

Parkinson-kór gyógyszeres kezelése

Dr. Nagy Ferenc
PTE ÁOK
Neurológiai klinika

Első próbálkozások:

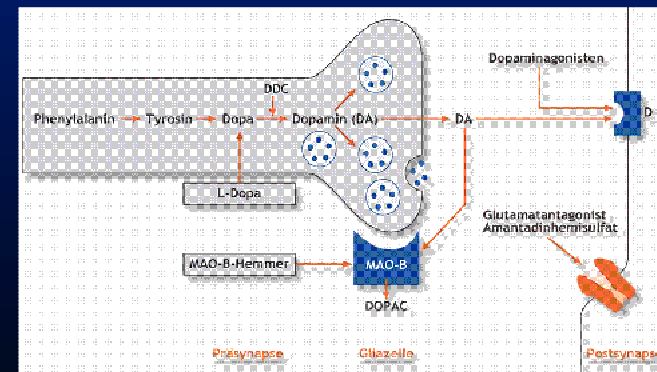
1860-ban Charcot hyoscin és scopolamin

1957-ben Carlson

1961-ben Ehringer L-dopa kezelés hatékony PD-ben

Terápiás lehetőségek Parkinson-kórban

- Dopamin szintézis növelése
- Dopamin release fokozása
- Dopamin reuptake gátlás
- Dopamin katabolizmus gátlása
- Dopamin agonisták
- Egyéb transzmitter rendszerek
- Progresszió gátlása
- Műtétek
- Fizikális terápia



A parkinson-kór kezeléséhez használt gyógyszerek csoportjai:

- **Carbidopa/benserazid/levodopa**

(Sinemet, Modopar, Duellin)

- **Dopamin agonisták**

(Bromocriptine, Pergolide, Pramipexol, Ropinirole, Apomorphine)

- **Catecholamine-o-methyltransferase inhibitor**

(COMT gátlók, entacapone, tolcapone)

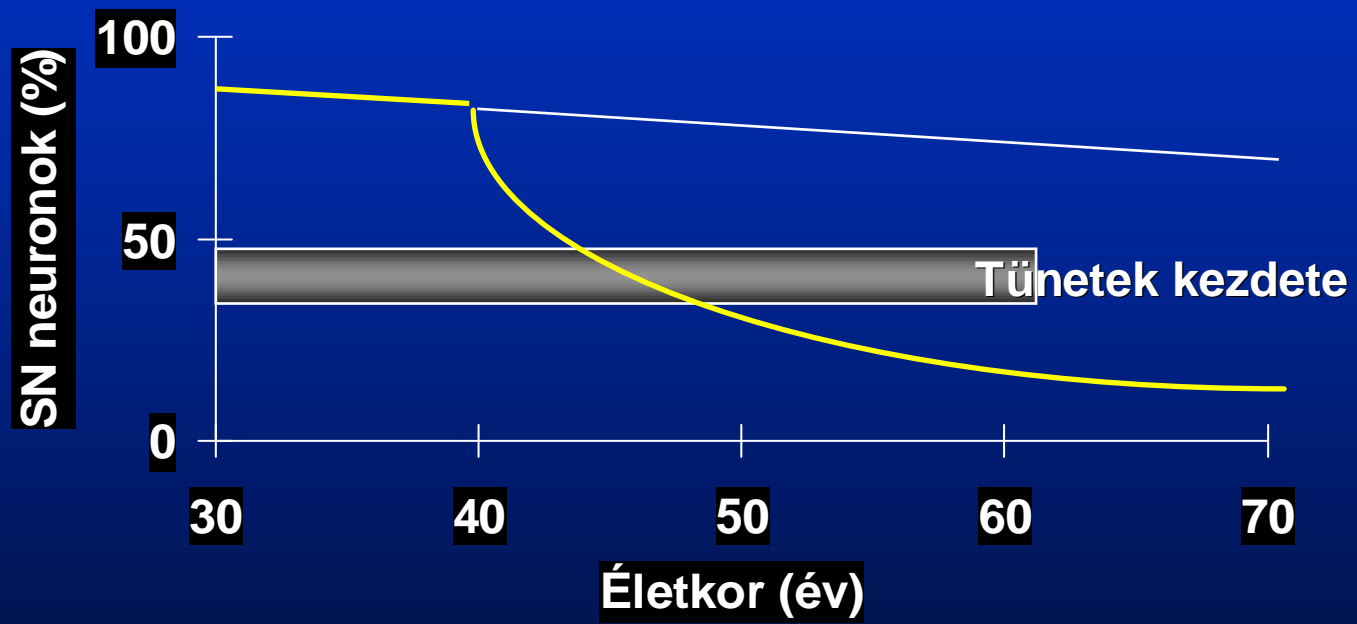
- **Amantadine**

(Viregyt-K, PK Mertz)

- **Anticholinerg szerek**

- **Monoamin oxidase B inhibitors**

(Selegiline, Rasagiline)

