

Uloga ljekarnika u terapiji i liječenju Parkinsonove bolesti

The Role of Pharmacist in the Treatment and Management of Parkinson's Disease

DANIJELA JONJIĆ

Hrvatska ljekarnička komora
10000 Zagreb, Martićeva 27/III

SAŽETAK Liječenje Parkinsonove bolesti složeno je i doživotno. Za uspješnost liječenja potrebna je kontinuirana i otvorena suradnja između bolesnika i svih članova zdravstvenog tima, posebno liječnika i ljekarnika. Sadržaj ovog pregleda nastao je uvidom u dostupnu literaturu i brojna istraživanja, a cilj je pružiti ljekarnicima najnovije informacije o liječenju i terapiji Parkinsonove bolesti, prednostima i nedostacima pojedine skupine lijekova, mogućnostima prepoznavanja neželjenih učinaka i ispravnog doziranja lijekova. Poseban naglasak daje se na prepoznavanje odgovornosti i uloge ljekarnika u liječenju Parkinsonove bolesti koja se sastoji od ranog prepoznavanja simptoma, praćenja djelotvornosti terapije i bolesnikove suradljivosti, edukacije bolesnika o očekivanim nuspojavama lijekova, razgovora s bolesnikom o terapiji i praćenja liječenja. Dodatno, cilj je potaknuti ljekarnike na aktivnije sudjelovanje u rješavanju problema u liječenju koje bi moglo znatno utjecati na poboljšanje zdravlja i kvalitete života osoba koje boluju od Parkinsonove bolesti.

KLJUČNE RIJEČI: edukacija, ljekarnici, ljekarnička skrb, nuspojave, Parkinsonova bolest

SUMMARY Treatment of Parkinson's disease is complex and lifelong. Successful treatment requires a continuous and open collaboration between a patient and all members of the health care team, particularly physicians and pharmacists. This material was created by reviewing the available literature and numerous studies, and its goal is to provide pharmacists with the latest information on treatment and therapy of Parkinson's disease, advantages and disadvantages of certain groups of drugs, identification of adverse drug effects, and on the correct dosage of medications. Special emphasis is placed on identifying the responsibilities and roles of pharmacists in the treatment of Parkinson's disease, which consists of the early recognition of symptoms, monitoring the effectiveness of therapy and patient compliance, patient education about expected adverse drug effects, conversation with patients about their treatment and follow-up. In addition, the aim is to encourage pharmacists to take a more active role in solving problems in the treatment, which could significantly contribute to improving the health and the quality of life of people suffering from Parkinson's disease.

KEY WORDS: education, pharmacists, pharmaceutical care, adverse drug effects, Parkinson's disease

UVOD

→ Definicija

Parkinsonova je bolest (PB) sporo progresivni neurodegenerativni poremećaj koji karakteriziraju tremor u mirovanju, mišićna rigidnost (ukočenost mišića ruku, nogu i vrata), bradikinezija (sporost i siromaštvo pokreta) i posturalna nestabilnost (nestabilnost u održavanju položaja tijela). Bolest je prvi put opisana 1817. godine u radu Jamesa Parkinsona po kojem je i dobila ime (1, 2).

Epidemiologija

PB je, uz Alzheimerovu bolest, jedan od najučestalijih neurodegenerativnih poremećaja u svijetu. Zahvaća oko 1% populacije starije od 65 godina te 0,4% populacije starije od

40 godina (1). Prevalencija i incidencija PB-a u neprestanom su porastu sa starenjem populacije (3). Incidencija iznosi oko 10 slučajeva na 100.000 stanovnika u općoj populaciji u godini dana te oko 50 slučajeva na 100.000 stanovnika u godini dana kod osoba starijih od 50 godina (1). Prema podacima sa Svjetskog dana obilježavanja PB-a iz 2012. godine u Hrvatskoj je registrirano između 10.000 i 12.000 osoba oboljelih od PB-a (4).

Simptomi se prvi put obično pojavljuju između 50. i 65. godine, no najčešće se javljaju u 60-im godinama života. U polovice bolesnika bolest se javlja nakon 60. godine, a u manje od 10% slučajeva PB se javlja prije 40. godine života. Bolest se može javiti u djetinjstvu ili adolescenciji, iako rijetko (takozvani juvenilni parkinsonizam) (1, 5).

Patofiziologija

U PB-u dolazi do propadanja neurona bogatih melatoninom koji proizvode dopamin u supstanciji nigri, što dovodi do depigmentacije supstancije nigre i smanjenja slanja dopaminergičkih impulsa iz supstancije nigre u strijatum. Supstancija nigra i strijatum dio su bazalnih ganglija koji čine takozvani ekstrapiramidni sustav, dio središnjega živčanog sustava odgovoran za kontrolu motoričkih pokreta. Prijenos signala unutar ekstrapiramidnog sustava događa se putem specifičnih neurotransmitera. Gubitak neurona koji stvaraju dopamin dovodi do sniženja razine dopamina te neravnoteže u koncentraciji ostalih neurotransmitera, što je dio patofiziologije nastanka PB-a. Do pojave simptoma PB-a dolazi nakon što propadne 60 do 70% spomenutih dopaminergičkih neurona u supstanciji nigri.

Karakteristični neuropatološki nalaz osoba koje pate od PB-a jest prisutnost Lewyjevih tjelešaca. To su koncentrične, eozinofilne citoplazmatske inkluzije koje su sastavljene uglavnom od alfa-sinukleina smještene u neuronima. Smanjen broj dopaminergičkih neurona, depigmentacija pars compacta supstancije nigre i prisutnost Lewyjevih tjelešaca dokazi su koji upućuju na PB (2, 6, 7).

Podjela i etiologija

Postoji nekoliko vrsta Parkinsonova sindroma ili parkinsonizma, a osnovna je podjela na primarni i sekundarni parkinsonizam (7).

Primarni parkinsonizam javlja se u oko 95% slučajeva kao posljedica idiopatskog ili tipičnog PB-a. Uzročnik je u pravilu nepoznat, a gubitak neurona nastaje složenom interakcijom genskih čimbenika i čimbenika okoliša. Geni koji se povezuju s PB-om, alfa-sinuklein i parkin, predmet su istraživanja u liječenju i dijagnozi PB-a.

Čimbenik okoliša koji se povezuje s pojavom PB-a jest izlaganje određenim toksičnim tvarima iz okoliša (uporaba ili izloženost herbicidima i pesticidima) i/ili slobodnim radikalima. Prema hipotezi o važnosti oksidacijskog stresa u nastanku PB-a, metabolizmom dopamina stvaraju se slobodni radikali koji mogu imati važnu ulogu u razaranju dopaminergičkih neurona.

Sekundarni parkinsonizam javlja se kod manjeg broja oboljelih, poznatog je uzroka i uglavnom izlječiv.

Može se javiti kao posljedica:

- uporabe određenih lijekova, točnije dopaminskih antagonista poput fenotiazina (npr. klorpromazin, perifenazin), butirofenona (npr. haloperidol), reserpina, antiemetika itd.
- otrovanja kemikalijama ili toksinima poput ugljičnog monoksida, teških metala (mangana, žive) te MPTP-a (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidroperidina) čiji se metabolit rabi u proizvodnji herbicida
- zaraznih bolesti poput virusnog encefalitisa i sifilisa
- drugih uzročnika, primjerice ateroskleroze, degenerativ-

nih bolesti središnjega živčanog sustava ili metaboličkog poremećaja poput Wilsonove bolesti.

Idiopatski PB najčešći je uzročnik parkinsonizma, no simptomi parkinsonizma mogu biti izraženi i kod drugih bolesti, kao primjerice kod nasljednih degenerativnih poremećaja (Wilsonova bolest) ili neuroloških poremećaja (multipla sistemska atrofija, progresivna supranuklearna paraliza, kortikobazalna degeneracija itd.). U tim slučajevima radi se o Parkinson plus sindromima odnosno atipičnom parkinsonizmu (1, 2, 7).

Znakovi i simptomi

Parkinsonizam je klinički sindrom koji se odnosi na skup ovih motoričkih simptoma i znakova: bradikinezije, tremora u mirovanju, posturalne nestabilnosti, savijena držanja tijela te fenomena „zamrzavanja“ (čini se kao da su stopala bolesnika pri hodu „zalijepljena“ za pod). Uz bradikineziju još najmanje dva od navedenih simptoma moraju biti prisutna kako bi se postavila dijagnoza parkinsonizma (8).

U idiopatskom PB-u simptomi parkinsonizma javljaju se postupno i podmuklo, a s vremenom se klinička slika pogoršava. Obično je u početku zahvaćena jedna strana tijela, a poslije simptomi bivaju izraženi i na drugoj strani. Postoji nekoliko karakterističnih **motoričkih simptoma** ove bolesti (6, 7):

Tremor je obično prvi simptom na koji se bolesnici žale. Najviše dolazi do izražaja u mirovanju, smanjuje se pri pokretanju, a odsutan je u snu. Najčešće zahvaća šake i prste ruku, frekvencije je od 4 do 8 Hz i tada tremor podsjeća na „brojenje novca“ ili „valjanje pilula“ (nekada su ljekarnici izrađivali pilule rukama pa odatle naziv).

Mišićna rigidnost, odnosno ukočenost udova prisutna je kod gotovo svih bolesnika, a obilježena je povišenim mišićnim tonusom (prekomjerno i kontinuirano stezanje mišića) koji izaziva krutost i otpor pri izvođenju pasivnog pokreta. Ova pojava, takozvana „rigidnost zupčanika“, nastaje kao posljedica djelovanja tremora i ukočenosti mišića i lako se detektira klinički, pri pasivnom pomicanju udova.

