

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU - MEDICINSKI FAKULTET

HRVATSKO DRUŠTVO ZA ALZHEIMEROVU BOLEST
I PSIHIJATRIJU STARIJE ŽIVOTNE DOBI

poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja
I. kategorije

NUSPOJAVE PSIHOFAKTA

Voditelji tečaja

Prof. dr .sc. Ninoslav Mimica

Doc. dr. sc. Suzana Uzun

Doc. dr. sc. Oliver Kozumplik



Zagreb, 27. listopada 2017.

NUSPOJAVE ANTIDEMENTIVA

prof. dr. sc. Ninoslav Mimica^{1,2}, doc. dr. sc. Suzana Uzun^{2,3}, doc. dr. sc. Oliver Kozumplik^{2,3}

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,

²Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb

³Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera Osijek, Medicinski fakultet Osijek

UVOD

Kada govorimo o skupini antidementiva tj. o lijekovima koji se propisuju za liječenje demencije, poglavito Alzheimerove bolesti (AB), onda u stvari baratamo s malim brojem lijekova, jer je Američka uprava za hranu i lijekove (Food and Drug Administration / FDA) do sada odobrila samo pet supstanci. Četiri inhibitora acetilkolinesteraze i jednog antagonista glutamata - memantina. Antidementivi se dobro podnose i nepoželjni učinci su rijetki; osim hepatotoksičnosti takrina i gastrointestinalnih nuspojava donepezila, rivastigmina, galantamina i takrina koji proizlaze iz inhibicije acetilkolinesteraze. Mučnina, proljev, povraćanje i gubitak težine najčešće su nuspojave inhibitora acetilkolinesteraze. Značajne kolinergičke nuspojave mogu se pojaviti u bolesnika koji primaju veće doze, a često se odnose na brzinu inicijalne titracije lijekova. Memantin je prvi inhibitor ne-kolinesteraze indiciran za Alzheimerovu bolest. Nuspojave koje se mogu pojaviti tijekom liječenja memantinom su konstipacija, vrtoglavica, glavobolja i zbunjenost. Ovi učinci, ako se pojave, blagi su i prolazni. Šesti, najnoviji lijek, u stvari nije novi, nego predstavlja fiksnu kombinaciju postojećih supstanci (donepezila i memantina). Tri antidementiva spadaju u inhibitore acetilkolinesteraze (AChEI) i odobreni su za liječenje blage do umjerene AB, a jedan od njih i za liječenje svih triju faza AB. Memantin je odobren za liječenje umjerene do teške AB.

AChEI povećava razinu acetilkolina (ACh) u mozgu, ali također mogu povećati razinu ACh na periferiji, uzrokujući potencijalne nuspojave koje uključuju povećano lučenje želučane kiseline, povećanu bronhalnu sekreciju, vagusni učinak na srce koji može pogoršati bradiaritmiju i potencirajući učinak sukcinilkolina u anesteziji. Najčešće gastrointestinalne nuspojave povezane su s kolinergičkim mehanizmima uključuju mučninu, povraćanje, anoreksiju i proljev. Anoreksija i gubitak tjelesne težine mogu dugoročno predstavljati značajan klinički problem, koji treba pratiti, a doze lijekova moraju biti smanjene ili prekinute kako bi se procijenilo da li se apetit vraća.

Nuspojave se mogu izbjeći odnosno umanjiti sporim titriranjem lijeka i davanjem istih s hranom. Kada se pojave nuspojave, obično se spontano smanjuju nakon nekoliko dana ili se mogu ublažiti održavanjem tadašnje razine doze, izostavljanjem jedne ili više doza ili pak privremenim smanjenjem doze.

Iniciranje liječenja AChEI treba izbjegavati kod osoba s aktivnim peptičkim ulkusom, nestabilnom bradikardijom, akutnim plućnim bolestima ili kod kongestivnog zatajenja srca, a liječenje može biti doći u obzir kada su prethodno navedeni medicinski uvjeti stabilizirani.

