

Parkinson kór gyógyszeres terápiája

Dr. Aschermann Zsuzsanna
PTE Neurológiai Klinika
2008.12.02.

Parkinson kór terápiájában alkalmazott gyógyszerek

- Levodopa készítmények
- Dopamin agonisták
- Egyéb
 - MAO-B gátlók
 - Amantadin
 - Antikolinerg szerek

LEVODOPA
+ DOPA dekarboxiláz gátló
+ COMT gátló

Levodopa kezelés előnyei

- a betegség kezelésében a leghatékonyabb szer
„GOLD STANDARD”
- alkalmazása óta csökkentette a funkciózavart, javította a betegek életkilátásait, csökkentette a betegség mortalitását
- az antiparkinson hatás előnyeit a betegség teljes időtartama alatt biztosítja és fenntartja

Levodopa kezelés hátrányai

- „Csak” tünetei hatás
- Nem minden tünetre hat
 - dementcia
 - késői motoros tünetek
 - freezing
 - tartási instabilitás
 - autonom zavarok
- Pszichozist okozhat
- Késői szövődmények
 - diszkinéziák
 - fluktuációk

Levodopa kezelés késői szövődményei

- Fluktuációk

- Wearing off
- On-off
- Delayed on
- No on

- Diszkinéziák

- Peak dose
- End of dose
- D-I-D

Wearing off motoros és nem motoros tünete

Nem-motoros tünetek

Motoros tünetek

SZENZOROS

fájdalom
paresztéziák
érzékelési kiesések
gyengeség

PSZICHIÁTRIAI

szorongás
paranoia
hallucinációk
depresszió
pánik
kognitív változás

AUTONOM

sápadtság
vérnyomás változás
szapora légzés
szapora pulzus
izzadás
kipirulás
hangképzési zavar
nyálzás
nyelési zavar
bőfögés
hasi puffadás
gyakori vizelet
vizeletelési nehezítettség