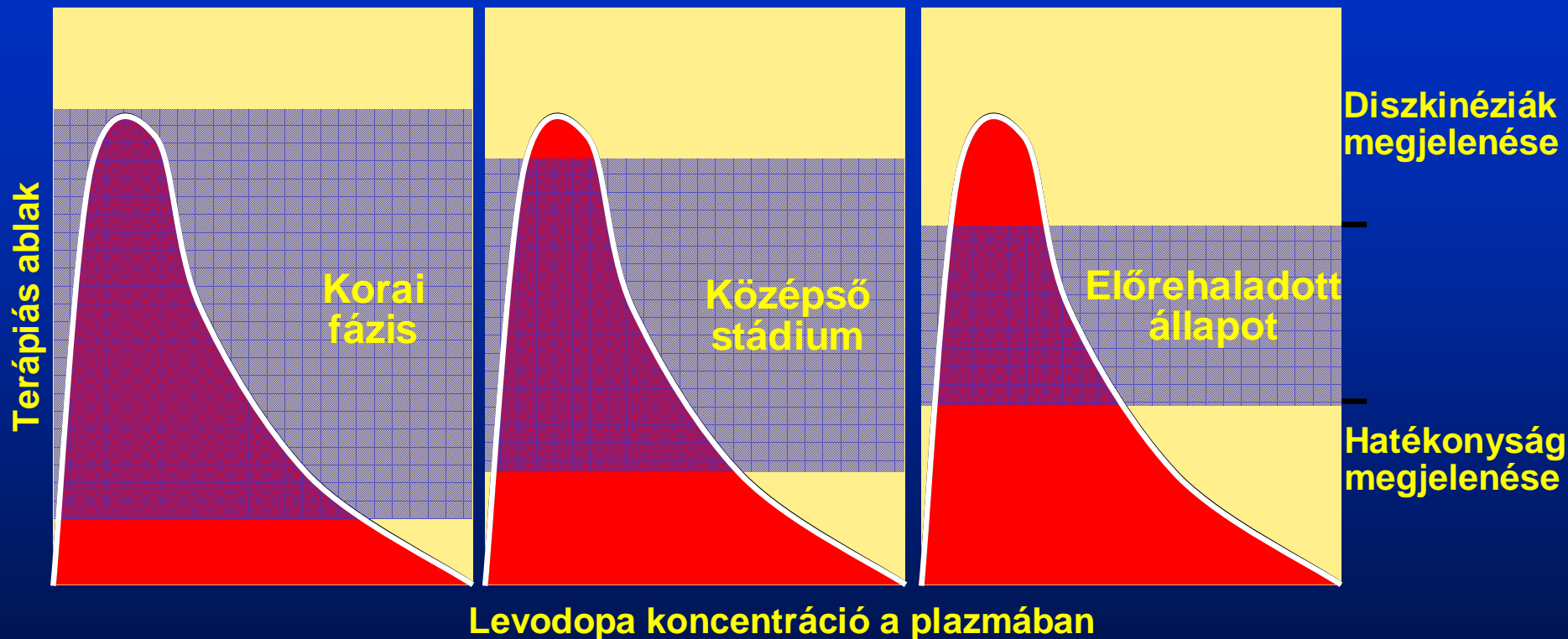


L-DOPA (Levodopa)

- Hatásmechanizmus: dopamin prekursor, passzálja a BBB-t
- Hatás: a legjobb anitparkinson szer (szubsztitúció!) hypokinesisre, bradykinesisre, tremorra
- Dózis: individuális , max. 1000-1500 mg
- Mellékhatások: gastrointestinalis, pszichés, hypotonia
- Készítmények: csak DDC gátlóval, ill.COMT gátlóval együtt!!

A betegség előrehaladtával a terápiás ablak szűkül*

A tünetek és a mellékhatások jelzik a levodopa terápiás ablak szűkülését*



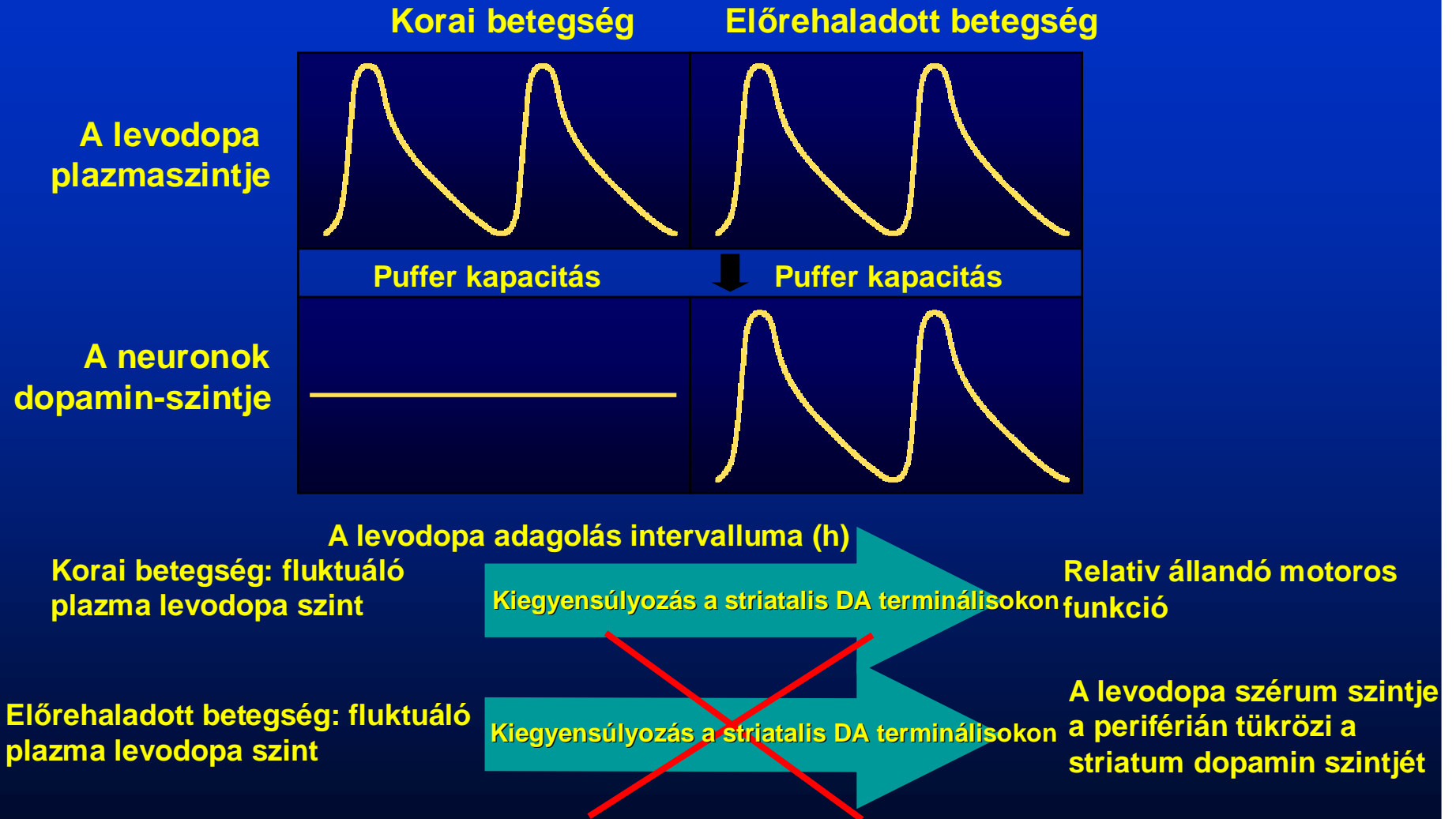
- ◆ Egyenletes, kifejezett válasz
- ◆ A diszkinéziák nem, vagy csak ritkán jelentkeznek

