilne bolezni,
- bolezni dihal,
- bolezni gibal,
- rakave bolezni.

Narašča prevalenca diabetesa, demence in depresije. Pogoste so tudi poškodbe.

Na kvaliteto življenja vpliva pri starostnikih tudi slabovidnost, težave s sluhom, zmanjšana gibljivost, težave z zobmi, težave v komuniciranju in inkontinenca urina in blata (4). Vse naštetu zmanjšuje njihovo funkcionalno zmožnost in vpliva na socialno vključenost (pogostejše izključenost).

Ena od značilnosti bolezni v starosti je, da se pojavljajo v neznatni klinični sliki, z neznatnimi splošnimi znaki, kot so izguba teka, zmedenost, depresija... Potek bolezni je podaljšan in pogosto preide v kronično obliko.

Zdravijo se z različnimi zdravili, kar vodi v polipragmazijo (5).

219.604 prebivalcev nad 70 let starosti predstavlja 10,9 % celotne slovenske populacije. Število receptov za zdravila, predpisana osebam nad 70 let pa znaša kar 31,5 % vseh oziroma 34 % vseh sredstev za zdravila (6). Pri tem je število predpisanih receptov za varovance domov običajno višje od povprečja. Saj je ravno zdravstveno stanje najpogostejši razlog, da starostnik prebiva v domu.



Tabela 1: Število receptov na prebivalca po starostnih skupinah (podatki za 2007)

Terapevtske skupine zdravil, ki so najpogostejše predpisane osebam, starejšim od 70 let (po številu receptov)

A02B	Zdravila za zdravljenje peptične razjede in gastroezofagealnega refluksa
B01A	Antitrombotiki
C07A	Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta
C08C	Selektivni zaviralci kalcijevih kanalčkov z delovanjem na žile
C09A	Zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentni pripravki
C10A	Zdravila za zmanjšanje ravni holesterola in serumskih lipidov
M01A	Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila
N02A	Opioidi
N02B	Drugi analgetiki in antipiretiki
N05B	Anksiolitiki

Terapevtske skupine po obsegu finančnih sredstev zdravil, ki so najpogostejše predpisane osebam, starejšim od 70 let

A02B	Zdravila za zdravljenje peptične razjede in gastroezofagealnega refluksa
B01A	Antitrombotiki
C09A	Zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentni pripravki
C09C	Antagonisti angiotenzina II
C10A	Zdravila za zmanjšanje ravni holesterola in serumskih lipidov
G04C	Zdravila za zdravljenje benigne hipertrofije prostate
L02B	Hormonski antagonisti in sorodne učinkovine
N02A	Opioidi
N06D	Zdravila za zdravljenje demence
R03A	Inhalacijski adrenergiki

Polipragmazija je definirana z dnevno uporabo dveh ali več zdravil dnevno. Podatki iz razvitih držav kažejo, da več kot 90 % oseb, starejših od 65 let, uporablja vsaj eno zdravilo na teden. Več kot 40 % oseb pa pet zdravil tedensko. Pogostnost neželenih učinkov zdravil je sorazmerna s številom sočasno uporabljenih zdravil. Stranski učinki zdravil so lahko napačno ocenjeni kot nov bolezenski sindrom, ki ga zopet zdravijo z zdravili (7).

2 Nekaj značilnosti starostnikov

Starostniki so zelo heterogena skupina glede na zdravstveno stanje, funkcijsko stanje, osebnostne značilnosti, socialno-ekonomsko stanje. Imajo pa določene značilnosti, ki zahtevajo drugačno obravnavo, in sicer:

1. Sočasna obolevnost več organov: starostniki imajo višjo prevalenco multiple obolevnosti, zato dobijo več zdravil na recept, obiščejo več zdravnikov, ki bi morali koordinirati skrb za bolnika. Komorbidnost zahteva posebej previdno izbiro terapije, ki bo predstavljala varno in učinkovito kombinacijo. Zaradi hkratne obolevnosti več organov, sprememb v delovanju organov, zaradi polipragmazije se poveča pogostost neželenih učinkov zdravil. Študije so pokazale, da prejemajo starostniki v povprečju 4,5 oziroma 5 zdravil sočasno. V domovih za starejše je to celo 7 zdravil sočasno (7). Vzrok za polipragmazijo je

tudi ponavljajoče predpisovanje, ko pacient prejme recept brez pregleda in tako lahko prejema tudi zdravila, ki jih več ne potrebuje. Ugotavljajo, da je približno 30 % kombinacij zdravil, ki jih uporabljajo starostniki, zelo tveganih.

Neželeni učinki so lahko posledica:

- interakcij med dvema ali več učinkovinami, prehranskimi dopolnili in hrano,
- interakcije med učinkovino in boleznijo,
- posledica sinergizma.

Stranski učinki zdravil, ki jih mlajši ponavadi ne zaznajo in so za starostnika posebej pomembni, so:

- učinki na centralni živčni sistem,
- antiholinergični učinki,
- učinki na kardiovaskularni sistem.

2. Fiziološke spremembe, povezane s staranjem, vplivajo na farmakodinamiko in farmakokinetiko učinkovin. Pri starostniku je spremenjena absorpcija, distribucija, metabolizem v jetrih in eliminacija skozi ledvica. Praviloma potrebujejo starostniki nižje odmerke.

Telo starostnika se lahko odzove na zdravila precej drugače kot mlajše osebe, tudi zaradi:

- sprememb v metabolizmu in delovanju organov,
- zaradi povečane količine maščobnega tkiva,
- zmanjšane količine vode v telesu,
- manjšega volumna plazme in koncentracije proteinov v serumu,
- zmanjšane ledvične funkcije, predvsem glomerularne filtracije, ki se lahko zmanjša celo za 50 %.

Manjša celokupna količina telesnih tekočin in povečanje maščobnega tkiva vpliva na večjo koncentracijo v vodi topnih učinkovin (litij, aminoglikozidi, alkohol, digoksin) in v maščobah topnih učinkovin (diazepam, tiopental, trazadon).

Slabše je delovanje jeter, zmanjšan je tudi pretok krvi skozi jetra. Zato je učinek prvega prehoda skozi jetra manjši. Po petdesetem letu se zmanjša aktivnost citokroma P 450, to se še zmanjša po 70 letu. Zdravilne učinkovine se pogosto metabolizirajo s pomočjo citokroma P 450 in pri uporabi zdravil je potrebno upoštevati ali bolnik jemlje zdravila, ki so inhibitorji citokroma P450 (alopurinol, amiodaron, azoli, SSSRi, INH), ali induktorji citokroma P450 (barbiturati, karbamazepin, fenitoin, rifampcin, tobak).

Zmanjšano je delovanje ledvic in sicer:

- pretok skozi ledvica,
- glomerularna filtracija se od 30 do 90 leta starosti zmanjša za 50 %,
- tubularna sekrecija po 40 letu pada za 1 % na leto.

Izločanje učinkovin skozi ledvica je nadalje kompromitirano zaradi bolezni ledvic, težav s prostato, dehidracijo.

3. Variabilen učinek zdravil je najverjetneje posledica različnih sočasnih in soodvisnih bolezni, kognitivnih sposobnosti in sposobnosti posameznika za opravljanje vsakodnevnih aktivnosti.