TAKRIN

Takrin je reverzibilni AChEI koji je, kao prvi antidementiv, odobren 1992. godine, za blagu do umjerenu AB. Zbog periferne inhibicije acetilkolinesteraze i periferne inhibicije

butirilkolinesteraze takrin može uzrokovati gastrointestinalne nuspojave. Središnja inhibicija AChE može pridonijeti mučnini, povraćanju, gubitku tjelesne težine i poremećajima spavanja. Mučnina, proljev, povraćanje, gubitak apetita, povećana sekrecija želučane kiseline, dispepsija, gubitak težine, mijalgija, rinitis i osip spadaju u značajne nuspojave. Opasne nuspojave su toksičnost jetre i rijetki epileptički napadaji. Takrin se više ne koristi jer inducira porast transaminaze jetre što nije slučaj kod novijih AChEI. Mogućnost hepatotoksičnosti zahtijeva stalno praćenje testova funkcije jetre tijekom propisane uporabe. Transaminaze mogu biti povišene u roku od 6 do 12 tjedana i promijenjene unutar 6 tjedana od prestanka liječenja. Pacijenti mogu tolerirati takrin ako se ponovno uvede, ali se rijetko propisuje. U Hrvatskoj takrin nije registriran i zbog toga ga se u nas vrlo rijetko propisuje. Ako dođe do povišenja jetrene transaminaze, dozu treba održavati ili smanjiti. Ako se terapija takrinom prekine dulje od 4 tjedna, mora se ponovno početi s početnom dozom od 10 mg četiri puta dnevno uz praćenje jetrenih enzima. Ako se javljaju problemi probavnog sustava, takrin se može dati s hranom, ali tada može doći do smanjenja bioraspoloživosti lijekova. Dobitak na težini i sedacija su zabilježeni tijekom uzimanja takrina, ali nisu očekivani. Zbog hepatotoksičnosti, takrinu je pala popularnost i praktički se više ne koristi.

DONEPEZIL

Donepezil je drugi reverzibilni AChEI koji je od FDA odobren za liječenje blage, umjerene i teške AB. Donepezil je visoko selektivan za AChE u odnosu na butirilkolinesterazu. Periferna inhibicija AChE može uzrokovati gastrointestinalne nuspojave. Središnja inhibicija AChE može uzrokovati mučninu, povraćanje, gubitak težine i poremećaje spavanja. Značajne nuspojave su mučnina, proljev, povraćanje, gubitak apetita, povećanje lučenja želučane kiseline, gubitak težine, nesanica, vrtoglavica, grčevi mišića, umor, depresija i abnormalni snovi. Donepezil može uzrokovati više poremećaja spavanja nego neki drugi inhibitori kolinesteraze. Da bismo smanjili nesanicu preporuča se donepezil koristiti tijekom dana. Najbolja sredstva za ove nuspojave su hipnotici ili trazodon koji mogu popraviti insomniju. Opasne nuspojave su rijetke napadi i rijetka sinkopa. Dobitak na težini i sedacija su registrirane nuspojave, ali nisu očekivane. Donepezil ne dovodi do hepatotoksičnosti. Gastrointestinalni problemi s donepezilom ovise o dozi, pa stoga pacijente s peptičkim ulkusom ili drugim gastrointestinalnim bolestima treba pažljivo pratiti. Donepezil nema značajne učinke na funkciju jetre i nema značajnih lijek-lijek interakcija. Nuspojave su obično blage i prolazne, rješavaju se tijekom trajanja donepezil tretmana bez potrebe za modificiranjem doza i ne rezultiraju značajnom stopom odustajanja tijekom tretmana. Kliničari obično povećavaju dozu nakon 4 do 6 tjedana upotrebe donepezila, kako bi nuspojave bile što manje. Ove nuspojave se pojavljuju češće kod žena i u starijoj dobi.

RIVASTIGMIN

Rivastigmin, treći AChEI, je reverzibilni inhibitor AChE i butirilkolinesteraze odobren od FDA 2000. godine, za liječenje simptoma blage do umjerene AB. Rivastigmin ima indikaciju za demenciju povezanu s Parkinsonovom bolesti. Rivastigmin se smatra tipom AChEI druge generacije temeljeno na njegovom različitom farmakološkom profilu u usporedbi s takrinom i donepezilom. Rivastigmin ne uzrokuje hepatotoksičnost. Gastrointestinalni problemi mogu se pojaviti na način koji ovisi o dozi, pa stoga pacijente s peptičkim ulkusom ili drugim