tremor

rigiditás

akinesia/bradykinesia

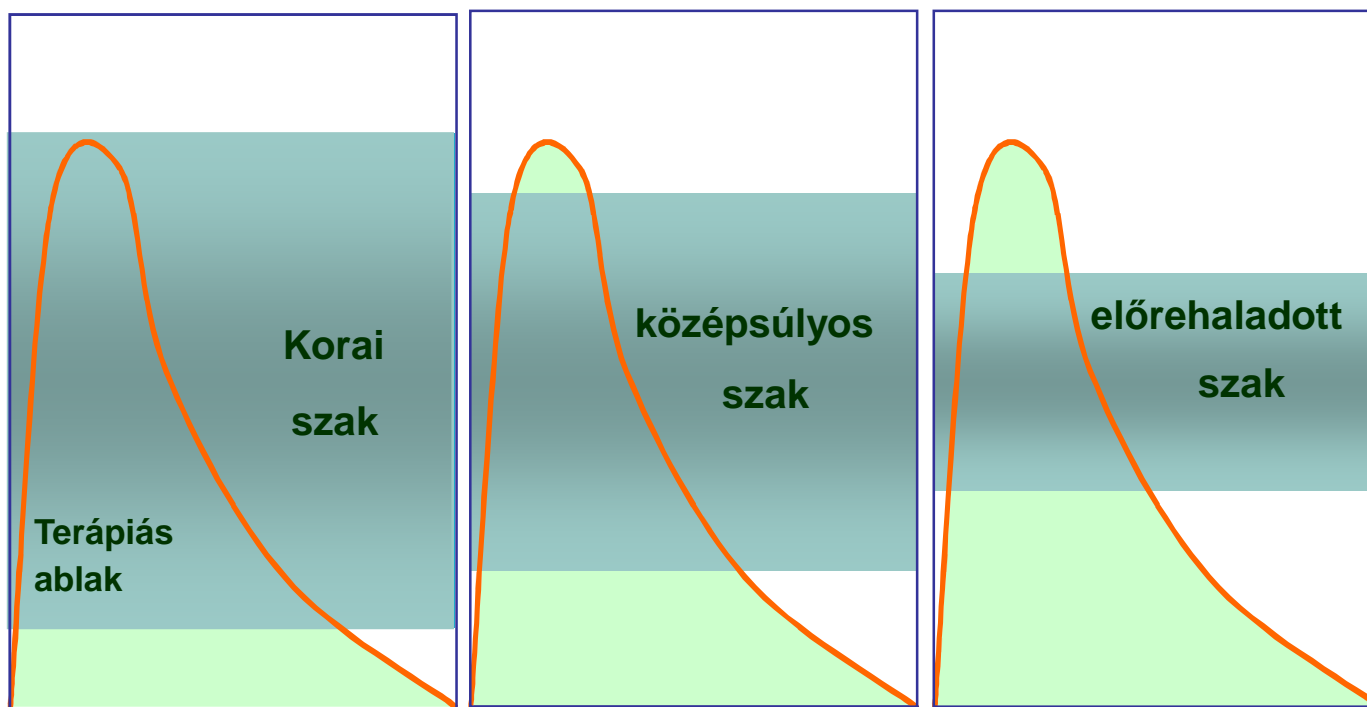
posturalis instabilitás

Késői levodopa szövődmények gyakorisága

- Becsült értéke nagy eltéréseket mutat
 - 0-5 év után 40%
 - 5-10 év után 65%
 - 15 év után 80% felett
- ELLDOPA
 - már 5-6 hónap után !

A betegség előrehaladtával a terápiai ablak beszűkül

Levodopa koncentráció a plazmában



diszkinézia

„on” válasz

„off” válasz

idő

A motoros szövődmények kialakulása

A dopaminerg neuronok progresszív degenerációja a striátum dopamin tárolási kapacitásának csökkenéséhez vezet

A rövid felezési idejű levodopa plazmaszint fluktuációját a „puffer kapacitás” nem tudja kiegyenlíteni

A striatalis dopamin receptorok ingerlése PULZATILIS lesz, mert az a vér aktuális levodopakoncentrációjától válik függővé

A basalis ganglionok tüzelési mintázata megváltozik

Motoros szövődmények

A motoros fluktuációk
kockázatának csökkentésében a
continuous dopaminerg
stimuláció jelentősége
kiemelkedő.