- Lerövidült időtartam
- Gyakoribbá váló diszkinéziák

- Rövid, nem kielégítő válasz
- Az “on” idő hossza összefüggésben van a diszkinéziákkal

Stocchi F, et al. *Eur Neurol.* 1996;36(suppl 1):38-42.

A levodopa és dopamin szintek ábrázolása a betegség előrehaladtával



*Artist's representation of plasma levodopa and dopamine levels in disease progression
 Olanow CW, et al. *Trends Neurosci.* 2000.

L-DOPA függô motoros fluktuációk osztályozása PD-ben

Klinikai kép	Pathofiziológia
Wearing-off	rövid L-DOPA half-life csökkent preszinaptikus felhalmozódás
Delayed on	lassult gyomorürülés lassult intestinális absorpció
Dose failures (no-on)	elégtelen gyomorürülés elégtelen intestinalis absorpció elégtelen vér-agy gát transzport
Komplex on-off	striatális farmakodinámiás változások

Gyógyszerindukált dyskinesziák PD-ben

1. „On-periódus” dyskinesziák (interdose)

Phasicus (choreiform) végtagmozgások

Dystóniás craniocervicalis mozgások (PD kiindulási oldalán kifejezettebb)

2. Bifázisos dyskinesziák

Egy adott L-DOPA dózis kezdetén és/vagy wearing off periódusában jelentkező dystonia

Fázisos és dystóniás mozgások keveredése (mobil dystonia)

3. Off periodus dystonia („early morning dystonia”)

Nagyon gyakori disztális végtag láb (lábfej), általában féloldali

Fájdalmas

Abnormis, pulzáló stimuláció a denervált striátális dopaminerg receptorok molekuláris modifikációját eredményezi (cFos upreguláció, proencephalin mRNS expresszió)

Késői levodopa komplikációk

- Fluktuációk
 - end-of-dose zavar
 - on-off jelenség (+ dystonia)
- Dyskinesziák
 - peak dose dyskinesia (2 év után a betegek 30%-ban!)
 - low dose dyskinesia
 - biphasic dyskinesia

Betegség progressziója:

freezing

posturális imbalansz

dysarthria, dysphagia

Nem motoros komplikációk:

neuropsychiátriai

alvászavar

autonom tünetek

L-Dopa slow-release preparations:

HBS Madopar (100mg L-dopa 25mg benszerazid)

Sinemet CR (200 mg L-dopa+50mg carbidopa)

A konvencionális L-dopa-hoz képest:

Késleltetik a L-dopa csúcskoncentráció kezdetét

A plazma szint csökkenése lassúbb

Alacsonyabb csúcskoncentráció

25%-al csökkent bioavailability

L-Dopa slow-release preparations:

Klinikai hatások:

- Delayed „on”,- különösen reggel!
- Stabilabb plazmaszint (*end-of-dose response swings* csökkenés, mindazonáltal a motoros fluktuáció megelőzését vizsgáló 10 randomizált, kontrollált vizsgálat (slow release versus conventional L-dopa) eredményei ellentmondóak)
- A közepes fluktuációt mutató esetekben az *interdose intervallumok* nyújthatók (ritkábban adható)
- Nagyobb teljes napi adag

L-Dopa slow-release preparations:

Nem minden fluktuáló betegen segít a CR formula:

- Kiszámíthatatlan és később jelentkezik az „on” kezdete
 - Az alacsonyabb peak dose,
 - megnyújthatja a bifázikus dyskinesiót
-
- 2 vizsgálat de novo, initial slow versus L-dopa kezelés összehasonlítására:
 - Nincs szignifikáns különbség*
 - sem a motoros komplikációk gyakoriságában
 - sem azok kezdetében