Akinezija ili bradikinezija najviše utječe na kvalitetu života osoba koje pate od PB-a jer zahvaća izvođenje uobičajenih, svakodnevnih pokreta. Akinezija je karakterizirana teškoćom u započinjanju pokreta, a bradikinezija je usporenje u izvođenju uobičajenih voljnih pokreta poput stajanja, hodanja, hranjenja, pisanja i govora (spori pokret). Crte bolesnikova lica su mekane, izraz lica je fiksiran s malo mimike i bez emotivnog izražaja, opisan kao maska, a usne poluotvorene uz čestu salivaciju. Rukopis je izmijenjen, slova su u početku velika, a onda sve manja tako da postaju jedva čitljiva (mikrografija). Govor može biti monoton, tih i slabo artikuliran. Bolesnici s vremenom imaju sve više teškoća u izvođenju finih pokreta kod oblačenja (zakopčavanje gumba), hranjenja (rezanje hrane u tanjuru, prinošenje žlice ustima) te kod održavanja osobne higijene (pranje zubi, umivanje, brijanje itd.).

Posturalna nestabilnost odnosi se na nestabilnost u stojećem položaju. Hod je nesiguran, bolesnik hoda sitnim koracima vukući noge po podu, što se čini kao da su stopala „zalijepljena“ za pod bez normalnih sukretnji kao što je njihanje rukama pri hodanju. Hod može biti iznenadno ubrzan radi izbjegavanja pada prema naprijed ili natrag kojemu su bolesnici skloni zbog pomaka težišta tijela koji se javlja kao rezultat gubitka posturalnih refleksa (festinacija). Karakterističan položaj tijela je ukočen, pognut prema naprijed, s glavom savijenom prema prsima i ramenima povijenima prema naprijed (anteropulzija).

Osim motoričkih simptoma u osoba koje pate od PB-a razvijaju se i neki drugi **nemotorički simptomi bolesti** kao što su simptomi disfunkcije autonomnoga živčanog sustava poput slabljenja ili gubitka osjeta njuha, pojačanog izlučivanja žlijezda lojnica, pojačane salivacije, opstipacije, oklijevanja u uriniranju, ortostatske hipotenzije, erektilne disfunkcije kod muškaraca.

Također se mogu razviti i psihijatrijski poremećaji poput anksioznosti, poremećaja spavanja, depresija. Ovi simptomi mogu se pojaviti mnogo prije pojave motoričkih simptoma. Demencija zahvaća oko 50% bolesnika i obično se javlja u kasnijim fazama bolesti, kao i kognitivni poremećaji te poremećaji ponašanja. Ovi simptomi mogu biti pogoršani zbog uzimanja lijekova (6).

Dijagnoza

Pri postavljanju dijagnoze PB-a potrebno je napraviti više pregleda u duljem razdoblju pri čemu se prate simptomi i rabe razni testovi uključujući detaljan neurološki pregled, kompletni fizikalni pregled, uzimanje anamneze i procjenu genskog rizika (2, 7). Suvremene slikovne molekularne metode koje nisu dio rutinske obrade služe za ranu dijagnozu u cilju sprječavanja dodatnog oštećenja neurona i za praćenje terapijske učinkovitosti liječenja. Primjerice, pozitronska emisijska tomografija (PET) rabi se u utvrđivanju stupnja oštećenja neurona u područjima supstancije nigre i bazalnih ganglija. Također, jednofotonska emisijska komputorizirana tomografija (SPECT) može pomoći u razlikovanju sindroma parkinsonizma i neparkinsonizma, posebice esencijalnog tremora koji se katkad zamjenjuje s tremorom u mirovanju. Ostali dijagnostički alati koji se rabe u dijagnozi PB-a jesu transkranijalni ultrazvuk, ispitivanje deficita osjeta njuha i prisutnost oligometričnog alfa-sinukleina u krvi bolesnika (7).

PB se obično dijagnosticira na temelju razvoja simptoma. Motorički simptomi koji jasno upućuju na PB obično su očiti tek nakon što se izgubi više od 70% dopaminergičkih neurona u supstanciji nigri. Međutim, postoje simptomi poput rapidnih pokreta očiju, živih i nasilnih snova, disfunkcije osjetila njuha, koji se pojavljuju rano, i to 10 ili više godina prije negoli motorički simptomi postanu izraženi. Rano se također mogu javiti opće boli, mučnina, nemir, parestezi-

ja, unutarnji tremor i depresija. S obzirom na to da su ovi simptomi općeniti, mogu biti lako previđeni i tumačeni kao posljedica neke druge bolesti, psihijatrijskog poremećaja ili iznimnog stresa. Radi toga je važno pratiti simptome dulje vrijeme i ne postavljati dijagnozu pri prvom pregledu. Ljekarnici mogu pomoći liječnicima u donošenju odluke pri postavljanju dijagnoze te u određivanju radi li se o simptomima vezanim uz PB ili neko drugo stanje. Jedan od načina je dokumentiranje bolesnikove anamneze i važnih promjena u motoričkim funkcijama (7, 9).

U osoba mlađih od 40 godina sa simptomima parkinsonizma važno je isključiti Wilsonovu bolest. Kod mlađih osoba oboljelih od Huntingtonove bolesti također se katkad javljaju simptomi parkinsonizma. Iako se ti simptomi povremeno javljaju u Alzheimerovoj bolesti, ipak ih prevladavaju kognitivni poremećaji i poremećaji u ponašanju. Kod demencije s Lewyjevim tjelešcima parkinsonizam se javlja zajedno s ranom pojavom halucinacija i smetnja u ponašanju. Rani razvoj poremećaja ravnoteže i padovi upućuju na progresivnu supranuklearnu paralizu, dok rana inkontinencija, ortostatska hipotenzija i disartrija upućuju na multiplu sustavnu atrofiju (2).

Suradnja liječnika i ljekarnika posebno je važna kod kroničnih bolesnika; oni često posjećuju istu ljekarnu radi uzimanja lijekova za neka druga stanja, a ti lijekovi mogu izazvati simptome koji maskiraju PB. Ljekarnici trebaju biti oprezni kada pristupaju bolesnicima koji možda pate od PB-a jer bolesnik može osjećati sram kada ga ispituju o nepravilnosti hoda ili držanja (7).

Određivanje učinkovitosti terapije PB-a i praćenja razvoja bolesti

Radi određivanja učinkovitosti terapije PB-a i praćenja razvoja bolesti rabi se **jedinstvena ocjenska ljestvica za PB** (engl. *Unified Parkinson Disease Rating Scale* – UPDRS) (tablica 1.) koja se sastoji od ovoga:

- I. liječničke procjene mentalne aktivnosti, ponašanja i raspoloženja bolesnika
- II. bolesnikove samoprocjene sposobnosti izvršavanja svakodnevnih aktivnosti koje uključuju govor, gutanje, pisanje, sposobnost rezanja hrane, oblačenje, održavanje higijene, učestalost salivacije i padova, okretanje u krevetu i hodanje
- III. procjene motoričkih simptoma koju obavlja liječnik specijalist. Procjenjuje se bolesnikov govor, tremor u mirovanju, izrazi lica i pokretljivost, akcijski ili posturalni tremor ruku, rigidnost, pokreti ruku, okretnost u pokretima nogu, lakoća ustajanja sa stolice, držanje, održanje ravnoteže pri stajanju, hod i bradikinezija. Svaka navedena stavka procjenjuje se na skali od nula do 4 gdje 0 znači normalnu izvedbu, a 4 teško narušenu izvedbu (7).

Schwab-Englandova ADL ljestvica označava stupanj bolesnikove sposobnosti izvršavanja dnevnih aktivnosti u obli-

ku brzine i neovisnosti njihova izvršavanja izražen u postotku (10). Vrednuje se ovako:

- 100% – potpuna neovisnost – sve aktivnosti provode se s lakoćom, bez sporosti ili oštećenja
- 90% – potpuna neovisnost – sve aktivnosti provode se s nešto teškoća, bez sporosti ili oštećenja. Može biti potrebno dvostruko više vremena da se dovrši određena aktivnost
- 80% – neovisnost u provođenju većine aktivnosti. Potrebno dvostruko više vremena da se dovrši određena aktivnost. Svijest o teškoćama i usporavanje
- 70% – neovisnost nepotpuna. Aktivnosti se obavljaju s više teškoća, katkad je potrebno tri do četiri puta više vremena. Velik dio dana odlazi na obavljanje osnovnih aktivnosti
- 60% – manja ovisnost. Aktivnosti se mogu provesti, ali vrlo sporo i uz mnogo truda i napora. Neke se radnje više ne mogu provesti
- 50% – veća ovisnost. Potrebna pomoć u provođenju polovice aktivnosti koje se provode s teškoćom
- 40% – pretežna ovisnost. Većina aktivnosti može se izvoditi, ali vrlo malo njih može se izvoditi samostalno
- 30% – uz napor se katkad aktivnosti započinju samostalno, ali je potrebno mnogo pomoći
- 20% – potpuna ovisnost. Mogu se provoditi određene radnje uz pomoć, ali nijedna samostalno. Težak stupanj invalidnosti
- 10% – potpuna ovisnost i nemoć
- 0% – otkazivanje vegetativnih funkcija – gutanja, funkcije mokraćnog mjehura i crijeva. Vežanost za krevet.

Ljekarnici bi trebali poznavati stadije PB-a kako bi mogli pratiti razvoj bolesti i učinkovitost terapije.

PB se sporo razvija duži niz godina i faze brzog napredovanja bolesti mogu se izmjenjivati s fazama sporog napredovanja. U većini slučajeva u periodu od 7 do 10 godina razvije se neki oblik invalidnosti (onesposobljenosti), a katkad je ta invalidnost u blagom stupnju dulja od 20 godina. Danas je zbog postojanja odgovarajuće terapije očekivano trajanje života osoba s PB-om gotovo jednako očekivanom trajanju života ostalog dijela populacije (6).