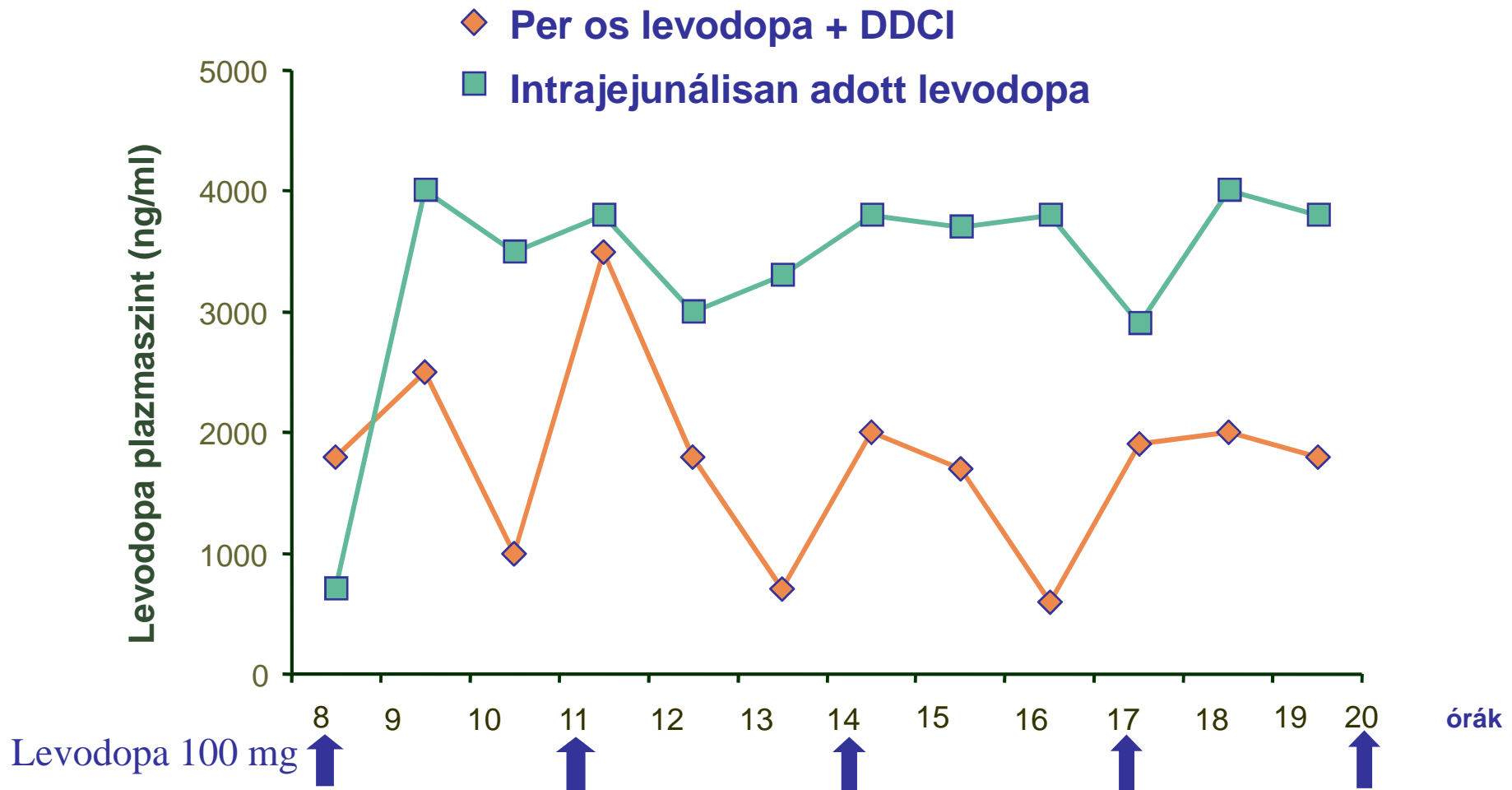
Levodopa módosító stratégiák

- **Frakcionálás**
- **Levodopa/DDC dózisznövelés**
- **CR készítmények**
 - szabálytalan felszívódás
 - nem hatékonyak a motoros fluktuációk csökkentésében
- **Amantadin**
- **Dopamin agonisták**

COMT-gátlók

- **Entacapon (Comtan)**
 - hatás: dopamin lebomlás gátlása
 - dózis: minden levodopa adag mellé 200 mg
 - levodopa felezési idejét növeli
 - levodopa biohasznosulását javítja
 - 2004-es ajánlás szerint adását a levodopa beállításával egyszerre kezdjük el
- Tolcapon (Tasmar)

Intrajejunalisán adott levodopával elkerülhetők a plazma mélypontok



Olanow and Stocchi, Neurology 2004, 62 (Suppl 1): S73-82

DOPAMIN AGONISTÁK

- Pramipexole (Mirapexin)
- Ropinirol (Requip, Requip Modutab)
- Rotigotine (Neupro TDS)