Zaradi vsega naštetega je pri starostnikih nujno potrebno prilagoditi odmerjanje (7, 8)!

3 Interakcije

Interakcija učinkovina - starost

Vpliv let variira in sicer nekatere učinkovine imajo večji učinek zaradi že omenjenega vpliva starosti na farmakokinetiko in farmakodinamiko (psihomotorna aktivnost triazolama, sedativni učinek temazepama, akutna sedacija diazepam, akutni antihipertenzivni učinek verapamila, analgetični učinek morfina in pentazocina, protrombinski čas varfarina), druga imajo manjši učinek (pričetek delovanja in učinek furosemda, kronotropni učinek prazosina in izoproterenola, akutni sedativni učinek halperidol, hipoglikemični učinek tolbutamida).

Interakcije učinkovina - učinkovina

Upoštevati je potrebno ne samo interakcije med zdravili, predpisanimi na recept, temveč tudi med tistimi na recept in brez recepta ter prehranskimi dopolnili. Starostniki v povprečju uporabljajo 4,5 zdravil hkrati in dodatno še eno do dve prehranski dopolnili.

Med njimi lahko prihaja do interakcij, mehanizmi nastanka interakcij pa so različni:

- Vezava na plazemske proteine.

Učinkovine imajo različno afiniteto do vezivnih mest na plazemskih proteinih in tako interferirajo za posamezna vezivna mesta na le teh. Posledica je dvig plazemske koncentracije ene in padec plazemske koncentracije druge učinkovine. Na primer, če dobi bolnik, ki ureja krvni sladkor s tolbutamidom, ki je šibko vezan, salicilate, ki se močno vežejo, se tolbutamid sprostí in to močno vpliva na krvni sladkor. Lahko se pojavi hipoglikemija.

- Presnova v jetrih, kjer se učinkovine bodisi detoksificirajo, bodisi aktivirajo.

V jetrih potekajo reakcije redukcije, oksidacije, hidrolize in konjugacije. Učinkovine lahko pri vseh te reakcijah nastopajo kot induktorji ali pa inhibitorji encimov. Interakcije med učinkovinami lahko nastajajo tudi na nivoju prvega prehoda skozi jetra ali pri biotransformaciji.

Primeri pomembnejših interakcij med zdravili:

- antacidi pogosto zmanjšajo absorpcijo učinkovin;
- metoklopramid upočasni praznjenje želodca, kar lahko poveča absorpcijo;
- acetilsalicilna kislina in furosemid, ki se močno vežeta na plazemske proteine, lahko izpodrineta varfarin iz plazemskih beljakovin in sočasna uporaba lahko povzroči dvig plazemske koncentracije varfarina, kar ima lahko za posledico krvavitve
- barbiturati inducirajo metabolizem varfarina in fenitoina;
- kajenje poveča metabolizem teofilina, posledica je zmanjšano delovanje teofilina in oteženo dihanje;
- nesteroidni antirevmatiki stopajo v interakcije z diuretiki in poslabšajo funkcijo ledvic zaradi zmanjšane perfuzije.

Interakcije učinkovina- bolezni

Patofiziologija bolezni lahko še poveča tveganje za neželene kombinacije zdravilnih učinkovin:

- starejši so izpostavljeni tveganju toksičnosti digoksina zaradi popuščanja srca in hipokaliemije,
- pacienti s motnjami prevajanja lahko doživijo zastoj srca zaradi beta blokatorjev ali tricikličnih antidepresivov,
- pacienti s kronično obstruktivno pljučno boleznijo lahko razvijejo bronhokonstrikcijo zaradi beta blokatorjev ali depresijo dihanja zaradi opioidov,
- nesteroidni antirevmatiki lahko povzročijo akutno odpoved ledvic pri pacientih s kronično boleznijo ledvic,
- pacienti z demenco so zaradi uporabe antiholinergikov bolj zmedeni,
- antiholinergiki lahko poslabšajo glavkom ali povzročijo retenco urina pri moških, ki imajo težave s prostato,
- alkohol, kortikosteroidi, beta blokerji in/ali benzodiazepini lahko povzročijo ali poslabšajo depresijo, bolezen, ki je pri starostnikih zelo prisotna,
- kortikosteroidi povzročijo osteopenijo, povečajo nevarnost za zlome pri že prisotni osteoporozi.

Interakcije učinkovina- prehrana

Hrana vstopa v interakcije s številnimi učinkovinami:

- hrana, bogata z vitaminom K vpliva na učinkovitost varfarina (brokoli, cvetača, špinača, idr.);
- na nivo digoksina vpliva zeleni čaj, različni sadni sokovi (jabolko, pomaranča, grenivka);
- sok grenivke ima vpliv na biološko razpoložljivost, transport in metabolizem številnih zdravil;
- pacienti na digoksinu, tiazidnih diuretikih in antihipertenzivih učinkovinah zahtevajo pregled terapije, če uživajo sladki koren v količinah več kot 100 mg dnevno (sladki koren se uporablja za lajšanje kašlja v obliki čaja in sirupov);
- sladki koren poveča nevarnost hipokaliemije s furosemidom in drugimi diuretiki Henlejeve zanke, vpliva tudi na biološko razpoložljivost nitrofurantoina. Je kontraindiciran pri osebah s holestazo, cirozo, hipertenzijo in hipokaliemijo (7).

Interakcije zdravila - prehranska dopolnila

Prehranska dopolnila v večjih količinah vplivajo na zdravila. Opažamo, da se s starostjo povečuje tudi uporaba prehranskih dopolnil.

- Ribje olje v dozi 12 g dnevno podaljša čas krvavitve pri pacientih na antikoagulantih.
- Vitamin E v odmerku nad 400 IE podaljša čas strjevanje krvi.
- Vitamin E poveča učinek acetilsalicilne kisline kot antiinflamatorne učinkovine in zmanjša potrebne odmerke antikoagulantov, insulina in digoksina.
- Plazemski nivo vitamina E se zniža z antikonvulzivi, sukralfatom inolestiraminom.
- Vitamin E poslabša hematološki odgovor na železo.
- Visoke doze železa in bakra povečata potrebo po vitaminu E
- Pomanjkanje cinka zniža nivo vitamina E v plazmi.

- Starostniki pri samozdravljenju osteoporoze pogosto uporabljajo kombinacijo kalcija in vitamina D. Osebe s srčnim popuščanjem, ki jemljejo to kombinacijo, lahko doživijo aritmijo zaradi hiperkalcemije, še zlasti če so na tiazidnih diuretikih in digoksinu.

Interakcije zdravila - zdravilne rastline

Mnoge zdravilne rastline v pripravkih namenjenih samozdravljenju, stopajo v interakcije z zdravili. To je še precej neraziskano področje.

Šentjanževka je zdravilna rastlina, ki se pogosto uporablja v ljudski medicini, ima pa zelo resne interakcije z mnogimi zdravili.

- Ob sočasni uporabi šentjanževke bi bilo potrebno znižati odmerek digoksina do 25 %. Previdnost ob sočasni uporabi s teofilinom in varfarinom.
- Šentjanževke naj ne uporabljajo bolniki, ki jemljejo zdravila, ki delujejo na nevrottransmiterje, kot npr. triciklične antidepresive, inhibitorje monoaminoksidaz.
- Tudi kombinacije z zdravili za lajšanje prehladnih obolenj, ki vsebujejo psevdoefedrin in efedrin, se v kombinaciji s šentjanževko odsvetujejo.