Egyéb, új farmakokinetikájú L-dopa preparátumok:

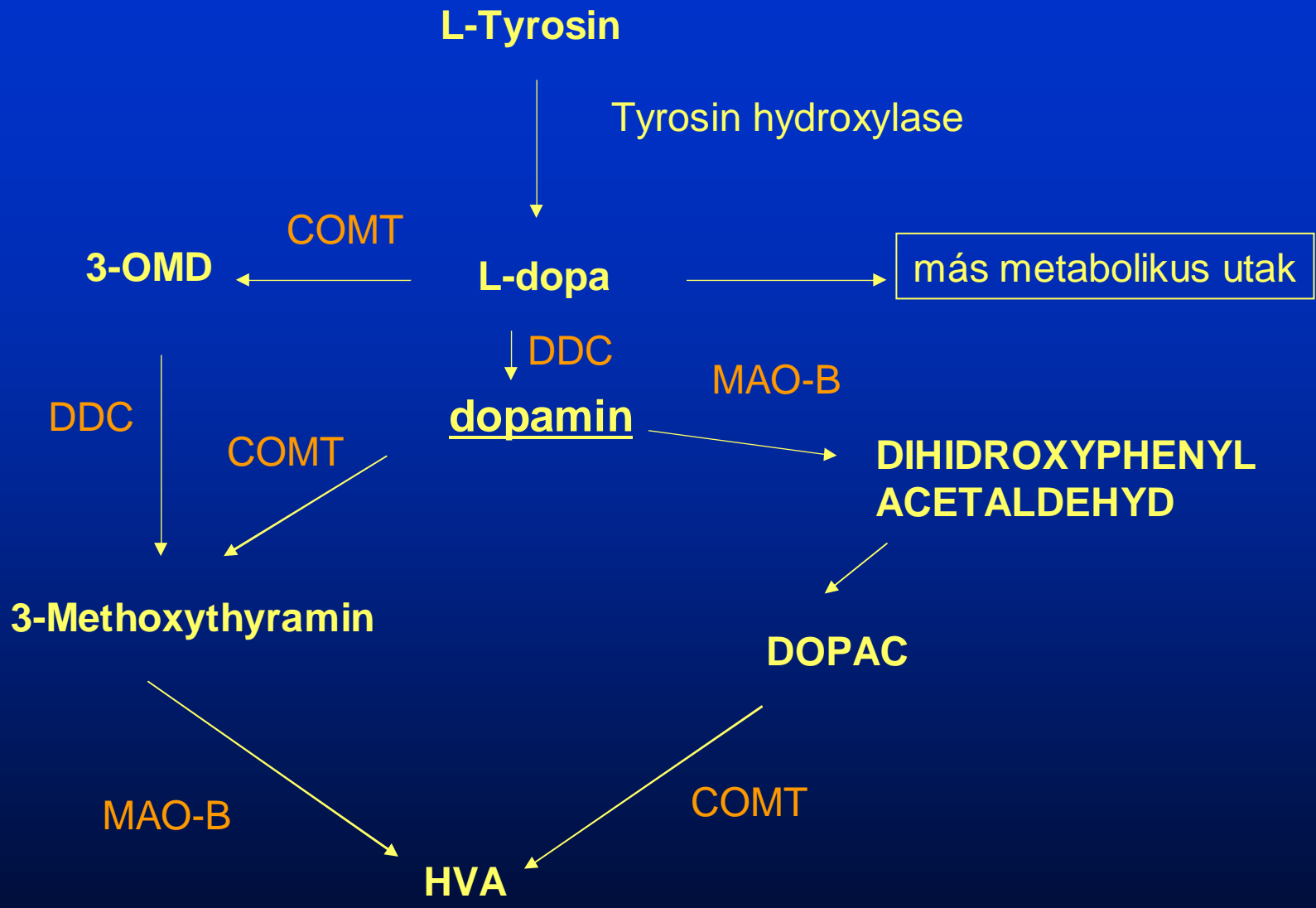
- Oldható L-dopa
- Dual-release L-dopa (gyors és lassú komponensek)
- L-dopa ethyl ester (vizoldékony) gyorsabb hatás, fluktuáló betegnek lehet hasznos, növeli a „time-to-on” periódust és csökkenti a „total-daily-off-time”-ot.

Megoldások a tünetek újrajelentkezésének kezelésére

- Növelni a levodopa-dózist
- Részletekre osztani a levodopa-dózisokat
- Kontrollált hatóanyag felszabadulású levodopa használata
- Nyújtott hatású dopamin-agonisták használata
- Hozzáadni COMT-gátlót

Dopamin katabolizmus gátlása

- MAO-B gátlók
- COMT gátlók



MAO-B gátlók Selegiline (deprenyl)

Dózis: 10-20 mg/nap

Felezési ideje: 40 óra

Metabolitjai (amphetamin) dopamin reuptake gátló,
és release-t fokozó hatású

Indikáció:

- Monoterápiában kis szimptomás hatás
- L-dopával kombinációban „on time” növekedést és „wearing-off” csökkenést írtak le.
- L-dopa igény eltolása?