Neuroprotektív hatás

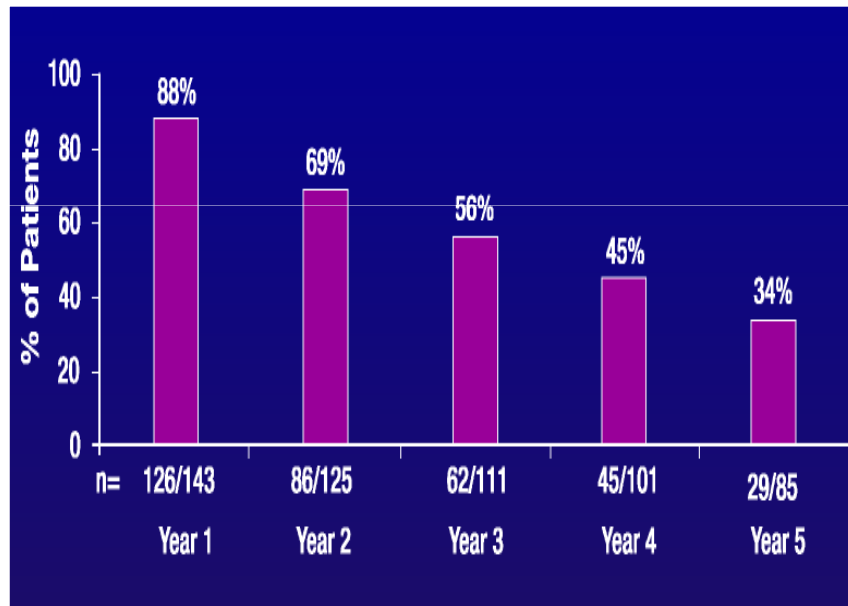
CALM-PD-CIT study:
Pramipexole vs. Levodopa
 β -CIT SPECT

REAL-PET study:
Ropinirole vs. Levodopa
Fluorodopa PET

- A funkcionális képalkotókon dopamin agonisták esetében észlelt kedvező hatás nem mutatkozott meg klinikai előnyökben.
- A vizsgálatokban alkalmazott képalkotó eljárásokkal nyert végpontok alkalmasak a progresszió megítélésére?

Dopamin agonista kezelés előnyei

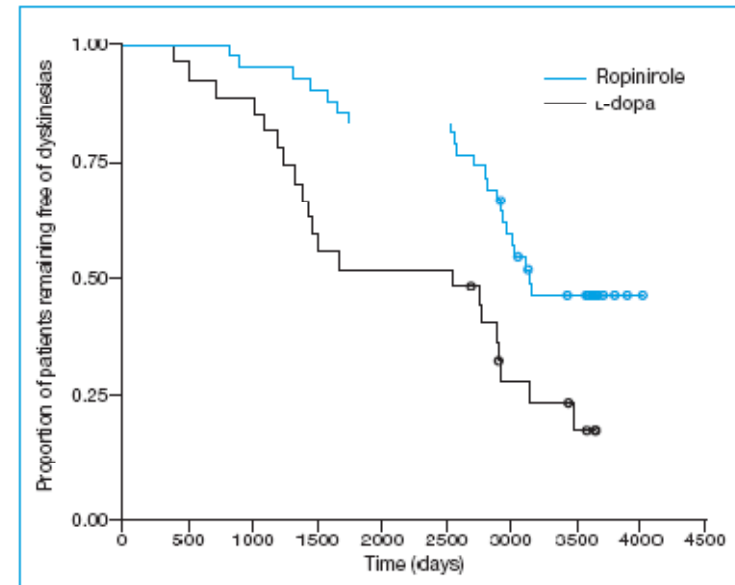
Levodopa adás késleltethető



A betegek hány százaléka maradt 5 év elteltével ropinirol monoterápián.