4 Neskladnost uporabe zdravil z navodili - vzroki

Napačna uporaba zdravil pri starejših je posledica pomanjkanja razumljivih informacij in natančnih navodil (8, 9). Posledica je:

- predoziranje, ko bolnik samoiniciativno povečuje doze ali pa zdravnik ne upošteva fizioloških značilnosti starostnika,
- bolnik se sam odloča, katero zdravilo ja zanj primerno,
- opustitev zdravljenja zaradi boljšega počutja,
- podvajanje terapije, ko ima bolnik doma več enakih zdravil oz. zdravil iz iste farmakološke skupine, predpisanih v različnih obdobjih,
- navodilo »po potrebi« je za veliko oseb nerazumljivo,
- bolniki si med seboj izmenjujejo in posojajo zdravila,
- uporaba zdravil s pretečenim rokom uporabe,
- bolnik pogosto »naroči recepte« in dobi zdravila, brez da bi ga zdravnik pregledal,
- možno je tudi napačno predpisano zdravilo,

Starostnik lahko nepravilno uporabi zdravila zaradi:

- okvare vida in sluha,
- pešanja spomina,
- demence,
- slabše komunikacije, ki vodi v napačno razumevanje in zmedo v režimu jemanja zdravil,
- vsebnikov za zdravila z varnostnimi zaporkami, ki pogosto otežujejo uporabo starostnikom.

Uporaba zdravil je tako neustrezna :

- presežena,
- napačna,
- okrnjena.

5 Ravnanje z zdravili za zagotavljanje kakovostnega zdravljenja

Patofiziološke spremembe in spremembe v vedenju pri starostniku ter nepravilna uporaba zdravil vplivajo na koncentracijo učinkovine v telesu. Tako pogosto terapevtski izidi pri starostniku niso ustrezni, posebno še takrat, ko uporablja več zdravil hkrati.

Zagotavljanje kakovostnega zdravljenja pomeni:

- kakovostna zdravila,
- učinkovito zdravljenje,
- pozitiven izid zdravljenja.

Napake se lahko pojavljajo na vseh ravneh. Najpogostejše so posledica **podvojenega ali pa izpuščenega odmerka**. Pomembno je tudi **pravilno ravnanje z zdravili**: ustrezno shranjevanje (sobna temperatura, hladilnik, vlaga..) in **pravilen način uporabe zdravila**, ki je odvisen od specifičnosti farmacevtske oblike.

Uporaba zdravil je proces, ki ga po McLeodu razdelimo na naslednje stopnje (9):

- načrtovanje, dovoljenje za promet in proizvodnja zdravil
- distribucija zdravil
- ugotovitev bolnikovega problema
- seznanitev z bolnikovo zgodovino jemanja zdravil oz. bolnikovo uporabo zdravil
- izbira zdravil(a)
- predpisovanje zdravil(a)
- izdajanje zdravil(a)
- bolnikovo jemanje zdravil(a) oz. bolnikova uporaba zdravil
- poučevanje in svetovanje bolniku
- spremljanje zdravljenja z zdravilom ali zdravili pri posameznem bolniku
- pregled porabe in uporabe zdravil
- stalno strokovno izobraževanje in usposabljanje

Vloga farmacevta ni enaka pri vseh točkah procesa in se razlikuje pri uporabi zdravil, ki se izdajajo na recept in zdravil, ki se izdajajo brez recepta.

Če se omejimo na točke, ki se v glavnem dotikajo zdravil na recept in ravnanja z njimi, moramo reči par besed o izdajanju zdravil za oskrbovance, ker se razlikuje od običajnega ali pričakovanega izdajanja zdravil. Bolnik ali uporabnik dobi zdravilo v lekarni osebno, v primeru oskrbovanca pa je vmes posrednik. Zdravila dobi varovanec ob posteljo in jih ponavadi hrani v predalih po navodilu osebja, ki skrbi zanje.

V domovih za ostarele naj ne bi prihajalo do napak pri jemanju zdravil, saj imajo bolniki na voljo pomoč. Vendar vseh situacij ni možno predvideti. Ker domovi vzpodbujajo samostojnost svojih varovancev, je veliko takšnih, ki za zdravila in njihova pravilno jemanje skrbijo sami. Način dajanja zdravil se razlikuje glede na to, kako je oskrbovanec sposoben skrbeti zase.

Več je napak pri zdravljenju, ker je sodelovanje bolnikov – starostnikov – slabše. Starostnik, ki je poučen o svoji bolezni, terapiji in zdravilih, ki jih uporablja, jih v večji meri tudi pravilno uporablja (9). Tako namreč

občuti, da je od njegovega sodelovanja odvisen potek zdravljenja in tako prevzame del odgovornosti za uspešno zdravljenje nase.

Druga zgodba so nepokretni varovanci in varovanci, ki niso sposobni skrbeti zase. Tudi za te v lekarnah izdajamo zdravila na recepte. Skrb za zdravila prevzame zdravstveno osebje doma. Dajanje zdravil tem oskrbovancem se ne razlikuje od dajanja zdravil na bolnišničnih oddelkih. Klinični farmacevt bi tudi tu lahko doprinesel k boljšim terapijskim izidom (10). Vključitev farmacevta v multidisciplinarni tim, ki skrbi za starostnike bi nedvomno vplivala na kakovost in racionalnost obravnave starostnikov. Ob tem se poraja ideja smiselnosti uvajanja farmacevtske skrbi za starostnike. Saj farmacevtska skrb pomeni koordinirano delovanje vseh partnerjev pri zdravljenju (ne glede na to, ali govorimo o starostnikih, diabetesu, krvnem tlaku, astmi...).

Za učinkovito izvajanje FS za starostnike je potrebno:

- ustrezno izobraziti vse zdravstvene delavce, saj je obravnava starostnikov zelo specifična,
- za izvajanje FS v lekarnah je potrebno zagotoviti tudi zadostno število farmacevtov, ki bodo ustrezno dodatno izobraženi,
- potrebna je ustrezna informacijska podpora, ki predstavlja potreben vir informacij in povezavo med partnerji v skrbi za pacienta.

V domovih za ostarele nastajajo zaloge zdravil, prehranskih dopolnil in medicinskih pripomočkov. Kakovostno zdravilo je začetek uspešnega izida zdravljenja z zdravili. Zato bi bilo te zaloge smiselno urediti in obravnavati (v skladu z zakonom o opravljanju lekarniške dejavnosti) kot eno od oblik organiziranja lekarniške dejavnosti - to je priročna zaloga zdravil. S tem je zagotovljena kakovost zdravila, ki je tudi zakonsko določena. V sklop predpisov, ki zagotavljajo kakovost zdravil, sodi vodenje ustreznih evidenc, ustrezno shranjevanje zdravil in tudi postopki za ravnanje z zapadlimi zdravili.

6 Zaključek

Starostniki so zelo heterogena populacija, ki zaradi vsega naštetega zahteva individualno načrtovan program zdravljenja z zdravili, ki mora biti prilagojen vsakemu posamezniku glede na njegov zdravstveni status.