Liječenje

U liječenju PB-a primjenjuju se nefarmakološke mjere poput neurorehabilitacije, odgovarajuće prehrane te farmakoterapija i neurokirurški zahvati (7).

Nefarmakološke mjere

Tjelesna aktivnost važan je dio liječenja premda ne pomaže u rješavanju simptoma PB-a. Neurorehabilitacija koja obuhvaća redovitu tjelovježbu, fizikalnu terapiju, istezanje i aktivnosti koje pridonose jačanju tijela bolesnika, može imati pozitivan učinak na njegovu pokretljivost i raspoloženje.

TABLICA 1. Modificirana Hoehn-Yahrova ljestvica za procjenu stadija PB-a (6)

Stadij	Simptomi
0	nema znakova bolesti
1	jednostrana bolest
1,5	jednostrana bolest sa zahvaćanjem osi tijela
2	obostrana bolest, bez oštećenja ravnoteže
2,5	blaga obostrana bolest, s popravkom na testu povlačenja
3	blaga do umjerena obostrana bolest; treba pomoć da se spriječi pad na testu povlačenja; fizički/tjelesno neovisan
4	teška onesposobljenost, još može hodati ili stajati bez pomoći
5	vezan za invalidska kolica ili krevet ako nema pomoć

Prehrana

Osobe koje boluju od PB-a pod povećanim su rizikom od gubitka tjelesne mase i smanjenja mišićne mase. Posebno je važan dovoljan unos vlakana i tekućine koji može spriječiti konstipaciju koja je česta nuspojava primjene lijekova za liječenje PB-a. Dodaci prehrani koji sadržavaju kalcij pomažu u održavanju postojeće strukture kostiju. Potrebno je izbjegavati prekomjerno uzimanje hrane bogate bjelančevinama u naprednim fazama bolesti. Brojni su literaturni podaci o postojanju patofiziološke uloge antioksidansa kao neuroprotektivnih tvari i njihovoj funkciji u smanjenju razvoja PB-a. To su tvari poput α -tokoferola, vitamina, kreatina i koenzima Q₁₀ koji se ponašaju kao hvatači slobodnih radikala te se preporučuje njihova primjena u liječenju PB-a, premda učinkovitost tih tvari nije sigurno dokazana (7).

Bolesnike treba uputiti na odgovarajuću literaturu, web-stranice (npr. www.plivazdravlje.hr) i društva (npr. Hrvatska udruga bolesnika s Parkinsonovom bolesti i drugim poremećajima pokreta) kako bi se mogli informirati o PB-u, dobiti savjet i potporu u liječenju te se povezati s osobama oboljelim od istog ili sličnog stanja.

Terapija lijekovima

Terapija lijekovima kod PB-a može biti simptomatska i neuroprotektivna. Farmakoterapijom se ne uklanja uzrok bolesti, već se pomaže u kontroli simptoma i usporava daljnja progresija bolesti (7).

U liječenju PB-a primjenjuju se ovi lijekovi (ATK šifra N04 – lijekovi za liječenje PB-a):

- **dopaminski prekursor** (levodopa)
- **antikolinergici** (biperiden, triheksifenidil)
- **agonisti dopaminergičkih receptora** (ergotski derivat bromokriptin te neergotski derivati pramipeksol, ropinirol i rotigotin)
- **inhibitori MAO-B** (selegilin i rasagilin)
- **inhibitori COMT enzima** (tolkapon, entakapon)
- **amantadin**.

Neuroprotektivnim liječenjem MAO-B inhibitorima i agonistima dopaminergičkih receptora koji se ponašaju kao hvatači slobodnih radikala smanjuje se oksidacijski stres do čijeg povećanja dolazi u ranim fazama bolesti, premda učinkovita neuroprotekcija tih lijekova nije sigurno dokazana.

Opća načela terapije:

- liječenje se započinje levodopom kod bolesnika starijih od 65 godina, a kod mlađih bolesnika agonistima dopaminergičkih receptora
- liječenje se obično započinje monoterapijom, a u kasnijim stadijima bolesti većina bolesnika uzima različite kombinacije antiparkinsonika
- ako bolesnik ne reagira na lijek iz jedne skupine, treba biti primijenjen lijek iz druge skupine
- terapiju treba započeti niskim dozama lijeka, a zatim ih prilagođavati ovisno o odgovoru bolesnika koji je vidljiv obično nekoliko dana nakon početka terapije
- ako se dodaje drugi lijek u terapiju, doza prvog lijeka obično treba biti snižena kako bi se minimalizirali neželjeni učinci
- terapija nikada ne smije biti prekinuta naglo jer dovodi do pogoršanja simptoma (7).

1. Dopaminski prekursori

LEVODOPA je najučinkovitiji lijek i okosnica liječenja PB-a. Najviše pomaže u rješavanju bradikineze i mišićne rigidnosti. Bolesnici odmah osjećaju olakšanje, oni u blažem stupnju bolesti mogu se vratiti u normalan život, a bolesnici vezani za krevet mogu prohodati (7, 11). Nakon otkrića levodopa se davala samostalno, no danas se rabi u kombinaciji s perifernim inhibitorom dopa dekarboksilaze (karbidopa, benzerazid). Periferni inhibitor dopa dekarboksilaze sprječava perifernu konverziju levodope u dopamin čime se smanjuju nuspojave poput mučnine, povraćanja, crvenila lica, srčane aritmije i posturalne hipotenzije. Levodopa je u početku vrlo učinkovita, no dugotrajnom uporabom (više od pet godina) njezini se terapijski učinci smanjuju uz razvoj neželjenih učinaka poput motoričkih oscilacija, diskinezije (neželjenih pokreta) i psihičkih poremećaja. Levodopa je važna u dijagnostici PB-a. Osoba koja boluje od PB-a odmah će reagirati povoljno na levodopu i po tome se PB razlikuje od drugih, PB-u sličnih stanja.

Levodopa je prvi izbor u liječenju PB-a kod osoba starijih od

65 godina, a kod mlađih bolesnika prvi su izbor dopaminergički agonisti.

Mehanizam djelovanja. Levodopa je dopaminski prekursor koji prolazi kroz hematoencefalnu barijeru, ulazi u bazalne ganglije u mozgu gdje se konvertira u dopamin s pomoću enzima dopa dekarboksilaze čime se povisuje razina dopamina u središnjem živčanom sustavu. Dopamin ne može prijeći hematoencefalnu barijeru pa se zato daje dopaminski prekursor.

Način primjene i doziranje. Levodopa je dostupna u dvije kombinacije s perifernim inhibitorom dopa dekarboksilaze:

- **levodopa + karbidopa** (tableta s trenutačnim oslobađanjem 250 mg/25 mg te u obliku intestinalnog gela u omjeru 20 mg/ml + 5 mg/ml)
- **levodopa + benzerazid** (tableta s trenutačnim oslobađanjem 25 mg/125 mg).

Levodopa i karbidopa također se nalaze u nekoliko kombinacija s entakaponom (12, 14).

Liječenje se započinje niskom dozom levodope, 50 do 200 mg 3 – 4 puta na dan, koju je potrebno postupno povisivati. Najčešće se daje 600 do 1000 mg levodope na dan u podijeljenim dozama, a katkad i do 2000 mg na dan. Preparati levodope s produljenim oslobađanjem otprilike su 30% manje bioraspoloživi od standardnih preparata levodope, međutim, takvi preparati levodope nisu dostupni u Republici Hrvatskoj. Liječenje je individualno, doza se postupno prilagođava dok se ne postigne zadovoljavajući terapijski učinak. Ako se u liječenje dodaje drugi antiparkinsonik, potrebno je prilagoditi dozu lijeka (12).

Prehrana bogata bjelančevinama može interferirati s apsorpcijom levodope u gastrointestinalnom traktu pa je potreban oprez posebno kod osoba u uznapredovaloj fazi bolesti.

Mjere opreza i praćenje učinaka. Levodopa je kontraindicirana kod bolesnika s glaukomom uskog kuta, kod teške psihoze te kod istodobne primjene MAO inhibitora (osim MAO-B selektivnih inhibitora s kojima se može kombinirati). Levodopa može aktivirati maligni melanom u bolesnika sa sumnjivim nedijagnosticiranim lezijama na koži ili povijesti melanoma te je kontraindicirana u tim slučajevima (7).

Nuspojave. Kod kratkotrajne primjene levodopa izaziva mučninu i povraćanje, posturalnu hipotenziju, sedaciju i nemir. Posturalna ili ortostatska hipotenzija (pretjerano sniženje krvnog tlaka kada osoba ustane) povećava se istodobnim davanjem lijekova za sniženje krvnog tlaka. Ljekarnici trebaju posebno pratiti bolesnike koji uz PB boluju i od hipertenzije, upoznavanjem bolesnika sa simptomima naglog pada tlaka i važnosti redovitog mjerenja (7, 9).

Dugotrajna primjena levodope dovodi do pojave nevoljnih pokreta (diskinezije), motoričkih oscilacija i psihičkih poremećaja (7, 11, 13). Diskinezija se tipično prezentira kao nevoljni oralno-facijalni pokreti, stvaranje grimasa ili grčevitih pokreta trupa i udova te se javlja u 40% bolesnika koji

uzimaju levodopu duže od 4 do 6 godina. Smanjuje se ili nestaje sa sniženjem doze levodope. Simptomi PB-a mogu se vratiti snižavanjem doze te je klinička odluka liječnika i odabir bolesnika da li nastaviti s propisanim režimom ili tolerirati nuspojave. Diskinezija se može razviti već i nakon 6 mjeseci uzimanja terapije, što može biti frustrirajuće za bolesnike koji su dotad imali normalne kretnje. Bolesnici kod kojih se PB razvio u ranijim godinama, između 20. i 40. godine života, imaju veću vjerojatnost razvoja diskinezije nego bolesnici kod kojih se bolest prvi put javlja nakon 60. godine.

