

# USTREZNO ODMERJANJE INHIBITORJEV ACETILHOLINESTERAZE PRI ZDRAVLJENJU ALZHEIMERJEVE BOLEZNI

*Aleš Kogoj\**

## UVOD

Prvi inhibitor acetilholinesteraze (I-AChE), ki je že več desetletij v klinični uporabi, je galantamin. Sprva je bil registriran le za zdravljenje miastenije gravis, nato pa za zdravljenje blage do zmerno hude Alzheimerjeve bolezni (AB). Prvi I-AChE registriran za zdravljenje AB v 90. letih prejšnjega stoletja, je bil takrin (tetra-hidro-akridin). Že pri takrinu je bilo opazno, da je njegov klinični učinek odvisen od uporabljenega odmerka. Žal so se z večanjem odmerka takrina pogosteje izrazili tudi neželeni učinki. Zlasti hepatotoksičnost (1) je pomembno omejevala uporabo takrina v klinični praksi.

## ODVISNOST TERAPEVTSKEGA ODZIVA OD ODMERKA I-ACHE

Za vse I-AChE velja, da je terapevtski odziv odvisen od odmerka in je zato treba težiti k največjim priporočenim odmerkom. Na to kažejo tudi zaključki 12 tedenske raziskave, v katero je bilo vključenih 222 slovenskih bolnikov z blago do zmerno hudo AB, ki so prejeli galantamin. Po pričakovanjih je bilo v skupini, ki je dnevno prejela odmerek 16 mg ali več, opazno večje izboljšanje vrednosti Kratkega preizkusa spoznavnih sposobnosti (KPSS) v primerjavi s skupino, ki je prejela manj kot 16 mg galantamina dnevno. Ocenjeni terapevtski učinek narašča do približno 70 % inhibicije AChE, nato pa se ustali, oziroma pričinja upadati. Tako imenovani obrnjeni U-profil so dokazali v predkliničnih študijah. Klinične študije z visokimi odmerki I-AChE niso izvedljive zaradi pogostih neželenih učinkov. Obrnjeni U-profil terapevtskega učinka je posledica dejstva, da nizke koncentracije acetilholina v možganih selektivno stimulirajo samo postsinaptične  $M_1$  receptorje, medtem ko visoke koncentracije acetilholina lahko aktivirajo tudi presinaptične  $M_2$  receptorje, kar posledično zmanjša sproščanja acetilholina (2). Verjetnost za neželene učinke narašča eksponentialno z naraščanjem deleža inhibicije AChE. Najboljše klinične učinke tako dosežemo pri 40 -70 % inhibiciji Ache (3).

## Učinkovit terapevtski odmerek I-Ache

Odmerka donepezila, ki sta se izkazala za učinkovita v kliničnih študijah, sta 5 mg in 10 mg dnevno. V kliničnih študijah so pokazali, da maksimalno klinično učinkovitost galantamina dosežemo pri odmerkih od 16 do 24 mg dnevno, rivastigmina pa pri dnevnem odmerku od 6 do 12 mg.

---

\* Mag. Aleš Kogoj, dr.med., Enota za gerontopsihiatrijo, Psihiatrična klinika, Studenec 48, 1260 Ljubljana – Polje.

## Individualno prilagajanje terapevtskega odmerka I-AChE

V praksi velik del bolnikov ni deležen priporočenega odmerka I-AChE. Podatki omenjene slovenske raziskave tudi kažejo, da je po 12 tednih zdravljenja, ki že zadoščajo za uvedbo največjega možnega odmerka, prejelo 13 % ( $n = 29$ ) bolnikov subterapevtski odmerek galantamina tj. manjši od 16 mg dnevno (4). Razlogov za manjši odmerek, kot je terapevtski, je veliko. Med njimi so neželeni učinki, nesodelovanje bolnikov oziroma njihovih svojcev pri zdravljenju, omejene možnosti kontrolnih pregledov in drugi. V omenjeni raziskavi pa se je kot pomembno pokazalo tudi dejstvo, da je imela skupina, ki je prejela manjše odmerke galantamina, višje začetne vrednosti KPSS od skupine bolnikov, ki je prejela večje odmerke galantamina. To kaže na izrazito subjektivno predpisovanje galantamina, kar ni v skladu s priporočili. Čeprav nimamo podobnih podatkov za ostale I-AChE pa lahko s precejšnjo mero gotovosti trdimo, da klinična praksa ni bistveno drugačna.

V praksi je večkrat treba prilagajati odmerek I-AChE. Najpogostejšo omejitev največjim odmerkom I-AChE predstavljajo neželeni učinki. Pričakovani neželeni učinki so pri vseh I-AChE zelo podobni. Običajno so prehodni in zato večinoma ne zahtevajo prekinitve zdravljenja. Najpogostejši neželeni učinki so: slabost, bruhanje, diareja, vrtoglavica, astenija, utrujenost, vznemirjenost in mišični krči (5).

Previdnost pri predpisovanju I-AChE je potrebna pri aktivnih gastrointestinalnih boleznih, pri peptičnem ulkusu ali pri bolnikih, ki prejema nesteroidne antirevmatike, pri astmi in obstruktivni pljučni bolezni, pri sindromu bolnega sinusa oz. supraventrikularnega bloka, pri konvulzijah ter pri uporabi sukcinilholina. Kadar zaradi neželenih učinkov ne dosežemo priporočljivega terapevtskega odmerka, tudi ni možnosti zadovoljivega učinka. Zato je vredno poskusiti z nekoliko počasnejšim in stopenjskim dvigom odmerka (npr. nekaj dni z večjim večernim odmerkom). V kolikor tudi to ne zadošča, da se izognemo neželenim učinkom, pa je potrebno razmisliti o zamenjavi I-AChE. Ne glede na to, da imajo vsi I-AChE podobne neželene učinke, pa je v njihovem delovanju vendarle toliko razlik, da se takšni ne ponovijo nujno po zamenjavi I-AChE. Zamenjava I-AChE je smiselna, tudi kadar ni zadostnega učinka.