MAO-B gátlók

Selegiline (deprenyl)

Mellékhatások enyhék, alig van különbség mellékhatások tekintetében a plácébohoz viszonyítva

Hányinger, hypotonia, hallucináció, insomnia

- Blokkolja a dopamin oxidatív dezaminációját (irreverzibilisen)
- Növeli az agyban a dopamin felezési idejét
- Növeli az L dopa hatékonyságát
- Csökkenti a motoros fluktuációt a betegek 2/3-ában

MAO-B gátlók

Selegiline (deprenyl)

- Neuroprotektív hatás? (12 hónapos study, wash-out periódussal)
- L-dopa bevezetése után megnövekedett mortalitás?
- Egyértelmű neuroprotektív szerepét igazoló adat nincs

Klinikai hatás: hypokinesisre, rigorra,
bradykinesisre, kb 20%-kal csökkenti a levodopa igényt

MAO B gátlók	Evidenciák
Betegség progressziójának megelőzése	Insufficient evidence
Parkinsonos tüneteket csökkentő hatás	
monoterápia	Efficacious
kombinációs terapia	Insufficient evidence
Motoros komplikációk megelőzése	Insufficient evidence
Motoros komplikációk javítása	Insufficient evidence Inconsistent data

Új MAO-B gátlók

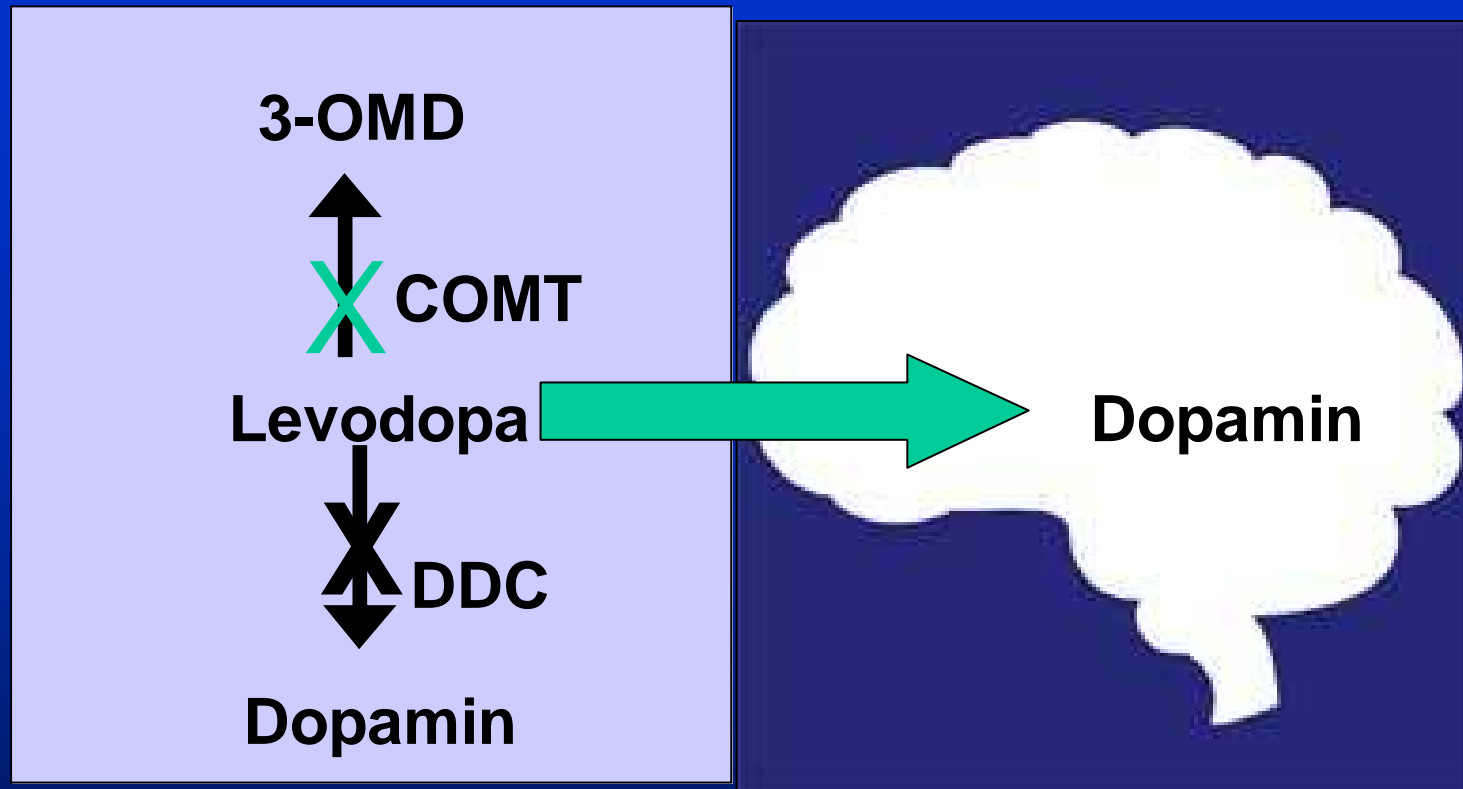
Rasagiline:

- Irreverzibilis MAO-B gátló
- 0,5-1 mg/nap teljes gátlást hoz létre
- Ellentétben a selegilinnel amfetamin-szerű metabolitok növekedését nem okozza
- Multicenter tanulmány: (2005) napi 1 mg 1 órával csökkentette az „off „periódus idejét (vs.placebo)

COMT gátlók

- Hatásmechanizmus
dopamin lebomlás gátlása, periferiásan és/vagy centrálisan
- Hatás megfelel a levodopa hatásnak, kb 30-35%-kal csökkenti a levodopa igényt, önállóan nem hat!
- Dózis: minden levodopa adag mellé
- Mellékhatások , mint a levodopáé
beállítás elején fokozott levodopa hatás
fokozott dyskinesisek
májfunkciós zavarok!