gastrointestinalnim bolestima treba pažljivo birati i pratiti. Nuspojave su obično blage i prolazne i ne rezultiraju značajnom stopom odustajanja od liječenja. Reanaliza elektrokardiograma (EKG) iz kliničkih ispitivanja nije pokazala značajne razlike između rivastigmina i placeba u brzini otkucaja srca i PR, QRS i QTc intervala. Interakcije lijekova s rivastigminom nisu prijavljene s digoksinom, varfarinom, diazepamom ili fluoksetinom. Retrospektivna analiza kliničkih ispitivanja nije pokazala povećanje štetnih nuspojava kod bolesnika koji su primali različite lijekove, uključujući β -blokatore, antihipertenzive i druge lijekove. Vrlo je preporučljivo davati hranu s rivastigminom.

Periferna inhibicija AChE i periferna inhibicija butirilkolinesteraze može uzrokovati gastrointestinalne nuspojave. Središnja inhibicija AChE može pridonijeti mučnini, povraćanju, gubitku težine i poremećajima spavanja. Značajne nuspojave su mučnina, proljev, povraćanje, gubitak apetita, povećano izlučivanje želučane kiseline, glavobolja, vrtoglavica, umor, astenija, znojenje. Rivastigmin može uzrokovati više gastrointestinalnih nuspojava od nekih drugih inhibitora kolinesteraze, osobito ako se ne titrira polagano. Opasne nuspojave, ali rijetke, su napadi gubitka svijesti i sinkopa. Dobitak na težini i sedacija su prijavljeni ali nisu očekivani. Rivastigmin može uzrokovati jako povraćanje s ezofagealnom rupturom koja se može pojaviti ako se terapija rivastigminom nastavlja bez retitracije lijeka do punog doziranja. Rizik od nuspojava može se umanjiti sporim titriranjem i primjenom uz hranu. Nuspojave tijekom liječenja s vremenom postaju manje učestale. Metabolizam rivastigmina je u suštini izvan-jetre i malo je vjerojatno da će se dogoditi značajnije farmakokinetičke interakcije. Štetni učinci su prvenstveno gastrointestinalni i dogodili su se u skupini s visokom dozom (6-12 mg/dan), a odnosili su se na gubitak tjelesne težine i anoreksiju.

U novije doba razvijen je i transdermalni naljepak rivastigmina koji ima manje nuspojava. Rivastigminski naljepak ima učinkovitost sličnu oralnim kapsulama rivastigmina. Mučnina i povraćanje su povezani s vršnom koncentracijom lijeka u plazmi. Transdermalni naljepak rivastigmina ima niži maksimum koncentracije s manje gastrointestinalnih nuspojava. Ciljna doza 9,5 mg/24 h kod rivastigminskog naljepka daje jednaku učinkovitost kao što to daje najveća doza kapsula rivastigmina, ali s tri puta manje registriranih mučnina i povraćanja. Koža općenito dobro tolerira rivastigminski naljepak. Nuspojave kože uključuju svrab i herpes zoster na području primjene. Rivastigminski naljepak predstavlja napredak tj. novu generaciju u liječenju demencija.

GALANTAMIN

Galantamin je četvrti reverzibilni AChEI. Godine 2001. galantamin je odobren od FDA za blagu do umjerenu AB. Periferna inhibicija acetilkolinesteraze može uzrokovati gastrointestinalne nuspojave. Središnja inhibicija acetilkolinesteraze može pridonijeti mučnini, povraćanju, gubitku težine i poremećajima spavanja. Značajne nuspojave su mučnina, proljev, povraćanje, gubitak apetita, povećana sekrecija želučane kiseline, gubitak težine, glavobolja, vrtoglavica, umor, depresija. Opasne nuspojave su rijetki napadi i rijetke sinkope. Dobitak na težini i sedacija su prijavljeni, ali nisu očekivani. Nuspojave su većinom blage i prolazne i ne dovode u značajnom broju do odustajanja tijekom liječenja. Ketokonazol, eritromicin i paroksetin su popratni lijekovi koji mogu potencijalno povećati razinu galantamina. U tim slučajevima smanjenje doze galantamina nije uvijek nužno, već je često dovoljan samo pažljiviji monitoring pacijenata. Rivastigmin ne dovodi do povećanja

transaminaza jetre, niti ne uzrokuje hepatotoksičnost. Gastrointestinalni problemi mogu se pojaviti tijekom uzimanja rivastigmina i ovisni su o dozi. Bolesnike s peptičkim ulkusom ili nekim drugim gastrointestinalnim bolestima treba pažljivo pratiti. Nuspojave su češće na početku liječenja i tijekom titracije doze od 16 do 24 mg/dan i više.