Zdravljenje starostnikov z zdravili je poseben izziv. Potreba po več zdravilih, številne bolezni in fiziološke spremembe povezane s staranjem stopajo v interakcije. Zato je potreben dober monitoring starostnikov - kako se odzivajo na spremenjeno terapijo. Najboljši način za zmanjšanje prevalece neželenih učinkov zdravil je omejitev predpisovanja na najbolj nujna zdravila, pojasnila, kako je potrebno zdravilo uporabiti in predpisati zdravilo za najkrajši možni čas. Doseganje cilja bo lažje in hitrejše ob vključitvi farmacevta v multidisciplinarni tim vključno s projektom farmacevtske skrbi za starostnike.

7 Literatura:

1. Pirc B. Uvod v socialno medicino, Medicinska fakulteta v Ljubljani, Ljubljana, 1980: 272-276.
2. Pentek M. Kaj vpliva na zdravo staranje-uvodne misli. Zdravo staranje, Gerontološko društvo Slovenije, Ljubljana, 1995: 7-14.

3. Belič M. Sociološki vidiki starejše življenjske dobe. Farmacevt svetuje starostnikom, Zavod za farmacijo, Ljubljana, 1990: 3-24.
4. Poredoš P. Zdravstveni problemi starostnikov, Zdravniški vestnik 2004; 73: 753 – 756.
5. Drinovec J. Družbeni in medicinski vidiki farmakoterapije v starosti, Zdravniški vestnik; 2004; 73: 757- 763.
6. IVZ spletna stran, www.ivz.si
7. Jamison JR. Healthcare for an aging population: meeting the challenge; eng 2007; Elsevier Churchill Livingstone; Edinburgh.
8. Frankič D. Pravila ravnanja z zdravili v domovih za starejše osebe z vidika farmacevta. Gerantološko društvo Slovenije, 2007: 3-5
9. Frankič D. Elementi izvajanja farmacevtske skrbi za starostnike. Psihogerijatrija. Lekarniška zbornica Slovenije, 2003.
10. Burns N. Pharmaceutical care - a model for elderly patients, Hospital Pharmacist, Vol. 10, June 2003.
11. Johnston CB. Drugs and the Elderly: Practical Considerations, UCSF Division of Geriatric Primary Care Lecture Series May 2001

Izkušnje in težave medicinskih sester pri dajanju zdravil v domovih za ostarele

Experiences and problems of medical nurses with administering medicine in homes for the elderly

Ljiljana Leskovic

Povzetek: Članek navaja in opozarja na prihajajoče probleme glede na napovedana demografska gibanja pri procesu staranja prebivalstva. Opozarja, da v bodoče lahko pričakujemo, da bosta zdravljenje, zdravstvena nega in oskrba v domovih zahtevnejša. Strokovni delavci opozarjamo, da bodo takšni pogoji v domovih za ostarele povzročili slabšo kvaliteto storitev in odliv usposobljenega kadra. Zaradi neustreznosti kadrovskega normativa ob veliki obremenjenosti pričakujemo tudi pri preskrbi z zdravili več možnih napak s strani osebja in slabše ravnanje z varovanci pri podajanju nujno potrebnih informacij ob dajanju zdravil. Nazadnje opozarja na legalizacijo priročnih zalog zdravil v domovih in možnostjo zaposlitve ustreznih profilov za preskrbo z zdravili.

Ključne besede: Domovi za ostarele, starostnik, medicinska sestra, zdravila.

Abstract: This article cites and warns about approaching problems regarding the predicted demographic movements with process of aging of the population. It warns that in the future we might expect more demanding medical treatment, medical care and nursing in homes for the elderly. Experts say that such conditions will cause a lower quality of services and a deficit of qualified staff in the homes of the elderly. Due to lack of suitable staff normative along with great overburdening we expect more errors from the side of the staff with supplying the medicine and a worse treatment of residents with handling necessary information along with distributing medicine. Lastly the article warns about legalization of handy supplies of medicine in the homes for the elderly and a possibility of employing suitable profiles for supplying the medicine.

Key words: Homes for the elderly, elderly, medical nurse, medicine.

1 Uvod

V času, ko se naša družba nezadržno stara in delež starih ljudi postaja vse večji, je domsko varstvo nujna oziroma potreba, ki jo narekuje sam proces staranja in podaljševanje povprečne življenjske dobe. Obstoječa mreža domov za starejše ljudi v Sloveniji ima skupno kapaciteto 16.839 mest. Podatki, ki so na razpolago o razlogih za sprejem v domsko varstvo so vsekakor pri večjem deležu ljudi vzrok zdravstvene narave. V zadnjem desetletju domovi oz. domsko varstvo pridobiva značaj negovalnih bolnišnic. Ko govorimo o načinu organizacije oz. delovanja domov za ostarele, je treba povedati, da je življenje in oskrba v domovih v veliki meri organizirana po vzoru geriatričnih bolnišnic. Primerjava med domom in bolnišnico je na mestu, kajti pri obeh gre za procese, ki so med seboj v marsičem podobni in se ne razlikujejo. Oskrba v domovih temelji predvsem na vzdrževanju kroničnih bolezni, v bolnišnici pa predvsem na zdravljenju v akutni fazi z diagnostiko. Seveda, v obeh institucijah naj bi starostnik bil deležen oskrbe, ki bi prispevala k izboljšanju njegovega zdravstvenega stanja ali vsaj počutja (1).

Slovenija ima na področju socialno - zdravstvenega varstva starih oseb dolgo tradicijo. Domsko varstvo je trenutno najbolj razširjena oblika organiziranega varstva starih ljudi. Slovenski domovi so na področju razvoja dosegli optimum, v obratnem sorazmerju pa je zdravstveno stanje varovancev.

2 Staranje - Starost

Staranje je naraven, dosmrten proces, ki prinaša biološke, psihološke in socialne spremembe.

Je proces in obdobje, ki zahteva več kot zdravljenje simptomov bolezni ali pomoč v izgubljanju avtonomnosti v življenjskih aktivnostih. Življenje v tretjem življenjskem obdobju se običajno razlikuje od življenja v obdobju polne zaposlitve. Človek živi bolj umirjeno, zmanjšajo se mu telesne obremenitve, spremeni se delo, ki ga opravlja. Z leti se zmanjša tudi telesna dejavnost. Pri starostnikih se pogosteje pojavljajo tudi različna obolenja. Med temeljne zdravstvene ukrepe, ki so v zadnjih desetletjih pomembno prispevali k podaljšanju življenjske dobe, sodijo:

izkoreninjenje nekaterih infekcijskih bolezni, iznajdba učinkovitih zdravil, ustanovitev intenzivnih enot za akutno bolne, uvajanje načel preventivne medicine ter izboljšanje delovnih pogojev. S staranjem se zvišujejo zlasti potrebe po zdravstvenih storitvah. Velika večina starejših oseb ima eno ali več kroničnih bolezni, poleg tega se pri starostnikih srečujemo s poslabšanjem funkcionalnega stanja, kar otežuje uspešno zdravljenje in rehabilitacijo akutnih bolezni. V starosti se bolezni pogosto pojavljajo v neznatni obliki, zato jih je težje prepoznati. Zdravljenje starostnikov je običajno dolgotrajnejše, potrebne so pogoste hospitalizacije (2).