Primjer motoričke oscilacije koja se javlja nakon dugotrajne primjene levodope jest takozvani *on-off* učinak koji opisuje oscilacije u odgovoru i nagli preokret u pokretljivosti od stanja bez simptoma do stanja sa svim simptomima parkinsonizma u roku od nekoliko minuta. *On-off* učinak vezan je uz razinu levodope u organizmu pa sniženje doze levodope i dodavanje drugog lijeka može biti korisno. Obično se dodaje entakapon, dopaminergički agonist, amantadin ili selegilin kako bi se korigirao ovaj neželjeni učinak.

Drugi neželjeni učinak koji se javlja nakon dugotrajne primjene levodope jest slabljenje djelovanja lijeka prije uzimanja sljedeće doze, takozvani *end-dose* ili *wearing-off* učinak. U njegovu rješavanju može pomoći preparat levodope s produljenim oslobađanjem i dodavanje entakapona, dopaminergičkog agonista, amantadina i selegilina.

Što se tiče psihičkih poremećaja, dugotrajna uporaba levodope može izazvati halucinacije, paranoju te poremećaj kontrole impulsa i kompulzivna ponašanja poput hiperseksualnosti, sklonosti kockanju i psihozama.

Zbog navedenih nuspojava propisivanje levodope često se odgađa što je dulje moguće, započinjući liječenje lijekovima iz drugih skupina, najčešće agonistima dopaminergičkih receptora, pogotovo kod bolesnika mlađih od 65 godina.

Klinički važne interakcije. *Antacidi* uzrokuju brzu i cjelovitu intestinalnu apsorpciju levodope smanjenjem vremena gastričkog pražnjenja. *Hidantoin* smanjuje učinkovitost levodope. *Metionin* pojačava kliničke znakove PB-a. *Metoklopramid* povećava bioraspoloživost levodope te kao blokator dopamina može pojačati simptome parkinsonizma. Reakcija preosjetljivosti može se javiti kod istodobne primjene MAO inhibitora s levodopom, stoga je važno prekinuti terapiju najmanje dva tjedna prije uvođenja levodope. Istodobna primjena *papaverina* može smanjiti terapijski učinak levodope. *Triciklički antidepresivi* smanjuju apsorpciju levodope, a mogu se javiti i reakcije preosjetljivosti. U kombinaciji s *antihipertenzivima* povećan je rizik od nastanka posturalne hipotenzije (7).

2. Antikolinergici

Antikolinergici su prvi lijekovi koji su se rabili u liječenju PB-a, a danas se daju biperiden i triheksifenidil, ponajprije radi smirivanja tremora. Mogu se davati kao monoterapija

ili kao dodatak terapiji levodopom u ranim fazama bolesti (7, 13).

Biperiden je dostupan u obliku tableta 50 x 2 mg i otopine za injekciju 5 mg/ml (12, 14).

Mehanizam djelovanja. Antikolinergici blokiraju ekscitirajući kolinergički učinak u bazalnim ganglijima. Učinkovitiji su u liječenju tremora i rigidnosti od levodope, a manje su učinkoviti u liječenju bradikinezije i posturalne nestabilnosti. Cilj je terapije sniziti razinu i djelovanje acetilkolina, neurotransmitera koji je povišen kad je razina dopamina snižena i čijim sniženjem dolazi do smanjenja simptoma (7, 13). **Primjena lijekova i doziranje.** Liječenje odraslih osoba biperidenom započinje dozom od 1 mg (pola tablete) dva puta na dan, koja se postupno povisuje do 2 mg (1 tablete) tri puta na dan te se nekoliko dana održava na toj razini. Zatim dozu opet treba povisivati dok ne dođe do dodatnog poboljšanja simptoma. Potom se doza opet snižava do najniže moguće razine kojom se na zadovoljavajući način suzbijaju simptomi bolesti. Najbolje je uzimati lijek uz jelo kako bi se smanjile gastrointestinalne nuspojave (12).

Mjere opreza i praćenje učinaka. Antikolinergici se trebaju davati uz oprez i u pravilu ih treba izbjegavati kod bolesnika sa zastojeom u gastrointestinalnom ili mokraćno-spolnom sustavu, glaukomom uskog kuta i kod srčanih bolesti. Važno je obavijestiti liječnika ako dođe do ubrzanja srčanog ritma ili pojave boli u očima. Alkohol i druge depresore središnjega živčanog sustava treba uzimati uz oprez (7).

Nuspojave. Periferni antikolinergički učinci izazivaju nuspojave poput osjećaja suhih usta (može pomoći uzimanje tvrdih bombona), smanjenog znojenja (što rezultira manjom tolerancijom na toplinu), urinarnu retenciju, konstipaciju, povišenog intraokularnog tlaka te mučnine. Zbog bolesnikove smanjene tolerancije na toplinu antikolinergici se trebaju rabiti uz oprez tijekom ljetnih mjeseci. Od nuspojava u središnjem živčanom sustavu koje su učestalije kod starijih bolesnika antikolinergici izazivaju vrtoglavicu, delirij, dezorijentaciju, anksioznost, agitaciju, halucinacije i slabljenje pamćenja. Moguća je pojava ortostatske hipotenzije. Zbog opasnosti od pada i razvoja glaukoma koje mogu izazvati navedene nuspojave, a javljaju se češće kod starijih osoba, propisivanje antikolinergika ograničeno je samo kod mlađih osoba (7, 11, 12).

Klinički važne interakcije. Nuspojave antikolinergika mogu biti pojačane istodobnim uzimanjem drugih lijekova s antikolinergičkom aktivnosti kao što su antihistaminici, antidepresivi i fenotiazini. Antikolinergici povisuju razinu digoksina u krvi. Kada se uzimaju zajedno s haloperidolom, može doći do pojačanja shizofrenih simptoma, sniženja razine haloperidola i pojačanja tarditivne diskinezije (nuspojava dugotrajne primjene antipsihotika karakterizirana nevoljnim pokretima posebno lica, usana, jezika). Kada se uzimaju zajedno s fenotiazinima, učinak fenotiazina može se smanjiti, a antikolinergički učinak povećati (7).

3. Agonisti dopaminergičkih receptora —

Agonisti dopaminergičkih receptora izravno stimuliraju dopaminergičke receptore, imaju dulji poluživot od levodope i zbog toga manje izazivaju motoričke oscilacije (nevoljne pokrete i *on-off* učinak) nego levodopa. Rabe se kao monoterapija ili kao dodatak terapiji levodopom, a mogu se primijeniti u kombinaciji s amantadinom i antikolinergicima. Učinkovitiji su u liječenju bradikinezije, rigidnosti i poremećaja hoda nego u liječenju tremora (7, 11, 13).

Dostupni agonisti dopaminergičkih receptora jesu: bromokriptin (ergotski alkaloid), pramipeksol, ropinirol i rotigotin (noviji neergotski agonisti). Ako se rabe u početnoj terapiji u kombinaciji s niskim dozama levodope, može se odgoditi pojava motoričkih oscilacija. Mogu imati izravni antioksidativni učinak. Za razliku od levodope ne metaboliziraju se oksidativnim putem i ne stvaraju metabolite koji su slobodni radikali. Potrebno im je više vremena da dosegnu učinkovitu dozu. Obično je potrebno uvesti levodopu nakon određenog vremena za kontrolu simptoma. Pramipeksol i ropinirol često se rabe kao početna terapija umjesto levodope kod mladih bolesnika zbog svoga boljeg sigurnosnog profila.

Česte nuspojave agonista dopaminergičkih receptora jesu mučnina, halucinacije, povraćanje, ortostatska hipotenzija, dnevna pospanost. Od ostalih nuspojava važna je plućna fibroza koju izazivaju samo neergotski agonisti, npr. bromokriptin, a ne javlja se kod novijih preparata pa se bolesnicima koji uzimaju visoke doze bromokriptina preporučuje godišnji pregled funkcije pluća (9).

Novi dopaminergički neergotski agonisti uzrokuju ortostatsku hipotenziju, poremećaje spavanja, periferne edeme, konstipaciju, mučninu, diskineziju i smetenost. Obavezni su praćenje i edukacija bolesnika o prepoznavanju znakova ortostatske hipotenzije i sprječavanja pada (9).

Bromokriptin

Mehanizam djelovanja. Bromokriptin se najčešće daje u kombinaciji s levodopom kada je odgovor na levodopu narušen te kod osoba kod kojih se javljaju motoričke oscilacije pri primjeni levodope (7).

Način primjene. Dostupan je u obliku tableta s trenutačnim oslobađanjem 30 x 2,5 mg. Liječenje kod odraslih osoba započinje se s 1,25 mg bromokriptina na dan, primijenjenog uvečer. Dnevna se doza zatim svakog tjedna povisuje za 1,25 mg na dan, podijeljena u dva ili tri obroka. Dozu treba prilagođavati dok se ne postigne najniža djelotvorna doza za pojedinog bolesnika. Ako se za 6 do 8 tjedana ne postigne zadovoljavajući terapijski učinak, dnevna se doza može povisiti za 2,5 mg/dan svakog tjedna. Ako se tijekom prilagođavanja doze jave nuspojave, dozu treba sniziti i zadržati barem tjedan dana na toj razini pa tek onda opet povisiti. Ako se daje u kombinaciji s levodopom bolesnicima koji imaju motoričke oscilacije, potrebno je prije uvođenja bromokriptina sniziti dozu levodope. Kod nekih bolesnika liječenje levodopom može se potpuno ukinuti (12).