MEMANTIN

Godine 2003., FDA je odobrila memantin za liječenje umjerene do teške AB. Memantin je trenutno jedini FDA-odobreni glutamat ili NMDA receptor antagonist za liječenje AB i samo jedan od dva agensa odobrena za umjerenu do tešku AB. Memantin se relativno dobro podnosi. Značajne nuspojave su vrtoglavica, glavobolja i konstipacija. Opasne nuspojave uključuju rijetke napadaje gubitka svijesti. Dobitak težine i sedacija su prijavljeni, ali nisu očekivani. Memantin se mora pažljivo koristiti ako se istodobno primjenjuje s drugim NMDA antagonistima kao što su amantadin, ketamin i deksstrometorfan. Memantin se može koristiti kao monoterapija ili se može sigurno kombinirati s AChEI. Inicijalna sedacija i/ili zbunjenost obično su blaga i prolazna stanja kod mnogih pacijenata. Postoje minimalne interakcije lijekova s memantinom. Pacijent na kombiniranoj terapiji memantin-donepezil imaju manje nuspojava od onih na samom donepezilu, osobito gastrointestinalnih nuspojava. Memantin ne uzrokuje povećanje hepatičke transaminaze odnosno nije hepatotoksičan. Memantin se uglavnom izlučuje u bubrezima. Preporuča se smanjiti dozu lijeka u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega. Memantin se ne preporuča kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega. Općenito, memantin se dobro podnosi.

ZAKLJUČAK

Takrin se gotovo više ne koristi zbog profila nuspojava. Kolinergičke nuspojave obično se javljaju na početku liječenja s AChEI (donepezil, rivastigmin, galantamin) i odnose se na iniciranje ili povećanje doza lijekova. Ove nuspojave imaju tendenciju da budu blage i samoograničene. Nakon privremenog prekida uzimanja antidementiva isti trebaju biti ponovno titrirani tj. potrebno je ponovo započeti s najnižim dozama. Tipično bolesnici ubrzo počnu tolerirati nuspojave antidementiva. Rivastigminski naljepak zbog svoje kliničke korisnosti i prihvatljivosti od strane bolesnika predstavlja određenu prednost u liječenju demencija. Memantin je dobro podnošljiv i povezan je s vrlo blagim nuspojavama. Općenito govoreći, uobičajeno korišteni antidementivi su dobro podnošljivi i sigurni.

LITERATURA

1. Agronin ME. Alzheimer disease and other dementias: A practical guide. II izdanje. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008.
2. Cummings J, Lefèvre G, Small G, Appel-Dingemanse S. *Neurology* 2007;69(4 Suppl 1):S10-S13.
3. Cummings J, Winblad B. A rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2007;7:1457-1463.
4. Folnegović-Šmalc V, Mimica N, Makarić G, Varda R, Silić A. Croatian therapeutic algorithm for treatment of Alzheimer's disease. *Neurologia Croatica* 2006;55(Suppl 4):38.
5. Folnegović-Šmalc V, Uzun S, Kozumplik O, Folnegović-Grošić P, Henigsberg N, Makarić G, Mihanović M, Mimica N. Farmakoterapija Alzheimerove bolesti. *Medicus* 2002;11:217-222.