Potrebe starejših, ki zbolijo za več kroničnimi boleznimi hkrati, niso vselej ustrezno zadovoljene, saj je zdravstveni sistem še vedno usmerjen v zdravljenje akutnih bolezni. Starejši imajo pogosto poleg zapletenih zdravstvenih problemov kronične in multiple etiologije, še probleme psihosocialne in duhovne narave (3).

Pri zdravstveni obravnavi starostnikov ne sme biti naš cilj zgolj podaljševanje življenja, temveč kakovostno preživljanje starosti. Potrebno je poudariti, da staranje in bolezen nista sinonima. Starajoče se telo dosega skorajda vse funkcije v primerjavi z mladostjo, vendar počasneje, z več motivacije in nekoliko manj natančno.

3 Zdravstveno stanje varovancev v domovih za ostarele

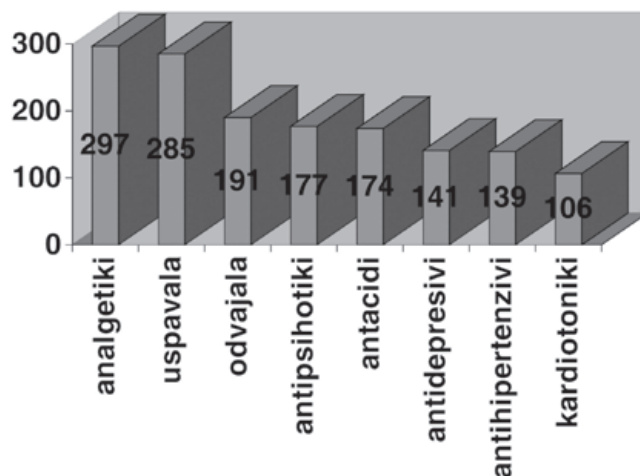
V literaturi najdemo opredelitev s strani gerontologov, da je 75 leto starosti meja za nastanek geriatričnih težav. V slovenskih domovih je povprečna starost varovancev 83 let. Zato je 80% vključenih v domsko varstvo, ki jih obremenjuje dve ali več kroničnih bolezni. Starostniki v domovih, zaradi lajšanja bolečin in vzdrževanja vseh nastalih posledic kroničnih obolenj, potrebujejo več zdravil, specialističnih pregledov, medicinsko terapevtskih intervencij in zdravstvene nege. Vse to govori o drugačnem pristopu oskrbe starih ljudi v primerjavi z mlajšo populacijo.

Najpogostejše kronične bolezni so: artritis, hipertenzija, slušne okvare, srčne bolezni, ortopedske okvare, vidne okvare, diabetes. Le malo je namreč bolezni, ki bi se pojavljale samo v starosti. V starosti se poveča nivo LDL in celotnega holesterola. Starostniki imajo pogostejše zvišan krvni tlak, zlasti sistolni, ki je neodvisen dejavnik tveganja za srčno-žilne zaplete. Zaradi kopičenja dejavnikov tveganja se s starostjo povečuje pogostnost pojavljanja koronarne srčne bolezni, srčnega popuščanja, periferne in možganske aterosklerotične bolezni. Kronične bolezni pa so najpogostejši vzrok za umrljivost starostnikov.

4 Preskrba z zdravili v domovih

V Sloveniji je predpisan Zakon o zdravilih in medicinskih pripomočkih, ki ureja področje uporabe zdravil in ureja varnost, učinkovitost in kakovost zdravil z vidika dovoljenja za prodajo. Veliko manj pa o postopkih zdravljenja z zdravili oz. dajanja zdravil varovancu v domu ali na bolnikovem domu (4).

Preskrba z zdravili za zdravljenje varovancev v domovih za starejše poteka v glavnem na en način in sicer s predpisovanjem zdravil na recept. Vsak dom za ostarele ima v svoji bližini lekarno, ki ga oskrbuje



Graf št. 1: Največ predpisanih zdravil po skupinah
Vir: Letno poročilo Doma upokoјencev center

z zdravili. Naročanje in preskrba z zdravili sta urejeni z recepti, ki jih je predhodno predpisal domski zdravnik.

Zdravnik za predpisovanje receptov v ambulanti doma, porabi eno četrtno delovnega časa, medicinska sestra za računalniško obdelavo, naročanje, prevzem in shranjevanje skoraj 80% delovnega časa. Zaradi obremenjenosti ambulant v domovih, zaradi potrebe po dolgotrajnejši obravnavi starostnika bo v bodoče potrebno razmisliti o preskrbi zdravil na naročilnico (5).

Predhodno je treba urediti depo zdravil v domovih, ki ga opredeljuje Zakon o lekarniški dejavnosti v 24. členu. Lekarne za organizacijo priročne zaloge zdravil v domu potrebujejo dovoljenje, ki ga izda občinski upravni organ, pristojen za zdravstvo, na podlagi mnenja Lekarniške zbornice Slovenije.

V letu 2007 smo v ambulanti Doma upokoјencev center, Tabor – Poljane predpisali 9.728 receptov, od tega je bilo največ predpisanih analgetikov, sledijo uspavala, odvajala, antipsihotiki, antacidi, antidepresivi, antihipertenzivi, kardiotoniki.

Za vsakega stanovalca imamo računalniški izpis zdravil, ki jih prejema. Primeri so prikazani v tabelah 1, 2, 3 in 4 na naslednjih straneh.

V prihodnje pričakujemo, da bosta zdravljenje, zdravstvena nega in oskrba v domovih zahtevnejša. Obremenjenost zdravstvenega kadra zaradi neustreznega kadrovskega normativa bi z legalizacijo priročne lekarne v domovih za ostarele pridobile možnost zaposlovanja ustreznih profilov za področje preskrbe zdravil (inž. farmacije, farmacevtske tehnika).

5 Ravnanje z zdravili

Kljub določeni zakonski neurejenosti se zaposleni v zdravstveni negi zavedamo, da varna in natančna priprava ter dajanje zdravil, sta eni od najbolj pomembnih aktivnosti medicinske sestre. Poznati mora delovanje, stranske učinke in način dajanja zdravil, spremljati odziv varovanca na zdravilo in mu pomagati pri jemanju zdravil.

6 Sistem dajanja zdravil

Priprava in dajanje zdravil zahteva od medicinske sestre natančnost, saj mora biti med pripravo zdravil zbrana, pri dajanju pa upošteva 6 pravil, in sicer mora dati:

1. predpisano zdravilo,
2. predpisani pravilni odmerki,
3. pravemu bolniku,

4. na predpisan način,
5. ob pravem času,
6. dokumentiranje.

Seveda so napisane in določene smernice, katere medicinska sestra mora upoštevati pri ravnanju z zdravili. Velikokrat prav zaradi podhranjenosti kadrovskega normativa v domovih za starejše prihaja do napak pri pripravi in delitvi terapije.