Data on file. GlaxoSmithKline

Csökken a diszkinéziák kialakulásának esélye

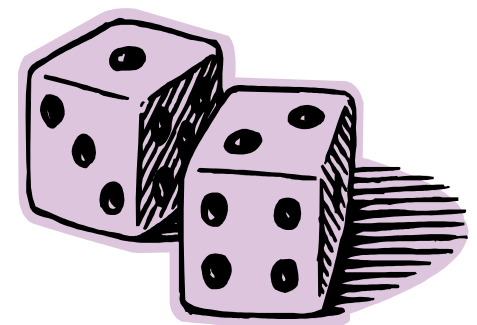


Ropinirol és L-dopa kezelés mellett fellépő dyskinesziák gyakorisága

Rascol O et al., 2005

Motoros komplikációk rizikófaktorai

- Fiatal korban kezdődő betegség¹
- Hosszú betegség tartam²
- Magas levodopa dózis³



¹ Koric et al: Neurology 1991, 41(2 pt 1): 212-205

² Schrag & Quinn: Brain 2000, 23:2297-2305

³ Fahn S, Oakes D, Shoulson I et al: N Engl J Med. 2004, 351:2498-2508

Dopamin agonista kezelés hátrányai

- Fokozatos dózistitrálás szükséges (hetek-hónapok)
 - compliance (!)
 - aluldozírozás
- **Mellékhatások:**
 - ~levodopa: hányinger, hányás, syncope, ortostaticus hypotensio, ...

>levodopa: - hallucinózis, pszichózis
(ropinirol/ levodopa = 17/6%)*
(idős betegek!)
- somnolencia, sleep attacks



*Rascol et al: N Engl J Med. 2000, 342:1484-1491

EGYÉB ANTIPARKINSONOS SZEREK

MAO-B gátlók

- Selegiline
 - neuroprotektív?
 - diszkrét tüneti hatás
- Rasagiline
 - Betegség lefolyását módosítja
 - Monoterápiában és „add on” terápiaként is bizonyítottan hatásos

Anikolinerg szerek

- Indikáció
 - Tremor domináns PD
 - Antipszichotikus kezelés mellett fellépő mozgászavar
- Mellékhatások
 - Szájszárazság, vizeletretenció, obstipáció
 - Kognitív teljesítmény romlása, konfúzió, hallucinózis

Amantadin

- Parenterálisan is adható!
- Indikáció:
 - Perioperatív időszak
 - Malignus neuroleptikus szindróma
 - Parkinsonos krízis

Eset 1.

- 57 éves nő, laborasszisztens
- 2 éve bal keze ügyetlen, írása megváltozott, mozgása lelassult
- Terápia:
 - Requip 3x3mg mellett hányás, hányinger jelentkezett, emiatt Stalevo100 3x1-re állították át, mely mellett szintén hányt

Eset 2.

- 64 éves férfi
- 5 éve jobb oldali végtagjai egyre ügyetlenebbek, merevebbek, jobb alsó végtagban (vádliban) izomgörcsöket, izomfájdalmat érez. Mozgása lelassult, tartása görnyedt lett, járása csoszogóvá vált.
- Terápia: Mirapexin 3x0.18mg
- DBS beültetését kérik

Eset 3.

- 67 éves férfi
- 10 éve ismert Parkinson kór. Tünetei jobb oldali dominanciájúak, rigor, nyugalmi tremor, hypokinesis egyaránt észlelhető, kb. 2 éve tartási instabilitása is van.
- ½ éve pszichotikus epizód jelentkezett Madopar 5x125mg, Requip 3x3mg, PK-Merz 3x1 terápia mellett, mely miatt antiparkinsonos szerek adagját csökkentették, antipszichotikumot kezdtek adni.
- Jelenlegi terápia: Risperdal este 1mg, Lucetam 1200mg 1-1-0, Mirapexin 3x0.18mg, PK-Merz 2x1, Madopar HBS reggel 1, mely mellett tolókcsohhoz kötött.

Eset 4.

- 47 éves nő, 1 éve mk. keze ügyetlen, egyensúlya bizonytalan, 2 hónapja vizelettartási zavar jelentkezett.
- Statusában szimmetrikus enyhe rigor, lassult alternáló mozgások, tartási instabilitás észlelhető.
- Mirapexin 3x0.7mg mellett tünete nem javultak. Jelenleg Madopar 3x250mg-ot szed, mely mellett állapotában minimális javulást érez.

Köszönöm
a figyelmet!