6. Hotujac Lj, Mimica N. Psihofarmaci. U: Duraković Z i sur. (ur). Farmakoterapija u gerijatriji. Zagreb: Medixova medicinska biblioteka, 2011, str. 199-218.
7. Jann MW, Small GW. Cholinesterase inhibitors and similarly acting compounds. U: Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. VIII edition. Volume [2]. Sadock BJ, Sadock VA. (ur). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, str. 2808-2817.
8. Lefèvre G, Sedek G, Jhee SS, Leibowitz MT, Huang HL, Enz A, Maton S, Ereshefsky L, Pommier F, Schmidli H, Appel-Dingemanse S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel daily rivastigmine transdermal patch compared with twice-daily capsules in Alzheimer's disease patients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2008;83:106-114.
9. Lieberman JA, Tasman A. Handbook of psychiatric drugs. John Wiley & Sons, Chichester, 2006.
10. Mimica N. Contemporary treatment and care for people with Alzheimer's disease and Croatian reality. *Periodicum biologorum* 2007;109(Suppl 2):42.
11. Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Psychopharmacs. *Medicinar* 2004;46:19-25.
12. Mimica N, Presečki P. Side effects of antidementives. 1st Croatian Congress on Side Effects of Psychopharmacs with international participation, Osijek, Croatia, February 26th – March 1st, 2009. Book of Abstracts, str. 28.
13. Mimica N, Presečki P. Side effects of approved antidementives. *Psychiatria Danubina* 2009a;21:108-113.
14. Mimica N, Presečki P. Current treatment options for people with Alzheimer's disease in Croatia. *Chemico-Biological Interactions* 2010;187:409-410.
15. Mimica N, Presečki P. How do we treat people with dementia in Croatia. *Psychiatria Danubina* 2010a;22:363-366.
16. Mimica N, Presečki P, Kušan Jukić M, Vitezić D. Farmakoterapija u Alzheimerovoj bolesti. U: Alzheimerova bolest i druge demencije – rano otkrivanje i zaštita zdravlja. Tomek-Roksandić S, Mimica N, Kušan Jukić M (ur.), Zagreb: Medicinska naklada, 2017, str. 75-85.
17. Müller WE, Fürstl H. Pharmacological and nonpharmacological approaches to the treatment of Dementia. U: Contemporary Psychiatry: Psychiatry in Special Situations. Volume (2), Henn F, Sartorius N, Helmchen H, Lauter H. (ur). Springer-Verlag, Berlin, 2001, str. 36-44.
18. PDR 2001. Fourth Edition: Psychotropic prescribing guide. Medical Economics Company, Inc., Montvale, 2001.
19. Salmon E. A transdermal patch of rivastigmine (Exelon). *Revue Medicale De Liege* 2008; 63:570-571.
20. Savić A, Mimica N. Two cases of loss of consciousness after long-term memantine treatment. *Journal of American Medical Directors Association* 2013;14(5):375-376.
21. Stahl SM. Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide. Cambridge University Press, Cambridge, 2005.
22. Uzun S, Kozumplik O, Kalinić D, Mimica N. Pharmacotherapy of Alzheimer's dementia. The 6. Croatian Neuroscience Congress with International Participation, Osijek, Croatia, September 16-18, 2017. Book of Abstracts, str. 99.
23. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Nuspojave psihofarmaka. *Medicinska naklada i Psihijatrijska bolnica Vrapče*, Zagreb, 2005.
24. Vitezić D, Mimica N. Lijekovi za liječenje Alzheimerove bolesti – farmakoekonomski aspekti i smjernice. *Medix* 2012;101/102(XVIII):216-219.
25. Vitezić D, Mimica N. Smjernice primjene antidementivnih lijekova u liječenju Alzheimerove bolesti. U: Klinička farmakologija, drugo, promijenjeno i dopunjeno izdanje. Francetić I, Vitezić D (ur). Medicinska naklada: Zagreb, 2014, str. 456-461.
26. Vuksan-Ćusa B, Jakovljević M, Mimica N, Šagud M, Sartorius N. Algorithms for dementia. 3. Croatian congress on psychopharmacotherapy with international participation, Šibenik, Croatia,

26. - 30. September 2007. Abstract book, 2007:38-39.
27. Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofrj M, Sadowsky C, Zechner S, Nagel J, Lane R. A six-month double-blind, randomized, placebo- controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease - rivastigmine patch versus capsule. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2007a; 22:456-467.
28. Winblad B, Grossberg G, Frölich L, Farlow M, Zechner S, Nagel J, Lane R. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology* 2007b;69(Suppl 1):S14-S22.
29. Winblad B, Machado JC. Use of rivastigmine transdermal patch in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Drug Delivery* 2008;5:1377-86.
30. Yaari R, Tariot PN, Schneider LS. Cognitive enhancers and treatments for Alzheimer's disease. U: *Psychiatry*. Third Edition. Volume (2), Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Maj M (ur). John Wiley & Sons, Chichester, 2008, str. 2294-2317.