COMT gátlók



Perifériás

Központi

DDC = dopamin dekarboxiláz

3-OMD = 3-O-metildopa

- DDC alkalmazása révén az L-dopa katabolizmusa a 3-O-metildopa (3OMD) felé tolódik
- A 3OMD felezési ideje 15 óra
- Az L-dopa kompetitív antagonistája az
- intestinális felszívódásban
- BBB aktív transzportjában

COMT (entacapone, tolcapone) alkalmazása következtében az L-dopa farmakológiai felezési ideje nő

- mind a plazmában,
- mind az agyban

Entacapone

Reverzibilis COMT inhibítor

Felezési ideje 1,5 óra

200 mg entacapone hatására az L-dopa bioavailability kétszeresére nő

Plazma 3OMD szintje 60%-al csökken

Az átlagos L-dopa plazma cc., a T_{max} idő nem változik.

COMT gátlók alkalmazásának klinikai hatásai:

- Csökken az off time
- Növekszik az „on time”, átlagosan 1-2 órával
- Az „on” fázis motoros teljesítménye javul fluktuáló betegben
- Adott, stabil L-dopa válasz hatása javul
- L-dopa dosisa csökkenthető
- Hármas kombináció: (carbidopa, entacapone, L-dopa)
Stalevo

COMT gátlók

Effektív dózis: 200 mg minden L-dopa adaghoz adható,

Max. 10x

Mellékhatások:

L-dopa indukálta dyskinesia és nausea rosszabbodhatnak

Diarrhea

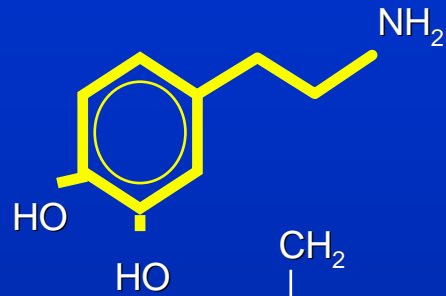
Vizelet elszíneződése

COMT gátlók	Evidenciák
Betegség progressziójának megelőzése	Insufficient evidence
Parkinsonos tüneteket csökkentő hatás	
monoterápia	<u>!!!</u>
kombinációs terápia	Efficacious
Motoros komplikációk megelőzése	Insufficient evidence
Motoros komplikációk javítása	Efficacious

Dopamin agonisták

- ◆ **L-Dopa a leghatékonyabb kezelés (gold standard)**
- ◆ **A halálozás csökken L-dopa kezelés mellett**
- ◆ **Fluktuációk és dyskinesziák jelentkeznek a legtöbb L-dopa kezelt betegnél**
- ◆ **A motoros komplikációk gyakrabban és korábban lépnek fel a korai kezdetű betegségben**
- ◆ **A dopamine agonisták általában kevésbé hatékonyak**
- ◆ **A motoros komplikációk kevésbé gyakoriak, de a pszichés mellékhatások kifejezettebbek dopamin agonista kezelés mellett az L-dopa-hoz viszonyítva**