Tabela št. 1: Zdravila za izbranega stanovalca

Dom upokojencev Center, Tabor 10, 1000 Ljubljana

Zdravila za izbranega stanovalca – trenutno

Stanovalec: AA / Rojen:**** / Reg.št. :**** / Številka sobe: ****

zap. št.	š. zdravila	ime zdravila	doza	uporaba od	do	način	dr.
1	OO253	LANITOP 50X 0,1MG	1 TBL/D	17.2.2003		ZT	****
2	OO924	RYTMONORM 100 TBL	2X1TBL	5.3.2003		ZT	****
3	OO701	ULTOP CPS 14X20MG	1CPS/D	29.3.2003		ZT	****
4	OO752	BERODUAL SPREJ	4X2 VPIHA	8.4.2004		ZT	****
5	OO948	LEKADOL TBL	2TBL DO 3XD	15.7.2004		ZT	****
6	1OO7O	ANDOL 100MG	1/2TBL/D	7.10.2004		ZT	****
7	1O155	FLIXOTIDE ROTADISK 25O	2X1VPIH	1.6.2005		ZT	****
8	1O274	SPIRIVA PRAŠEK ZA INH.	1XD	11.4.2006		ZT	****
9	1O573	BERODUAL SOL. ZA INH.	2XD	20.11.2007		ZT	****
10	OO255	LASIX 10X40MG	1TBL/D	13.4.2008		ZT	****
11	OO348	OLIVIN 20X10MG	2X1TBL			ZT	****

TRŠEK, DNE:16.4.2008, Vir: Računalniški izpisek terapije

Tabela št. 2: Zdravila za izbranega stanovalca

Dom upokojencev Center, Tabor 10, 1000 Ljubljana

Zdravila za izbranega stanovalca – trenutno

Stanovalec: BB / Rojen:**** / Reg.št. :**** / Številka sobe: ****

zap. št.	š. zdravila	ime zdravila	doza	uporaba od	do	način	dr.
1	OO347	OLIVIN 20X20MG	2X1 TBL	7.3.2008		ZT	****
2	OO537	BLOXAN TBL 30X100MG	2X1/2TBL	7.3.2008		ZT	****
3	OOO42	ASPIRIN 20X0,1G	1 TBL./D	7.3.2008		ZT	****
4	OO991	NITRO-DUR OBLIŽ 0,2MG/URO	ČEZ DAN	7.3.2008		ZT	****
5	1O225	ROCALTROL 0,25 CPS.	2X1CPS	7.3.3904		ZT	****
6	OO884	GLUCOBAY 100 TBL	1/2TBL/D	7.3.2008		ZT	****
7	1OO63	SINVACOR 20MG TBL.	1TBL/ZVEČER	7.3.2008		ZT	****
8	1O5O5	TANYZ TBL.	1TBL/D	7.3.2008		ZT	****
9	OO833	PROSTIDE TBL.	1TBL/D	7.3.2008		ZT	****
10	OO962	ELOCOM UNG	PO POTREBI	7.3.2008		ZT	****
11	OO255	LASIX TBL. 10X40MG	2TBL/D	7.3.2008		ZT	****
12	OO752	BERODUAL SPREJ	PO POTREBI	7.3.2008		ZT	****
13	1OO15	ELAST. POVOJ	NA GOLENI	7.3.2008		ZT	****

TRŠEK, DNE:16.4.2008, Vir: Računalniški izpisek terapije

Izkušnje in težave medicinskih sester pri dajanju zdravil v domovih za ostarele

Tabela št. 3: Zdravila za izbranega stanovalca

Dom upokojencev Center, Tabor 10, 1000 Ljubljana

Zdravila za izbranega stanovalca – trenutno

Stanovalec: CC / Rojen:**** / Reg.št. :**** / Številka sobe: ****

zap. št.	š. zdravila	ime zdravila	doza	uporaba od	do	način	dr.
1	OO042	ASPIRIN 20X0,1G	1 TBL./D	14.3.2003		ZT	****
2	OO930	TRAMAL R TBL. 100MG	2X1TBL	26.8.2003		ZT	****
3	OO810	PROREKTAL S SIRUP	1-2 ŽL./D	9.12.2003		ZT	****
4	1O280	LACIPIL TBL. 4MG-14 TBL.	2X1TBL	18.5.2004		ZT	****
5	1O169	SERETIDE DISCUS 50/250	2X1 VPIH	8.9.2004		ZT	****
6	OO752	BERODUAL SPREJ	PO POTREBI	7.3.2008		ZT	****
7	OO954	NITROLINGUAL SPRAY	2 VPIHA P.P.	28.4.2006		ZT	****
8	1O404	NORIPREL FORTE TBL.	2X1 TBL	2.11.2006		ZT	****
9	1O283	EBIXA	2X10MG	12.12.2006		ZT	****
10	OO914	SANVAL TBL. 10MG	10-20MG/ZV	14.11.2007		ZT	****
11	1O581	REMINYL R TBL. 8MG	1TBL/D	19.3.2008		ZT	****
12	1O117	RISPERDAL SOL. 1MG/ML	0,5ML/PP	21.3.2008		ZT	****
13	OO850	AURORIX TBL 30X150MG	3X1 TBL	2.4.2008		ZT	****
14	OO278	LORAM TBL 20X2,5MG	1/2-0-1 TBL	2.4.2008		ZT	****

TRŠEK, DNE:16.4.2008, Vir: Računalniški izpisek terapije

Tabela št. 4: Zdravila za izbranega stanovalca

Dom upokojencev Center, Tabor 10, 1000 Ljubljana

Zdravila za izbranega stanovalca – trenutno

Stanovalec: DD / Rojen:**** / Reg.št. :**** / Številka sobe: ****

zap. št.	š. zdravila	ime zdravila	doza	uporaba od	do	način	dr.
1	OO954	NITROLINGUAL SPRAY	PO POTREBI	1.3.2007		ZT	****
2	OO701	ULTOP CPS 14X20MG	1TBL/D	1.6.2007		ZT	****
3	OO914	SANVAL TBL. 10MG	2TBL/ZV	13.9.2007		ZT	****
4	1O100	CONCOR TBL. 5MG	1TVL/D	19.3.2008		ZT	****
5	1O339	BECUNIS DRG. 45DRG.	1DRG/ZV	19.3.2008		ZT	****
6	1O424	EFFECTIN ER CPS. 150MG	1CPS/D	2.4.2008		ZT	****
7	1O204	ASENTRA 50 MG	2X50MG	2.4.2008		ZT	****
8	1O217	SEVREDOL TBL. 10MG	PP DO 6XD	9.4.2008		ZT	****
9	1O615	EPUFEN OBLIŽ 25MG	NA TRI DNI	9.4.2008		ZT	****
10	OO922	ACTRAPID 100IE 5X3ML	PO FORMULI	9.4.2008		ZT	****
11	OO749	KLISTIR	2XTEDENSKO	11.4.2008		ZT	****
12	OO255	LASIX TBL. 10X40MG	1/2TBL/D	11.4.2008		ZT	****
13	1O564	REGLAN AMP.	1AMP/PP	11.4.2008		ZT	****
14	1O102	FRAGMIN AMP. 2500 I.E.	1XD.S.C.	11.4.2008		ZT	****
15	1O500	HUMALOG MIX 25(100IE/ML)	46E/ZJ+36E/ZV	11.4.2008		ZT	****
16	1OO53	KISIK	SA02 POD85%	11.4.2008		ZT	****