Povečanje odmerka I-AChE preko priporočene vrednosti zaradi obrnjenega U-profila terapevtskega učinka praviloma ni smiselno. Zaradi pogostih neželenih učinkov pa pogosto to niti ni mogoče. Izjemoma bi lahko nekoliko povečali odmerek I-AChE pri bolnikih z zelo veliko telesno težo. Tudi sicer je prilagajanje odmerka potrebno glede na telesno težo. Odmerek za 45 kilogramsko bolnico je vsekakor manjši kot za 70 kilogramskega bolnika. Nasprotno pa odmerek ni odvisen od stadija bolezni, zato težimo k največjim priporočenim odmerkom.

Na končni odmerek I-AChE lahko vpliva tudi presnovna pot. Donepezil se metabolizira preko encimskih sistemov CYP3A4 in CYP2D6. Pri kompenzirani jetrni cirozi je opazen 38 % porast največje koncentracije ( $C_{max}$ ) in 25 % porast razpolovnega časa ( $t_{1/2}$ ) donepezila. Pri bolnikih z ledvično odpovedjo ni bilo pomembnih sprememb metabolizma (6). Pri bolnikih z ledvično ali blago do zmerno jetrno okvaro lahko sledimo običajni shemi odmerjanja (7).

Tudi galantamin se metabolizira preko encimskih sistemov CYP3A4 in CYP2D6. Podobno kot pri donepezilu se pri bolnikih z zmerno jetrno odpovedjo povečata za 30 %  $C_{max}$  in  $t_{1/2}$ . Pri bolnikih s klirensom kreatinina  $> 9$  ml/min ni bilo pomembnih sprememb metabolizma (8). Pri blagi jetrni okvari ni potrebno prilagajati odmerkov. Pri zmerni okvari jeter so lahko plazemske koncentracije galantamina višje; zato odmerjanje začnemo s 4 mg enkrat dnevno, vsaj en teden ter nadaljujemo kot običajno s 2 x 4 mg dnevno en mesec do največ 2 x 8 mg dnevno. Pri hudi jetrni okvari je uporaba kontraindicirana. Pri bolnikih z očistkom kreatinina več kot 0,15 ml/s odmerkov ni treba prilagati, pri hujši okvari ledvic pa je uporaba kontraindicirana (7).

Močni zaviralci CYP2D6 (paroksetin, fluoksetin, fluvoksamin, kinidin) ali CYP3A4 (ketokonazol, itrokonazol, eritromicin) lahko povečajo biološko uporabnost galantamina ali donepezila do 40 %. Zato se pri bolnikih, ki istočasno jemljejo močne zaviralce lahko pokaže več neželenih učinkov, zlasti slabost in bruhanje.

Rivastigmin metabolizira holinesterazi (acetil- in butiril-holinesterazo). Ob hrani se zmanjša  $C_{max}$  za 30 %, prav toliko pa poraste površina pod krivuljo koncentracije (AUC) (9), zato je priporočljivo jemanje zdravila s hranjo. Pri bolnikih z ledvično ali blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri povečevanju odmerka moramo spremljati individualno prenosljivost rivastigmina (7).

## ZAKLJUČEK

Za optimalno izboljšanje spoznavnih sposobnosti pri bolnikih z demenco je nujna optimalno urejena terapija, kar vključuje tako zdravila za telesne bolezni, kot antidementive in zdravila za lajšanje vedenjskih in psihičnih sprememb. Izogibati se moramo kombinacijam z zdravili, ki delujejo antiholinergično (antiholinergiki, nekateri antipsihotiki in nekateri antidepresivi). Individualni režim odmerjanja I-AChE zagotavlja optimalni učinek z največjo verjetnostjo za izboljšanje spoznavnih sposobnosti in minimalno verjetnostjo za pojavnost neželenih učinkov.

## LITERATURA

1. Jones RW. Drug treatment in dementia. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2000: 37-116.
2. Imbimbo BP. Pharmacodynamic-tolerability relationships of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease, CNS Drugs 2001; 15(5): 375-390.
3. Jann MW, Shirley KL, Small GW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. Clin Pharmacokinet 2002; 41(10): 719-39.
4. Kogoj A, Denisliè MS, Ambrožič D, Hren R. The final dose of galantamine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease is in a naturalistic environment influenced by physicians' subjective evaluation of patients' status. Eur J Neurol 2005; 12(Suppl 2): 190-1.

5. Weinstock M. Selectivity of cholinesterase inhibition. Clinical implications for the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 1999; 12(4): 307-323.
6. Bryson HM, Benfield P. Donepezil. *Drugs & Aging* 1997; 10(3): 234-9.
7. Rebolj K. Psihiatrični vademekum. Begunje: Psihiatrična bolnišnica; 2002.
8. Scott LJ, Goa KL. Galantamine. *Drugs* 2000; 60(5): 1095-122.
9. Spencer CM, Noble S. Rivastigmine. *Drugs & Aging* 1998; 13(5): 391-411.