Mjere opreza i praćenje učinaka. Bromokriptin može uzrokovati fenomen prve doze koji dovodi do iznenadnog kolapsa pa se treba uzimati uz poseban oprez kod bolesnika koji su doživjeli infarkt miokarda ili aritmije. Na početku terapije može izazivati vrtoglavicu i gubitak svijesti pa bolesnici trebaju biti oprezni kod upravljanja motornim vozilima ili strojevima. Bolesnici koji uzimaju bromokriptin imaju znatno više epizoda prematurnih atrijskih kontrakcija i sinusnih tahikardija (7).

Nuspojave. Opisane su u općem dijelu o agonistima dopaminergičkih receptora.

Klinički važne interakcije. Bromokriptin je inhibitor i supstrat enzima CYP3A4 te je potreban oprez pri istodobnoj primjeni lijekova koji su također inhibitori/supstrati tog enzima poput azolskih antimikotika, inhibitora HIV proteaza itd. Kombinacija antihipertenziva i bromokriptina može izazvati sniženje krvnog tlaka. Dopaminergički antagonisti povećavaju terapijski učinak bromokriptina (7, 12).

Neergotski agonisti dopaminergičkih receptora

Pramipeksol

Mehanizam djelovanja. Pramipeksol stimulira dopaminergičke D_2 -receptore za koje se veže. Ponaša se kao hvatač slobodnih radikala i antioksidans. Također ima antidepresivni učinak kod srednje jake depresije (7).

Način primjene i doziranje. Dostupan je u obliku tableta s trenutačnim oslobađanjem u dozama od 0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg, 0,7 mg i 1,1 mg te u obliku tableta s produljenim oslobađanjem od 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 2,1 mg te 3,15 mg u različitim pakiranjima (12).

Liječenje se započinje dozom od 0,088 mg tri puta na dan ili jednom tabletom s produljenim oslobađanjem u dozi od 0,26 mg na dan. Dozu valja povisivati svakih 5 do 7 dana dok se ne postigne zadovoljavajući terapijski učinak. Maksimalna dnevna doza standardnog preparata jest tri tablete od 1,1 mg na dan ili jedna tableta s produljenim djelovanjem od 3,15 mg na dan (12).

Kada je u kombinaciji s levodopom, treba razmotriti sniženje doze levodope u pravilu 27% od početne doze. Dozu treba titrirati polako kako bi došlo do ravnoteže između djelotvornosti terapije i nuspojava, kao što su diskinezija, halucinacije, pospanost i suha usta. Može se uzimati s hranom kako bi se smanjila pojava mučnine. Prilagodba doze potrebna je kod bolesnika s poremećajima u bubrežnoj funkciji. Slabo se metabolizira, odnosno više od 90% doze izlučuje se nepromijenjeno u urinu (12).

Mjere opreza i učinak. Nagli prekid liječenja može dovesti do razvoja malignoga neuroleptičkog sindroma. Stoga je potrebno postupno snižavati dozu pramipeksola za 0,75 mg na dan sve dok se ukupna dnevna doza ne snizi na 0,75 mg (12). Sniženje doze je nužno kod bolesnika iznad 65 godina i kod

bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Liječenje pramipeksolom može dovesti do poremećaja kontrole impulsa i kompulzivnog ponašanja, primjerice kompulzivnog kockanja, hiperseksualnosti i pojačane želje za hranom o čemu treba razgovarati s bolesnikom i njegovom obitelji (7).

Klinički važne interakcije. Cimetidin smanjuje bubrežni klirens pramipeksola za 34% pa je potreban oprez kod istodobne primjene s lijekovima koji se izlučuju putem bubrega kao što su cimetidin i amantadin. U tim slučajevima potrebno je sniziti dozu pramipeksola. Kada se daje u kombinaciji s levodopom, potrebno je sniziti dozu levodope za približno 27% (7, 12).

Ropinirol

Mehanizam djelovanja sličan je kao kod pramipeksola.

Način primjene i doziranje. Dostupan je u obliku tableta s trenutačnim oslobađanjem u dozama od 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg; u obliku tableta s produljenim oslobađanjem u dozama od 2 mg, 4 mg, 8 mg te u obliku transdermalnih flastera u dozama od 1 mg/24 sata, 2 mg/24 sata, 3 mg/24 sata, 4 mg/24 sata, 6 mg/24 sata i 8 mg/24 sata (12, 14).

Početna doza ropinirol tableta s trenutačnim oslobađanjem jest 0,25 mg 3 puta na dan, tijekom prvog tjedna. Zatim se doza može povisivati u tjednim intervalima za 0,25 mg 3 puta na dan. Terapijski se odgovor obično postiže u dozi od 3 do 9 mg/dan, dok u bolesnika kod kojih se ropinirol primjenjuje kao dodatna terapija doza može biti i viša. Kod istodobne primjene levodope doza levodope može se sniziti za približno 20% (12).

Početna doza ropinirol tableta s produljenim oslobađanjem jest 2 mg na dan tijekom prvog tjedna te se tijekom drugog tjedna povisuje na 4 mg na dan. Bolesnike treba održavati na najnižoj mogućoj dozi kojom se postiže kontrola simptoma. Terapija se ne smije prekidati naglo, nego postupno tijekom sedam dana. Treba smanjiti učestalost primjene s tri puta na dva puta na dan tijekom četiri dana, a zatim na jedanput na dan za preostali dio tjedna. Kada se uzima u kombinaciji s levodopom, treba razmotriti sniženje doze levodope. Može se uzimati s hranom kako bi se smanjila pojava mučnine (12).

Mjere opreza i praćenje. Može se javiti sinkopa (iznenadan i najčešće kratkotrajan gubitak svijesti). Bradikardija je zamijećena kod bolesnika koji su liječeni ropinirolom. Većina slučajeva javlja se unutar prva 4 tjedna terapije i obično je povezana s nedavnim povišenjem doze. Stoga je potreban oprez kod istodobne primjene ropinirola s antihipertenzivima i antiaritmicima.

Nuspojave. Gore opisane.

Klinički važne interakcije. S obzirom na to da se ropinirol metabolizira putem citokromskog P450 enzima, potrebno je prilagoditi dozu ropinirola kod istodobne primjene substrata (npr. teofilin) ili inhibitora ovog sustava (npr. cipro-

floksacin, fluvoksamin, cimetidin). Povišenje koncentracije ropinirola u plazmi zabilježeno je kod istodobne primjene visokih doza estrogena budući da estrogen smanjuje klirens ropinirola za oko 36%. Stoga je potrebno prilagoditi dozu ropinirola pri uvođenju ili prekidu hormonske terapije.

ROTIGOTIN se rjeđe rabi, dostupan je preko centraliziranog postupka davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u zemljama EU-a u obliku transdermalnih flastera. Svaki flaster oslobađa 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg rotigotina u 24 sata. Jednako kao ropinirol metabolizira se putem citokromskog P450 enzima te stupa u iste interakcije (12).

4. MAO inhibitori

MAO inhibitori – selegilin i rasagilin – indicirani su u ranim fazama bolesti i kao dodatak terapiji levodopom kod osoba kod kojih dolazi do pogoršanja stanja (7, 11).

Mehanizam djelovanja. Selegilin i rasagilin selektivni su, ireverzibilni inhibitori monoaminooksidaze tipa B (MAO-B), koji sprječavaju razgradnju dopamina u mozgu. Najčešće se rabe u kombinaciji s levodopom kod bolesnika koji doživljavaju *wearing-off* fenomen na način da se skraćuje *off* vrijeme i snižava potrebna doza levodope/karbidope za 10 do 30%. Selektivnost selegilina za MAO tipa B smanjuje se s povišenjem doze i većina će bolesnika doživjeti nuspojave selegilina u dozama višim od 30 do 40 mg na dan. Oba se lijeka daju kao monoterapija u liječenju PB-a ili dodatak liječenju levodopom. Mogu znatno poboljšati kvalitetu bolesnikova života poboljšanjem njegove pokretljivosti (7).

Način primjene i doziranje. Selegilin je dostupan u obliku tableta s trenutačnim oslobađanjem od 50 x 5 mg. Uobičajena je doza 10 mg na dan i uzima se jednokratno ujutro ili podijeljeno u dvije doze, jedna ujutro, a druga u rano poslijepodne. U slučaju kombiniranja s levodopom potrebno je sniziti dozu levodope za približno 30%. Prekoračenje doze od 10 mg/dan može povećati rizik od gubitka MAO selektivnosti. Selegilin stvara aktivne metabolite n-desmetilselegilin i amfetamin (12).

Rasagilin je dostupan u obliku tableta rasagilin-mesilata u dozi od 28 x 1 mg. Daje se u dozi od 1 mg na dan i nema znatnijeg povećanja učinkovitosti s povišenjem doze. Sličan je selegilinu po svim svojstvima osim što je 5 do 10 puta potentniji, ima veću oralnu apsorpciju i ne stvara metabolite koji su derivati amfetamina (7).

Mjere opreza i praćenje. Selegilin u dozama iznad 10 mg/dan može izazvati hipertenzivnu krizu. Također, selegilin može pojačati nuspojave terapije levodopom, stoga je potrebno sniženje doze levodope za 10 do 30%.

Prema novijim preporukama Američke agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*) rasagilin se može rabiti neovisno o sadržaju tiramina u hrani, tako da nije potrebno ograničenje unosa hrane koja sadržava ti-

ramin poput sira i vina. Također se istodobno mogu rabiti simpatomimetici (npr. efedrin, pseudoefedrin) i može se sigurno provoditi lokalna anestezija sa simpatomimetičkim vazokonstriktorima (13).

Nuspojave. Od važnijih nuspojava selegilina mogu se javiti smetnje u središnjem živčanom sustavu poput vrtoglavice, glavobolje, nesanice, hipotenzije te smetnja u gastrointestinalnom sustavu poput mučnine i boli u abdomenu, gubitka tjelesne težine, smanjenja apetita i disfagije (otežanoga gutanja).