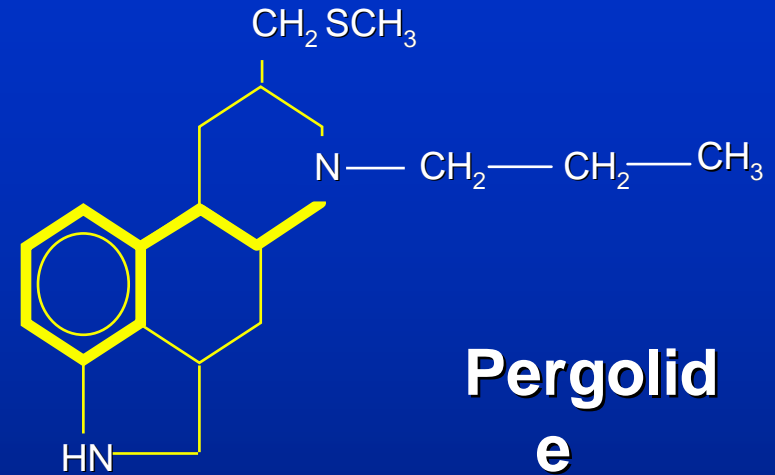
A Dopamin Agonisták kémiai szerkezete



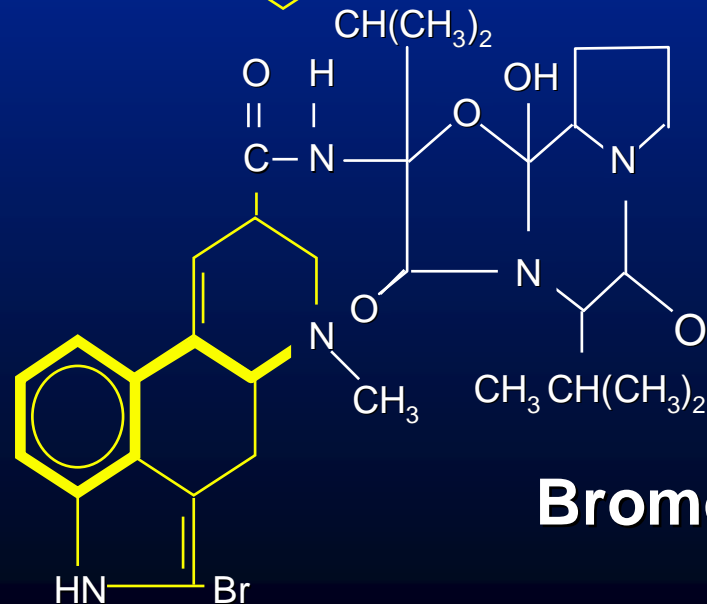
Dopamine



Apomorphine



Pergolide



Bromocriptine



Lisuride

A dopamin agonisták farmakológiai jellemzői

Postsynaptikusan (a DA receptoron) hatnak

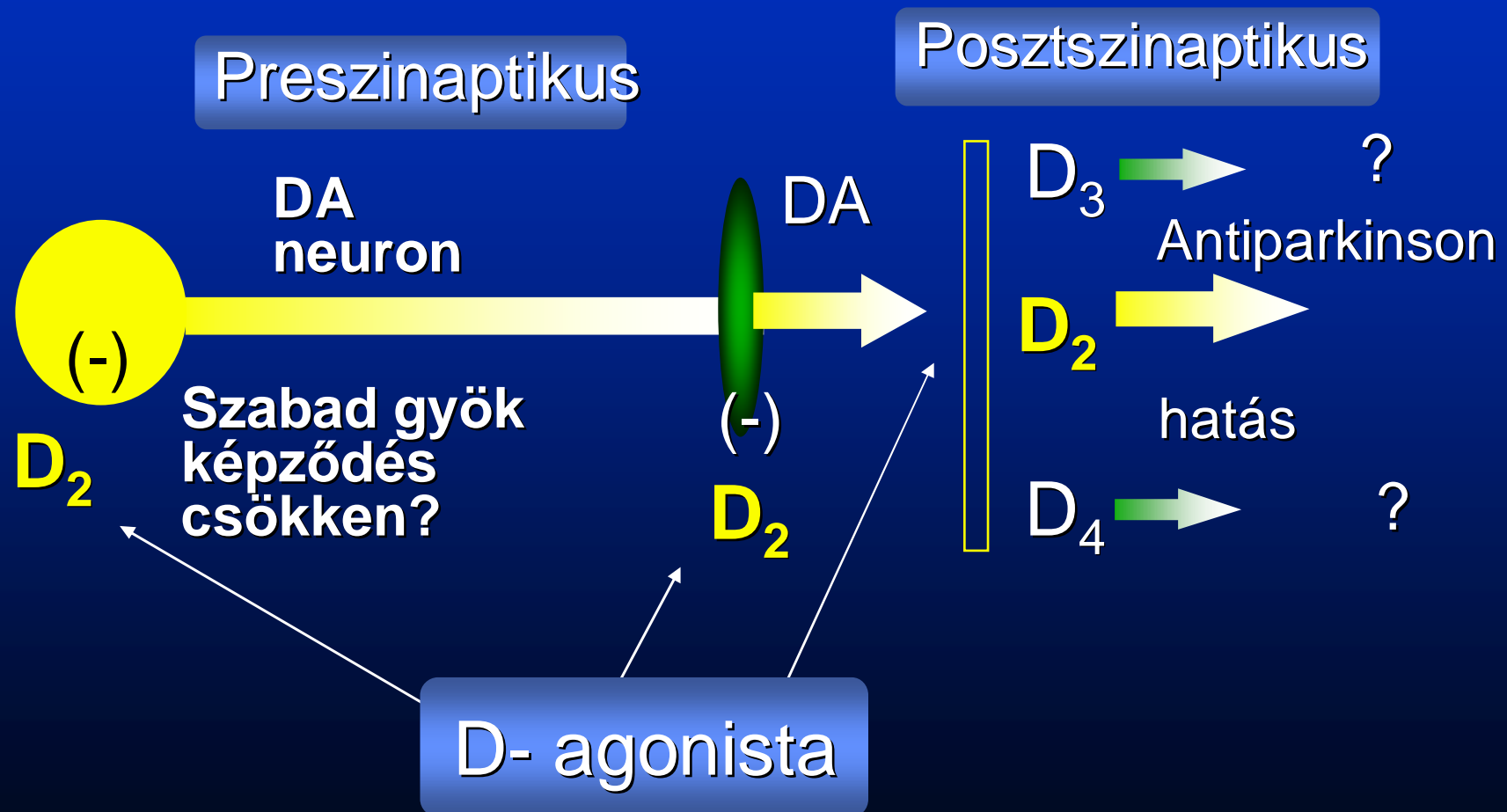
Csökkentik az endogén dopamin turnover-t

Késlelteti a levodopa mellékhatások megjelenését

Protektív hatás

- **Levodopa megtakarítás**
- **DA release és turnover csökken**
- **Direkt antioxidáns hatás (kísérletes eredmények)**
- **Autoreceptor hatás**
- **Antiapoptotikus hatás (kísérletes eredmények)**

Pre- és postszinaptikus hatásmechanizmusok a dopaminerg rendszerben



A dopamin agonisták mellékhatásai

- Gyakori mellékhatások:

hányinger, hányás (domperidon)

pszichés zavarok

posturális hypotensio

fáradtság

szedáció

székrekedés

alsóvégtag oedema

A dopamin agonisták mellékhatásai

- **Kevésbé gyakori:**
mellkasi fájdalom
erythromelalgia-szerű reakciók
dyskinesziák fokozódása (dopa csökkentéssel
kivédhető)
- **Ritka:**
retroperitoneális fibrosis
pleuramegvastagodás

Bromocryptine

- Az elsőnek alkalmazott dopamin agonista
- Legalább 30 mg/nap dózisban (néha 80mg/nap!)
- Lassú titrálás – kezdetben átmeneti rosszabbodás lehet
- Önmagában kevésbé hatékony (több mellékhatás)

Bromocryptine 2.