TRŠEK, DNE:16.4.2008, Vir: Računalniški izpisek terapije

7 Smernice za pripravo zdravil

1. Skrbno pregledamo vsa zdravnikova naročila glede zdravil. Nepravilno in nečitljivo napisana zdravila morajo biti ponovno in čitljivo napisana.
2. Vzemimo si čas za pravilen izračun odmerka zdravila. Uporabljamo predpisane standarde za pripravo tekočin.
3. Pri pripravi in ravnanju z zdravilom uporabljamo aseptično tehniko (tablete ne smemo prijeti z roko, ampak z žličko, pinceto ali pa jih direktno presujemo v škatle oz. kozarce).
4. Spoštujemo varovančevo pravico, da zdravilo odkloni.
5. Spoštujemo varovančevo pravico, da se seznani o zdravilu (ime zdravil, ki nam ga pripravi druga farmacevtska družba, medicinska sestra).
6. Dajemo samo tisto zdravilo, ki smo ga osebno pripravili.
7. Izognimo se napakam: ne uporabljamo zdravil brez napisa, zdravila z spremenjeno barvo izločimo iz uporabe in se posvetujemo z farmaceutom, vedno preverimo rok trajanja.
8. Posvetujemo se z zdravnikom, kadar je odmerek nerealen ali pa se je spremenilo varovančevo zdravstveno stanje.
9. Zdravilo moramo dati v 30 minutah, kadar je naročeno na ure, da zagotovimo terapevtsko raven zdravila v krvi.
10. Insulin dajemo v predpisanem času pred obrokom.
11. Zagotavljati moramo potreben nadzor in merjenje vitalnih funkcij pred dajanjem nekaterih zdravil (merjenje krvnega tlaka pred aplikacijo antihipertenziva).
12. Po aplikaciji zdravila, varovanja ves čas spremljamo zaradi morebitnih stranskih učinkov.
13. Kadar pride do napake takoj obvestimo zdravnika, mogoče so potrebni nujni ukrepi (6).

8 Standard: aplikacija zdravil

- a) Umijemo in razkužimo si roke.
- b) Pripravimo voziček za zdravila in list terapije.
- c) Odklenemo omare, predale (zdravila so shranjena v posebnem prostoru v omarah, ki so pod ključem).
- č) Pripravimo zdravila za enega varovanca in gledamo list terapije.
- d) Jemljemo posamezno zdravilo in ga primerjamo s predpisanim zdravilom. Prvo preverjanje zdravila. Kontrola uporabnosti zdravila.
- e) Izračunamo odmerek zdravila (dvakrat). Preden začnemo posamezno zdravilo pripravljati, ga še enkrat primerjamo s predpisanim zdravilom (drugo preverjanje zdravila).
- f) Priprava tablet ali kapsul: iz stekleničke pripravimo kapsule ali tablete tako, da stresemo želeno število kapsul ali tablet na pokrov stekleničke, lahko jih jemljemo s pinceto ali žličko, ali jih stresemo v kozarček. Zdravil ne smemo jemati s prsti. Če moramo tableto prelomiti, si nataknemo rokavico in tableto prelomimo po zarezi. Tablete, ki nimajo zareza ne smemo lomiti. Zdravila, ki je padlo na tla zavržemo.
- g) Tablete in kapsule damo v varovančev kozarček, posebno posodico za zdravil ali pa ostanejo v originalni steklenički, če je zdravilo samo za varovanca. Ovitek nikoli ne zavržemo, ker vzdržujejo čistočo in istovetnost zdravila.

- h) Zdravila dajemo varovancu naenkrat, razen zdravil, pri katerih moramo prej zmeriti življenjske funkcije (važno je, da vemo da se zdravilo lažje izloča, če so vitalne funkcije normalne).
- i) Če bolnik ima težave pri požiranju, mu tablete zdrobimo s tolkalom v posebni posodi (možnarju) v moderni posodi (drobilcu) ali raztopimo v manjši količini tekočine.
- j) Pri pripravi narkotika najprej preštejemo narkotike in primerjamo zalogo z evidenco.
- k) Preprečimo zlorabo narkotikov. Vsako tableto narkotika je treba vpisati v knjigo (tudi če pade na tla).
- l) Primerjamo pripravljena zdravila s predpisanimi zdravili v varovančevo dokumentacijo »list terapije« preden vrnemo stekleničko z zdravilom v omaro (tretje preverjanje zdravila).

9 Sklep

V domovih za ostarele so razlogi za sprejem največkrat zahtevna zdravstvena problematika posameznika; ko diagnostiko, zdravljenje in zdravstveno nego ni mogoče izvajati v domačem okolju, ne sodi pa v bolnišnico. Gre za starejše osebe, ki imajo več kroničnih bolezni in večinoma potrebujejo stalen nadzor s strani zdravstvenega osebja. Največji problem vidimo pri zdravljenju starostnika, pri katerem so nastopile psihične spremembe, ki onemogočajo redno in pravilno jemanje zdravil. Toliko bolj je za kakovostno in varno jemanje zdravil pri starostniku skoraj vedno potrebna pomoč medicinske sestre.

10 Literatura

1. Leskovic L. Se je skrb za starejše prilagodila demografskim spremembam. DMSBZT-Zbornik 2007; 127- 128.
2. Poredoš P. Racionalno predpisovanje in uporaba zdravil v domovih za starejše občane. Gerontološko društvo Slovenije- Zbornik 2005; 72.
3. Lunder U. Več razlogov za razmislek o nepripravljenosti slovenske družbe na staranje populacije. Gerontološko društvo Slovenije- Zbornik 2007; 3-5.
4. Frankič D. Pravila ravnanja z zdravili v domovih za starejše osebe z vidika farmacevta. Gerontološko društvo Slovenije – Zbornik 2005; 96-97.
5. Leskovic L. Priročna zaloga zdravil v domovih. ZZNZMSB – Zbornik št. 17, 2005.
6. Železnik D. Standardi aktivnosti zdravstvene nege. Univerza v Mariboru, Visoka zdravstvena šola, 2002; 356-358.

11 Viri:

1. Letno poročilo Doma upokoencev Center, Tabor –Poljane. 2007.
2. Računalniški izpisek terapije za posameznega stanovanca. 2008.

Navodila avtorjem

Strokovne članke in **druge prispevke** objavljamo v slovenskem, po dogovoru z uredništvom pa tudi v angleškem jeziku. Vsi poslani rokopisi morajo biti jezikovno in slogovno neoporečni. Uporabljena terminologija mora biti ustrezna, s poslušom za uveljavljanje ustreznih strokovnih izrazov v slovenskem jeziku. Navajanje zaščitene imen zdravil in drugih izdelkov ali imen proizvajalcev je nedopustno. Dovoljeno je le v poglavju Materiali in metode, izjemoma pa še v primeru, če se objavi popoln seznam vseh na tržišču dostopnih izdelkov.

Strokovni članki so recenzirani, kar pomeni, da bodo avtorji oddali najmanj dve verziji besedila:

- prvo verzijo, ki jo uredništvo pošlje najmanj dvema recenzentoma v strokovno oceno in
- končno verzijo.

Med postopkom ugotavljanja primernosti prispevka za objavo v Farmacevtskem vestniku je zagotovljena tajnost.

Prva verzija

Predstavljajo jo:

- trije, na papir natisnjeni izvodi prispevka, na katerih avtorji niso imenovani, slike in preglednice pa so vključene v besedilo, ter
- prispevek v elektronski obliki.