Rasagilin ne izaziva dopaminergičke nuspojave poput mučnine, hipotenzije i pospanosti, a izaziva nespecifične nuspojave kao što su opća slabost organizma, boli u zglobovima – simptomi slični gripi.

Klinički važne interakcije. Inhibitori MAO-B ne smiju se primjenjivati zajedno s meperidinom, opioidima, selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, simpatomimeticima, tricikličkim antidepressivima, neselektivnim MAO inhibitorima, dekstrometorfanom i gospinom travom. Istodobna primjena MAO-B inhibitora i navedenih tvari može izazvati serotoninski sindrom, stanje koje je opasno za život s brojnim simptomima sličnim PB-u poput tremora, grčevitih pokreta, rigidnosti. S obzirom na to da istodobna primjena selegilina i fluvoksetina može dovesti do smrtnog ishoda, prije davanja početne doze selegilina vrlo je važno pričekati da prođe najmanje 5 tjedana od uzimanja posljednje doze fluvoksetina (7).

5. COMT inhibitori

Inhibitori enzima COMT (kateholamin-O-metil transferaze) djeluju na periferni i središnji metabolizam kateholamina, uključujući levodopu. U liječenju PB-a rabe se tolkapon i entakapon kao nadopuna terapiji levodopom kada se učinak levodope počinje smanjivati. Dodatak COMT inhibitora rezultira udvostručenjem poluvremena eliminacije i povećanjem oralne biorasploživosti levodope s 40 na 50%, što produljuje njezin terapijski učinak (7, 11, 13).

Tolkapon

Mehanizam djelovanja. Tolkapon je selektivni i reverzibilni inhibitor COMT periferno i centralno.

Način primjene i doziranje. Dostupan je centraliziranim postupkom davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u zemljama EU-a. Početna je doza od 100 do 200 mg tri puta na dan. Uobičajena je dnevna doza od 200 mg tri puta na dan (12).

Ako se poboljšanje ne javi nakon tri tjedna terapije, treba je prekinuti zbog mogućeg zatajenja rada jetre. Nagli prekid terapije ili naglo sniženje doze može dovesti do pojave vrućice i teške rigidnosti slične onoj koja se javlja kod neuroleptičkoga malignog sindroma.

Mjere opreza i praćenje. Zabilježeni su slučajevi fatalnog

zatajenja jetre. Ljekarnici mogu savjetovati bolesnicima kako da sami prate simptome koji upućuju na razvoj zatajenja jetre poput stolice obojene kao glina, žutice, mučnine, gubitka apetita ili letargije. Također, važno je pratiti funkciju jetrenih enzima (AST i ALT) svaka dva tjedna tijekom prvih godinu dana, svaka 4 tjedna tijekom sljedećih 6 mjeseci i nakon toga svakih 8 tjedana.

Nuspojave. Mogu se javiti dispepsija, abdominalni grčevi, blaga parestezija nogu, obojenje urina koje je bezopasno i na koje ljekarnik treba upozoriti bolesnike. Budući da tolkapon povećava biorasploživost levodope, može se javiti ortostatska hipotenzija. Dijareja se obično javlja unutar 6 do 12 tjedana nakon početne primjene, ali se može javiti i prije. Obično nestaje nakon prestanka uzimanja terapije. Katkad se javljaju halucinacije uz nesanicu i snažno sanjarenje, što obično nestaje sniženjem doze levodope. Tolkapon može potencirati dopaminergičke nuspojave levodope i uzrokovati ili pogoršati diskineziju. Sniženjem doze levodope može doći do nestanka simptoma. Zabilježeni su rijetki slučajevi rabdomiolize.

Klinički važne interakcije. Potreban je oprez kod istodobne primjene tolkapona s lijekovima koji se metaboliziraju preko COMT sustava poput metildope, dobutamina, apomorfina. Tolkapon ima afinitet prema CYP 450 2C9 izoenzimu slično kao varfarin pa se kod istodobne primjene s varfarinom koagulacijski parametri moraju redovito kontrolirati. MAO i COMT dva su glavna enzimatska sustava uključena u metabolizam kateholamina. Kombinacija tolkapona s neselektivnim MAO inhibitorom rezultirat će inhibicijom puta odgovornog za normalni metabolizam kateholamina pa se izbjegava njihova istodobna primjena. Međutim, tolkapon se može primjenjivati istodobno sa selektivnim MAO-B inhibitorom, kao što je selegilin, u preporučenoj dozi koja je niža ili jednaka 10 mg/dan (7, 13).

Entakapon

Za razliku od tolkapona entakapon samo periferno inhibira COMT enzim. Indiciran je kao dodatak terapiji levodopom kod osoba kod kojih se javlja tzv. *end-off dose/wearing-off* učinak jer produljuje trajanje perioda bez simptoma (*on-time*) i smanjuje trajanje perioda u kojem se javljaju simptomi (*off-time*) (7).

Način primjene i doziranje. Dostupan je u obliku tableta obloženih filmom s trenutačnim oslobađanjem u više kombinacija:

- levodopa (125 mg) + karbidopa (31,25 mg) + entakapon (200 mg)
- levodopa (100 mg) + karbidopa (25 mg) + entakapon (200 mg)
- levodopa (150 mg) + karbidopa (37,5 mg) + entakapon (200 mg)
- levodopa (200 mg) + karbidopa (50 mg) + entakapon (200 mg)
- levodopa (50 mg) + karbidopa (12,5 mg) + entakapon (200 mg)
- levodopa (75 mg) + karbidopa (18,75 mg) + entakapon (200 mg)

Nagli prestanak uzimanja može dovesti do znakova i simp-

toma PB-a koji zahtijevaju hitnu intervenciju poput vrućice ili smetenosti, simptoma sličnih neuroleptičkomu malignom sindromu (12, 14).

Mjere opreza i praćenje. Entakapon se ne smije primjenjivati zajedno s MAO inhibitorima i lijekovima koji se metaboliziraju preko COMT sustava kao što su izoprenalin, epinefrin, dopamin jer može doći do ubrzanog rada srca, aritmija i znatnog povišenja krvnog tlaka.

Trebaju ga uzimati uz oprez osobe koje imaju poremećen rad jetre. Primijećeno je da bolesnici na terapiji entakaponom imaju povećan rizik od razvoja kardiovaskularnih poremećaja poput infarkta miokarda i povećan rizik od razvoja raka prostate (7, 13).

Klinički važne interakcije. Mogu stupiti u interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju putem citokromatskog P450 enzima pa je potreban oprez u tim kombinacijama. Soli željeza i digoksin smanjuju bioraspoloživost levodope/karbidope/entakapona. Entakapon može obojiti urin, znoj ili slinu, što nema kliničke važnosti i na što valja upozoriti bolesnika (7, 13).

Ostali lijekovi u liječenju PB-a _____

Amantadin _____

Mehanizam djelovanja. Amantadin je N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonist koji je u dvije trećine bolesnika učinkovit u terapiji ranog i blagog parkinsonizma. Može se primjenjivati samostalno ili u kombinaciji s levodopom pojačavajući njezine učinke te smanjujući diskineziju koja se javlja u kasnijim fazama bolesti. Mehanizam djelovanja nije poznat, ali se pretpostavlja da ima antikolinergičke učinke (smanjuje tremor, rigidnost i bradikineziju) te dopaminomimetička svojstva (povećanje sinteze i oslobađanja dopamina).

Terapijski učinci amantadina mogu se zapaziti unutar prvih nekoliko tjedana terapije.

Način primjene i doziranje. Prije početka liječenja amantadinom te tijekom prvog i trećeg tjedna liječenja potrebno je snimati EKG. Dostupan je u obliku tableta s trenutačnim oslobađanjem u dozi od 100 mg. Početna je doza amantadina 100 mg/dan prva 4 do 7 dana. Nakon toga se doza može povisiti na 200 do 300 mg kao doza održavanja, s tim da je maksimalna dnevna doza 400 mg (12).

Mjere opreza i praćenje. Amantadin je kontraindiciran kod teškoga srčanog zatajenja, AV bloka 2. i 3. stupnja, produljenog QT intervala, vidljivih U-valova, kod snižene razine kalija ili magnezija u krvi. Trebaju ga uzimati uz oprez bolesnici koji pate od bubrežnih bolesti, hipertrofije prostate, glaukoma zatvorenog kuta, čestih promjena mentalnog statusa i u tim je slučajevima nužno prilagoditi dozu amantadina (12). Tolerancija na amantadin obično se javlja unutar 6 do 12 mjeseci i u tom slučaju treba dodati lijek iz druge skupine ili povisiti dozu.

Nuspojave. Bolesnika treba upoznati s mogućim nuspojavama poput psihičkih smetnja, kognitivnih poremećaja i sme-

tenosti. Bolesnici mogu oboljeti od kongestivne srčane bolesti pa je nužno periodično mjerenje i praćenje krvnog tlaka kod bolesnika s infarktom miokarda ili aritmijama. Često se javljaju edemi, crvenilo i promjene na koži donjih udova koje nestaju s prestankom uzimanja amantadina.

Klinički važne interakcije. Kontraindicirano je istodobno uzimanje amantadina i lijekova koji dovode do produljenja QT vala poput nekih makrolidnih antibiotika, tricikličkih i tetracikličkih antidepresiva, određenih antihistaminika, antipsihotika, antiaritmika skupine I A i još nekih lijekova s tim svojstvom.

Amantadin povećava antikolinergički učinak antikolinergika, stoga pri istodobnoj primjeni dozu antikolinergika treba sniziti. Diuretik hidroklorotiazid s triamterenom smanjuje urinarno izlučivanje amantadina, što dovodi do povišenja njegove koncentracije u plazmi (7, 11, 13).