- Levodopával kombinálva csökken a fluktuáció és a dyskinesia
- Mortalitás kevesebb, mint a levodopa magában
- Mellékhatások: nausea, hypotensio, retroperitoneális fibrosis, pszichés zavarok

Ropinirole

- D3>D2>D4
- Nincs interakció más receptorokkal (5HT,GABA,Ach,Adrenerg)
- Neuroprotektív hatás
- Max. koncentráció 1-2 ó, féléletidő 3-5 ó
- Metabolizmusát fokozza a dohányzás
 - egyes antibiotikumok(pl.ciprofloxacín) emelik a plasma cc.-t

Ropinirole 2.

- Lassú titrálás
- Monoterápiában:
 - 24% UPDRS motor score csökkenés 6 hónap alatt (9,7mg/nap átlagdózis)
 - 3 éves vizsgálat során a ropinirole jobb, mint a bromopryptine

Ropinirole 3.

- Levodopa kombináció:
 - 20%-kal csökken a levodopa igény
- Mellékhatások: nausea, izzadás, orthostatikus hypotensio, dyskinesia, pszichés zavarok. Sleep attack (?)
Nincs erythromelalgia, retroperitoneális fibrosis.

Pramipexole

- Nincs D1 aktivitás
- Neuroprotektív hatás
- Plasma fél-életidő 8-12 ó
- 90 %-ban a vesével választódik ki (vesefunkciók!)
- Dózis max: 4,5mg/nap, átlagban 0,75-1,75 mg/nap

Apomorphine

- D1 és D2
- Rescue drug
s.c adás után kb 3 órás hatás
- p.o. nem hatékony, oxidálódik (intranasalis, sublingualis, rectalis, transdermalis)
- Pumpás adagolás, önadagolás pen formában
- Dózis sc. 1,5-3 mg 5mg-ig emelhető
- Mellékhatás (centrális és perifériás) nausea, hányás, ásítás, depresszió

Dopamin agonisták korai Parkinson-kórban

- „First-line therapy”
- Hatás és mellékhatás dózisfüggő és reverzibilis
- Monoterápia
 - elsősorban 60 év alatt
 - suboptimális reakció
 - lassú titrálás
 - néhány hónap alatt csökkenhet az effektus
- Kombináció
 - 600 mg levodopa dózis felett már érdemes a dopamin agonista adása

DA agonisták Pramipexol, Ropinirole	Evidenciák
Betegség progressziójának megelőzése	Insufficient evidence
Parkinsonos tüneteket csökkentő hatás	
monoterápia	Efficacious
kombinációs therápia	Efficacious Insufficient data
Motoros komplikációk megelőzése	Efficacious
Motoros komplikációk javítása	Efficacious

Anticholinerg szerek

PD-ben igazolt a cholinerg aktivitás növekedés

- Hatás elsősorban a tremorra, kevésbé a rigiditásra, kincs hatása az akinesisre
- Dózis individuális,
- Mellékhatások pszichés, (cave :dementia), szájszárazság,
- Ellenjavalt: glaucoma, prostata hypertrophia, 60 év felett

Anticholinerg szerek	Evidenciák
Betegség progressziójának megelőzése	Insufficient evidence
Parkinsonos tüneteket csökkentő hatás	
monoterápia	Likely efficacious
kombinációs terápia	Likely efficacious
Motoros komplikációk megelőzése	Insufficient evidence
Motoros komplikációk javítása	Insufficient evidence

Glutamate antagonisták

Amantadine

- Hatásmechanizmus:
dopamin release fokozás, dopamin reuptake gátlás, anticholinerg, NMDA antagonistá
- Hatás: tremorra, hypokinesisre, rigorra.
Antidyskinetikus hatás !
- Dózis: 2x100-200 mg (fél-életidő 10-28 óra,
klinikai hatás kb. 8 óra)
iv. infusio (akinetikus krízisben 4 óránként)
- Mellékhatások: livedo retikuláris, bokaoedema,
alvászavar, nyugtalanság.

Amantadine	Evidenciák
Betegség progressziójának megelőzése	Insufficient evidence
Parkinsonos tüneteket csökkentő hatás	
monotherápia	Likely efficacious
kombinációs therápia	Likely efficacious
Motoros komplikációk megelőzése	Insufficient evidence
Motoros komplikációk javítása	Efficacious (csak a dyskinesiára, de nem a fluktuációra)

„Non-motor” tünetek kezelése

- Demencia (donezepil, rivastigmin)
- Hallucinációk (quetapine, clozapine)
- Depresszió: (triciklikusok, SSRI (MAO-B!))
- Ortostatikus hypotonia: (víz és só bevitel, fludrocortisone, midodrine, ergotamine)
- Fokozott nyáleválasztás (anticholinergiás szerek, botulinus toxin)
- Nappali álmoság (modafinil, selegiline)

Köszönöm a figyelmet!