Avtorji strokovnih člankov priložijo lastnoročno podpisan spremni dopis z naslednjimi podatki:

- naslov prispevka,
- imena in priimki avtorjev z vsemi nazivi,
- imena in naslovi institucij, v katerih so zaposleni,
- telefonska številca in elektronski naslov kontaktne osebe ter
- izjavo, da prispevek še ni bil objavljen ali poslan v objavo v drugo revijo, ter da se z vsebino strinjajo vsi soavtorji.

V primeru ponatisa slik ali drugih elementov v prispevku mora avtor priložiti dovoljenje založbe, ki ima avtorske pravice. Rokopisi strokovnih člankov lahko obsegajo največ **20.000** znakov, vključno s presledki, obseg prispevkov za rubriko zanimivosti iz stroke in iz društvenega življenja je lahko največ **6.000** znakov (vključno s presledki). Prispevki za rubriko osebne vesti ne smejo presegati **3.000** znakov (vključno s presledki). Prispevke o osebnih vesteh objavlja uredništvo ob jubilejih, smrti ali za posebne dosežke v aktualnem obdobju. Uredništvo si pridržuje pravico, da po strokovni presoji objavi tudi daljše prispevke.

Vsebine

naj bo sistematično strukturno urejena in **razdeljena na poglavja**. Izvirni raziskovalni članki naj imajo najmanj naslednja poglavja:

- Uvod,
- Materiali in metode,
- Rezultati in razprava,
- Povzetek v slovenskem in angleškem jeziku (vsak po največ 150 besed) in največ 5 ključnih besed v slovenskem in angleškem jeziku
- poglavje Sklep
- poglavje Literatura
- Kazalo vsebine, takoj za povzetkom in ključnimi besedami.

Besedilo

(Times New Roman 12, razmik vrstice 1,5) naj bo obojestransko poravnano.

Slike in preglednice

morajo biti opremljene s pripadajočim besedilom v slovenskem in angleškem jeziku.

Vsako trditev

je potrebno potrditi z **literaturnim virom**, zaporedno številko literaturnega vira pa navesti na koncu trditve, v oklepaju pred piko. Če je referenc več, so številke ločene z vejicami in presledki, npr. (1, 3, 8). Na koncu prispevka naj bo navedenih največ 30 literaturnih virov, po vrstnem redu, kot se pojavljajo v besedilu.

Primer navajanja literature:

1. Obreza A. Vanadij v živem organizmu in farmaciji. Farm Vestn 2003; 54: 713–718.
2. Danesh A, Chen X, Davies MC et al. The discrimination of drug polymorphic forms from single crystals using atomic force microscopy.
3. Pharm Res 2000; 17 (7): 887–890.
4. Doekler E. Cellulose derivatives. In: Peppas NA, Langer RS. Advances in polymer science 107; Biopolymers I. Springer-Verlag, 1993: 200–262.

Končna verzija

Avtor strokovnega članka prejme po opravljenem recenzijem postopku najmanj dve strokovni oceni in navodila glede sprejetja v objavo in potrebnih popravkov. Uredništvo pričakuje, da bo avtor pripombe recenzentov in uredništva upošteval in **najkasneje dva tedna po prejetju recenzij** poslal popravljen prispevek v elektronski obliki ter eno natisnjeno verzijo besedila na naslov glavne urednice.

Slike

morajo biti shranjene v ustreznem slikovnem formatu (zaželeno v jpg, bmp), tudi v natisnjeni verziji je potrebno slikovni material priložiti ločeno od besedila, oštevilčeno in označeno s pripadajočimi podnapisi. Fotografije morajo biti posnete z visoko ločljivostjo, najmanj 250 do 300 dpi, v enakih velikostih, kot jih avtor želi objaviti oz. prilagojene obliki revije.

Naslov prispevka

(v slovenskem in angleškem jeziku) in **naslovi** poglavij in podpoglavij naj bodo napisani krepko, vendar z malimi črkami (kakor v stavku).

V končni verziji morajo biti pod naslovom prispevka v slovenskem in angleškem jeziku napisana **polna imena vseh avtorjev** brez nazivov. Imena in priimke vseh avtorjev z nazivi, skupaj z imeni in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni, je potrebno navesti ločeno na prvi strani. Elektronska in natisnjena verzija morata biti identični.

Pošiljanje strokovnih prispevkov

Prispevke v pisni in elektronski obliki avtorji **pošljejo na naslov:**

dr. Andrijana Tivadar, mag. farm.
glavna urednica Farmacevtskega vestnika
Tacenska 133 A, 1000 Ljubljana
e-pošta: andrijana.tivadar@siol.net

Korekture

Krtačne odtise prispevka je avtor dolžan natančno pregledati in označiti nujne popravke (tiskarske škrate), s katerimi ne sme posegati v vsebino prispevka. Korekture pošlje avtor v treh delovnih dneh na zgoraj navedi naslov.

Prvi avtor prejme tri izvode Farmacevtskega vestnika brezplačno. Članki so objavljeni tudi na spletni strani: www.sfd.si v pdf obliki.



SALUS

SALUS, Ljubljana, d.d., Mašera-Spasičeva ul. 10, 1000 LJUBLJANA, tel. 01 58 99 100, faks: 01 56 81 022



FARMACEVTIKA - DENTAL

Oskrbojemo
lekarne,
bolnišnice,
zdravstvene
domove in
veterinarske
ustanove
po Sloveniji
z zdravili,
zdravstvenim
materialom
in dentalnimi
izdelki



FARMADENT

FARMADENT d.o.o.
Minařikova ulica 6, 2000 Maribor
Telefon: +386 2 450 28 11
Fax: +386 2 462 20 52
E-mail: info@farmadent.si



Pot do zdravja

Naš cilj so zdravi in srečni ljudje. Smo veletrgovska družba za prodajo zdravil z najširšo ponudbo izdelkov za humano in veterinarsko medicino v Sloveniji. Odlikujejo nas hitrost, varnost in zanesljivost. Svoje delo opravljamo srčno in predano. Prav zaradi tega nam zaupajo številne lekarnice in bolnišnice ter druge zdravstvene in veterinarske ustanove.

Zavedamo se, da nam prihodnost ponuja nešteto izzivov. Premagamo jih lahko z nenehnim izpopolnjevanjem. S kakovostnimi storitvami in s široko izbiro zdravil ter drugih izdelkov bomo zaupanje svojih kupcev opravičevali tudi v prihodnjem!

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si



Novost v **zdravljenju** z mesalazinom



Salofalk®



500mg in 1000mg

Edini pripravek mesalazina
v obliki gastrorezistentnih
zrnc s podaljšanim
sproščanjem



DR. FALK PHARMA GmbH



Leinenweberstr. 5
Postfach 6529
79041 Freiburg
Germany

www.dr-falk-pharma.com

Dr. Falk Pharma GmbH
Podružnica Ljubljana
Mašera-Spasičeva ulica 10
1000 Ljubljana
Slovenija



Bilobil. In nič vam ne uide iz glave!



Bilobil in Bilobil Forte.
Razvili strokovnjaki iz Krke.

Za boljši spomin in večjo moč koncentracije.

Redno jemanje Bilobila izboljšuje prekrvitev.

Vaši možgani bodo boljše oskrbljeni s kisikom in energijo.

Za trajnejši učinek priporočamo vsaj trimesečno zdravljenje.

www.krka.si



*Naša inovativnost in znanje
za učinkovite in varne
izdelke vrhunske kakovosti.*

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

O tveganju in neželenih učinkih se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.