Liječenje popratnih simptoma PB-a _____

U liječenju popratnih simptoma PB-a rabe se:

- **triciklički antidepresivi** za liječenje depresije
- **β-blokatori** (posebno propranolol), benzodiazepini i primidon za liječenje tremora
- **antihistaminici** (difenhidramin-hidroklorid) za liječenje srednje jakog tremora. No, zbog nuspojava koje izaziva u središnjem živčanom sustavu treba se rabiti uz oprez kod starijih osoba.

U kasnijim fazama PB-a razvijaju se ovi simptomi i spomenuti lijekovi pomažu u njihovu uklanjanju:

- urinarna urgencija → oksibutinin
- urinarna retencija → apomorfín
- konstipacija → vlakna, polietilen glikoli
- tenezmi → klonazepam, apomorfín
- hipersalivacija → antihistaminik, antikolinergik
- disfagija → tekuća levodopa
- krize preznjavanja → β-blokatori, antikolinergici
- dnevna pospanost → selegilin
- noćne more → amitriptilin, klonazepam
- napadaji panike i depresije → tekuća levodopa, amitriptilin
- ortostatska hipotenzija → domperidon, dezmpresin
- disfonija → sniženje doze levodope, terapija govora
- boli → amitriptilin, fluvoksamin (7).

U odmaklim fazama bolesti često se javlja **demencija**, odnosno gubitak pamćenja, koja nastaje zbog gubitka živčanih stanica u mozgu odgovornih za pamćenje i donošenje odluka. Inhibitori acetilkolinesteraze pomažu u liječenju demencije nastale razvojem PB-a, ali ljekarnik treba biti svjestan brojnih kontraindikacija i mjera opreza pri primjeni ovih lijekova (9).

Neurokirurško liječenje _____

Neurokirurško liječenje primjenjuje se kod bolesnika koji ne reagiraju odgovarajuće na terapiju lijekovima. Nekad se provodila

palidotomija (stereotaksična ablacija dijelova globusa palidusa u mozgu) koja je dovela do znatnog poboljšanja vezanog uz *off* stanje, no postojao je rizik od hemoragije, ozljeda mozga, a spomenuto poboljšanje uglavnom je nestajalo nakon kraćeg vremena pa se danas više ne primjenjuje. Danas se uglavnom provodi visokofrekventna električna stimulacija *nucleusa subthalamicusa* s pomoću elektroda koje se ugrađuju u mozak. Transplantacija fetalnih dopaminergičkih stanica još je u fazi ispitivanja (7, 11).

ULOGA LJEKARNIKA U LIJEČENJU I TERAPIJI PB-a

Budući da je PB kronična bolest, osobe koje boluju od PB-a do kraja života uzimaju lijekove i često su u kontaktu s liječnicima i ljekarnicima. Studije iz drugih zemalja pokazale su da je uloga ljekarnika u liječenju ove bolesti važna posebno u području rješavanja problema koji su vezani uz terapiju antiparkinsonicima (15 - 20).

Farmaceutska grupacija Europske unije (PGEU), organizacija koja zastupa ljekarničku profesiju na području Europske unije, u svojim izjavama naglašava i promovira važnost uloge ljekarnika u promociji zdravog starenja i liječenja bolesti koje zahvaćaju stariju populaciju. Posebno naglašavaju važnost provjere ustrajnosti u liječenju bolesti kao što je PB, budući da starije osobe zbog problema s pamćenjem, motorikom i vidom češće imaju teškoće u razumijevanju terapijskih režima, u vađenju lijeka iz blistera ili bočice te pri čitanju uputa o lijeku (21).

Na Malti je 2012. godine provedena studija kojom se testirala intervencija koju su provodili ljekarnici u bolnici (17). Intervencija se sastojala od izrade plana ljekarničke skrbi, izrade letaka i razgovora s oboljelima od PB-a i njihovim skrbnicima o bolesti i liječenju. Cilj studije bio je utvrditi kakva je ustrajnost bolesnika u liječenju PB-a, procijeniti kvalitetu bolesnikova života i utvrditi važnost uloge ljekarnika. Rezultati su pokazali da je uloga ljekarnika bila veoma važna i korisna za osobe koje boluju od PB-a i njihove skrbnike. Primjerice, razgovor s ljekarnikom o promjenama ponašanja (poremećaji kontrole impulsa) koje se javljaju kao nuspojava dopaminergičkih agonista ocijenjen je od bolesnika kao vrlo koristan i vrijedan.

Udruga za potporu osobama koje su oboljele od PB-a iz Velike Britanije, *Parkinson's UK*, izdala je brošuru o ulozi bolničkih odnosno kliničkih farmaceuta u liječenju PB-a (20). Naglašava se važnost sudjelovanja farmaceuta u multidisciplinarnome bolničkom timu u liječenju PB-a. Primjerice, uočena je važnost sudjelovanja ljekarnika u liječničkim vizitama radi kontrole terapijskog režima propisanog bolesnicima pri prijmu u bolnicu, provjere dostupnosti propisanih lijekova, mogućnosti primjene lijeka na vrijeme i kontrole nuspojava propisanih lijekova. Jednako kao u studiji s Malte opisuje se važna uloga ljekarnika u povećanju svjesnosti bolesnika i njihovih skrbnika o rješavanju nuspojava dopaminergičkih agonista (manjak kontrole impulsa i kompulzivno ponašanje) savjetovanjem o sniženju doze dopaminergičkog agonista i započinjanjem psihoterapije.

Ljekarnici trebaju imati na umu da se uz PB često javljaju i druge bolesti te da pojedini lijekovi za liječenje drugih bolesti mogu stupiti u interakciju s antiparkinsonicima. Stoga terapijski režim treba biti individualiziran i odgovor bolesnika na terapiju treba biti stalno praćen kako bi se izbjegle nuspojave.

Aktivnosti ljekarnika u sklopu pružanja skrbi oboljelima od PB-a jesu:

- surađivati i biti potpora liječnicima u postavljanju dijagnoze PB-a pružanjem informacija o simptomima koji mogu pomoći u razlikovanju simptoma parkinsonizma kao posljedice postojeće bolesti i simptoma parkinsonizma uzrokovanih PB-om
- poznavanjem simptoma PB-a ljekarnicima treba biti jasno je li propisani terapijski režim djelotvoran ili ga treba mijenjati te o tome razgovarati s bolesnikom i liječnikom. Posebno valja pratiti motoričke simptome poput bolesnikova držanja i pokreta
- savjetovati bolesnike o tome kako da sami prate simptome i na taj način sami steknu uvid u djelotvornost terapije. O svakoj promjeni simptoma potrebno je otvoreno razgovarati s bolesnikom ili njegovim skrbnikom
- izrada plana ljekarničke skrbi koji omogućuje prepoznavanje mogućih problema u liječenju i praćenje provođenja dogovorenih mjera, što je posebno važno za osobe koje istodobno uzimaju više različitih lijekova za liječenje drugih bolesti
- pri izdavanju lijeka provjeravati nuspojave i interakcije propisanih lijekova i sa sigurnošću utvrditi da je svaka promjena doza postupna
- razgovarati s bolesnikom ili njegovim skrbnikom o čestim nuspojavama levodope i dopaminergičkih agonista (mučnini, ortostatskoj hipotenziji i pospanosti) jer su u mnogim slučajevima one razlog naglog prekida terapije. Također, u razgovoru savjetovati bolesnike na koji način mogu olakšati neželjene terapijske učinke
- obavijestiti bolesnika da se nuspojava lijeka, pa makar ona bila i poznata, mora prijaviti liječniku ili ljekarniku
- pri svakom posjetu provjeriti postoje li problemi s gutanjem lijeka i je li bolesniku problem otvaranje pakiranja lijeka te po potrebi poduzeti odgovarajuće mjere
- obavijestiti bolesnika u kojem vremenu valja očekivati djelotvornost terapije. Učinci levodope mogu biti vidljivi brzo, nakon nekoliko doza ili dana, ali mogu biti vidljivi i za nekoliko tjedana ili čak mjeseci. Dopaminergičkim agonistima treba čak i dulje pa terapijski učinci postaju vidljivi obično za nekoliko ili čak i do 12 tjedana. Ako bolesnik nije upoznat s vremenom kada lijek postaje djelotvoran, često samoinicijativno prekida uzimanje terapije smatrajući je neučinkovitom
- upoznati bolesnika sa simptomima i opasnostima koje nastaju naglim prestankom uzimanja terapije i na taj način spriječiti takvu aktivnost.

U budućnosti će se možda nešto više znati o uzrocima PB-a, no do tada liječenje se temelji na olakšavanju simptoma i poboljšanju kvalitete života bolesnika. Ljekarnici su najdostupniji zdravstveni radnici i njihova je uloga u liječenju PB-a nezaobilazna i važna. Kako bi mogli pružati odgovornu skrb, važno je obnavljati svoja znanja i biti u tijeku s najnovijim spoznajama o liječenju i terapiji PB-a (15 - 20).

Prikazi bolesnika

SLUČAJ 1.

Opis slučaja:

52-godišnja gospođa dolazi u ljekarnu po svoju redovitu terapiju pramipeksolom, tablete s trenutačnim oslobađanjem od 0,7 mg koje uzima tri puta na dan. Žali se da odnedavno osjeća slabost u tijelu, drhtanje tijela i omaglicu, što joj se čini kao nagli pad tlaka ili šećera u krvi te traži savjet ljekarnika u vezi s rješavanjem ove tegobe.

Terapija koju gospođa trenutačno primjenjuje uz pramipeksol:

- progesteron u obliku tableta od 100 mg 2 puta na dan tijekom posljednja dva tjedna menstrualnog ciklusa
- vitamin D 1000 i. j. na dan
- 1000 mg kalcija na dan (u obliku tableta kalcijeva citrata)
- multivitaminski preparat šumeći pripravak (ne može se sjetiti naziva)
- acetilsalicilna kiselina u obliku tableta od 100 mg jedanput na dan
- estradiol 0,01%-tna krema za rodnicu, aplikacija jedanput uvečer.

PB je gospođi dijagnosticiran prije 4 mjeseca i od tada uzima pramipeksol. Zbog menopauzalnih tegoba istodobno uzima hormonsku nadomjesnu terapiju, a radi sprječavanja duboke venske tromboze uzima acetilsalicilnu kiselinu.

Ljekarnik dodatno saznaje kako gospođa misli da joj primijenjena terapija pramipeksolom uzrokuje ove simptome te da razmišlja o prestanku uzimanja lijeka.

Utvrđeno je nekoliko problema:

1. mogućnost naglog pogoršanja stanja koje nastaje prestankom uzimanja pramipeksola
2. nuspojave primijenjene terapije
3. moguće predoziranje kalcijem i vitaminom D.

Ljekarničke intervencije vezane uz navedene probleme:

Vrlo je važno objasniti da se terapija pramipeksolom ne smije naglo prekidati jer to dovodi do razvoja malignoga neurolepičkog sindroma, potencijalno smrtonosnog sindroma koji, između ostaloga, karakterizira jaka rigidnost mišića uz vrućicu i pojavu plućnih infiltrata.

Također treba educirati gospođu o najučestalijim nuspojavama primjene pramipeksola (hipotenzija, omaglica, mučnina, živi snovi, diskinezija). Moguće je da su simptomi koje

gospođa opisuje vezani uz primijenjenu terapiju pramipeksolom i da bi sniženje doze lijeka moglo smanjiti ili ukloniti spomenute tegobe. Radi toga je potrebno uputiti gospođu liječniku.

Potrebno je objasniti da se mogući pad zbog ortostatske hipotenzije može spriječiti polaganim ustajanjem i pridržavanjem pri svakom ustajanju.

Gospođu treba informirati da su dopuštene kombinacije lijekova koje primjenjuje te da nisu zabilježeni slučajevi međusobnih neželjenih interakcija.

Potrebno je preporučiti prestanak uzimanja multivitaminskog preparata s obzirom na to da su dnevne potrebe za kalcijem i vitaminom D već zadovoljene u pojedinačnim preparatima i da dodatni unos nije potreban.

Praćenje:

Provjeriti kod sljedećeg posjeta je li gospođa razgovarala s liječnikom i je li došlo do poboljšanja stanja i nestanka simptoma.

SLUČAJ 2.

Opis slučaja:

Prije 8 mjeseci 62-godišnjem gospodinu dijagnosticiran je PB i od tada uzima kombinaciju levodopa 250 mg/karbidopa 25 mg u obliku tableta jedanput na dan.

Na posljednjem pregledu liječnik mu je napomenuo da bi trebao izbjegavati hranu bogatu bjelančevinama budući da smanjuje učinak levodope. Gospodin je pretražujući internet saznao da postoje različita mišljenja i teorije, od toga da osoba treba potpuno prekinuti unos, smanjiti unos odnosno ograničiti unos hrane bogate bjelančevinama. Zanima ga mišljenje ljekarnika. Također je pretraživanjem interneta pronašao blog preko kojeg se reklamira određeni biljni pripravak za liječenje PB-a. Gospodin se čini zainteresiranim za nabavu tog pripravka i pita može li se naručiti u ljekarni.

Utvrđeno je nekoliko problema:

1. nedoumica oko uzimanja hrane bogate bjelančevinama s propisanim terapijom
2. nerazumijevanje oko moguće opasnosti koju donosi uzimanje sumnjiva pripravka.

Ljekarničke intervencije:

Potrebno je objasniti da hrana bogata bjelančevinama može interferirati s prijenosom levodope u središnji živčani sustav smanjenjem njezine apsorpcije, što može dovesti do smanjenja njezine učinkovitosti. Stoga simptomi PB-a mogu biti više ili manje izraženi ovisno o količini unesene hrane koja je bogata bjelančevinama. Kod osoba koje primjenjuju levodopu važno je izbjegavati sve vrste proteinskih dijeta, dok unos bjelančevina u hrani ne treba biti ukinut, već uravnotežen. Preporučuje se uzimati hranu bogatu bjelančevinama (kao što su sve vrste mesa, riba, jaja, mliječni proizvodi) dva sata prije odnosno dva sata nakon uzimanja levodope/karbidope.

Vezano za biljni pripravak, za koji je gospodin zainteresiran, potrebno je objasniti da se takav i slični pripravci trebaju strogo izbjegavati. Naime, ljekarnik doznaje da spomenuti oglas navodi brojna „magična” svojstva pripravka, ali ne sadržava podatke o sastavu i nazivu proizvođača pripravka ili odgovorne osobe, a kao kontakt se navodi samo broj mobilnog telefona privatne osobe.

Mnogi pripravci koji se prodaju na isti način, *on-line* i telefonskim naručivanjem od privatnih osoba i bez podataka o proizvođaču i sastavu proizvoda, mogu biti izuzetno štetni za zdravlje i dovesti do pogoršanja simptoma i općeg statusa bolesnika.

Potrebno je razgovarati s bolesnikom o razlozima zbog kojih razmišlja o spomenutom pripravku, postoje li neki problemi i teškoće s terapijom koju uzima i na koji im način pristupiti.

LITERATURA

- Trkanjec Z. Parkinsonova bolest – uvod, etiologija i patologija; 2013. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/8407/Parkinsonova-bolest-uvod-etiologija-i-patologija.html>. Datum pristupa: 24. 3. 2014.
- Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Fauci AS. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16. izdanje. McGraw-Hill Medical; 2005, str. 2406–12.
- Relja M. Parkinsonova bolest – etiologija, dijagnostika i liječenje. Medix 2004;10/52:107–8.
- Ministarstvo zdravlja. Svjetski dan Parkinsonove bolesti 11. travnja 2012. Dostupno na: http://www.zdravlje.hr/novosti/ostale_vijesti/svjetski_dan_parkinsonove_bolesti_11_travnja_u_hrvatskoj_je_danas_između_10_000_i_12_000_oboljelih_no_ucestalost_raste_sa_starenjem_populacije. Datum pristupa: 24. 3. 2014.
- Bene R, Antić S, Budišić M i sur. Parkinson's Disease. Acta Clin Croat 2009;48:377–80.
- Trkanjec Z. Parkinsonova bolest – patofiziologija i klinička slika. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/8408/Parkinsonova-bolest-patofiziologija-i-klinicka-slika.html>. Datum pristupa: 24. 3. 2014.
- Shargel L, Mutnick AH, Souney PF, Swanson LN. Comprehensive Pharmacy Review for NAPLEX. 8. izdanje. Lippincott Williams & Wilkins; 2013, str.774–92.
- Babić T, Mahović D. Parkinson's Disease – Challenges in New Drug Development. Coll Antropol 2008;4:1275–81.
- Carden MJ. The Role of Pharmacists in Treating & Managing Parkinson's Disease. Accreditation Council for Pharmacy Education; 2010.
- European Parkinson's Disease Association. Schwab and England Activities of Daily Living. Dostupno na: <http://www.epda.eu.com/en/parkinsons/in-depth/parkinsonsdisease/rating-scales/schwab-and-england-adl/>. Datum pristupa: 4. 5. 2014.
- Trkanjec Z. Liječenje Parkinsonove bolesti. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/8440/Lijecenje-Parkinsonove-bolesti.html>. Datum pristupa: 24. 3. 2014.
- Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Baza lijekova. Sažetak opisa svojstava lijekova za liječenje Parkinsonove bolesti (ATK N04). Dostupno na: www.almp.hr. Datum pristupa: 14. 4. 2014.
- Grimes DA. Parkinson's Disease. U: Gray J, ur. Therapeutic Choices. Canadian Pharmacists Association; 2011, str.283–91.
- Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Osnovna i dopunska lista HZZO. Dostupno na: <http://www.hzzo.hr/hr>. Datum pristupa: 14. 4. 2014.
- Herkes D, Mynors G. Community Pharmacy Parkinson's Pilot. European Parkinson's Disease Association Journal 2006;7:4–5.
- Chen JJ. The Pharmacist's Perspective on Treatment of Early-Stage Parkinson's Disease. Medscape Education Neurology & Neurosurgery; 2010. Dostupno na: www.medscape.org/viewarticle/722893. Datum pristupa: 14. 4. 2014.
- Shueb A. Pharmacist intervention in the management of Parkinson's disease: Evaluating the pharmacist's intervention at a movement disorders outpatient clinic. Eur J Hosp Pharm 2012. doi:10.1136/ejhp-harm-2011-000036.
- Poon LH, Lee AJ, Chiao TB, Kang GA, Heath S, Glass GA. Pharmacist's role in a Parkinson's Disease and movement disorders clinic. Am J Health Syst Pharm 2012; 69:518–20.
- Wick JY. Treating Parkinson's Disease: The Pharmacist's Role. Pharmacy Times 2010. Dostupno na: www.pharmacytimes.com/publications/issue/2010/March2010/FeatureParkinsons0310. Datum pristupa: 14. 4. 2014.
- Parkinson's UK. Parkinson's: Key information for hospital pharmacists; 2011. Dostupno na: www.parkinsons.org.uk. Datum pristupa: 14. 4. 2014.
- Pharmaceutical Group of European Union. Active and Healthy Ageing. Dostupno na: www.pgeu.eu/policy/22-active-and-healthy-ageing.html. Datum pristupa: 14. 4. 2014.



ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:

Danijela Jonjić, mag. pharm., MPH
Hrvatska ljekarnička komora
Martićeva 27/III
10000 Zagreb
e-mail: djonjic0102@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

27. 4. 2014.

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

15. 6. 2014.

