

Parkinson ve Alzheimer hastalığı tedavisi

Prof. Dr. Öner Süzer
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı
www.onersuzer.com

Son güncelleme: 21.10.2010

Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlar

<i>Dopa prekürsörleri</i>	1. Levodopa (Sinemed, Madopar)
<i>Dopamin agonistleri</i>	1. Apomorfin (Apo-Go) 2. Bromokriptin (Parlodel) 3. Kabergolin (Cabaser) 4. Lisurid (Dopergin) 5. Nisergolin (Sermion) 6. Pergolit (Permax) 7. Piribedil (Trivastal) 8. Pramipeksol (Pexola) 9. Ropinirol (Requip)
<i>MAO inhibitörleri</i>	1. Selejilin (Moverdin)
<i>COMT inhibitörleri</i>	1. Entakapon (Comtan) 2. Tolkapon (<i>Tasmar</i>)
<i>Antimuskarinikler</i>	1. Benzheksol (<i>Artane</i>) 2. Bentropin (<i>Cogentin</i>) 3. Biperiden (Akineton) 4. Bornaprin (Sormodren)
<i>Antiviraller</i>	1. Amantadin (<i>Symmetrel</i>)
<i>DOPA dekarboksilaz inhibitörleri</i>	1. Benserazid (Madopar) 2. Karbidopa (Sinemed)

2/37

Parkinson hastalığı ve tedavisi I

- **Parkinson hastalığı**, motor kontrolden sorumlu bazal gangliyonlar, substantia nigra ve korpus striatumdaki inhibitör dopaminerjik nöronların aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak gelişir. Hareketsizken oluşan tremor, hipokinezi, kaslarda rijidite, postür ve yürüme bozukluğu başlıca özellikleridir.
- Parkinson hastalığı primer (idiopatik, kalıtsal, juvenil) veya sekonder oluşabilir.
- **Dopamin (inhibitör)**: Substantia nigradan, neostriatuma tonik ve devamlı kas hareketleri üzerinde inhibitör kontrol edici etki oluşturur.
- **Asetilkolin (uyarıcı)**: Serebral korteks ve talamustan gelen sinir liflerinden neostriatuma asetilkolin salınır ve istemli hareketlerin başlaması ve kontrolünde eksitator rol oynar.

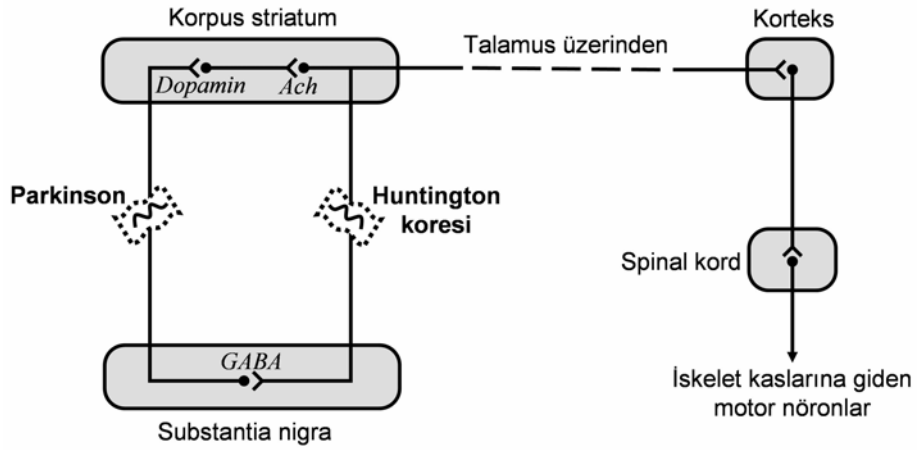
3/37

Parkinson hastalığı ve tedavisi II

- **Sekonder parkinsonizm**: Sekonder parkinsonizmin iyatrojenik nedenleri arasında nöroleptik, α -metildopa, lityum, diazoksit, flunarizin, sinnarizin, reserpin, tetrabenazin kullanımı yer alır. Ayrıca, manganez, karbon monoksit, karbondisülfid ve siyanür zehirlenmeleri ile etanol ve MPTP (1-metil 4-fenil 1,2,3,6-tetrahidropiridin) toksik nedenlerle parkinsonizm yapar.
- Haloperidol ve fenotiazin gibi nöroleptik ilaçlar dopamin reseptörlerini bloke ettiğinden Parkinson hastalarında kontrendikedir.
- MPTP irreversibl olarak dopaminerjik nigrostriatal nöronların harabiyetine yol açan bir nörotoksindir. MPTP nöronlar içinde, MAO_B ile toksik metaboliti olan MPP⁺ya (N-metil 4-fenilpiridin) dönüşür. MPP⁺ nöronlara dopaminin alımını sağlayan yolu kullanarak girer ve toksisitesini gerçekleştirir. MAO_B inhibitörü selejilin MPTP ile oluşturulan nörotoksitesiyi önler.

4/37

Ekstrapiramidal motor sistemin basitleştirilmiş şeması



5/37

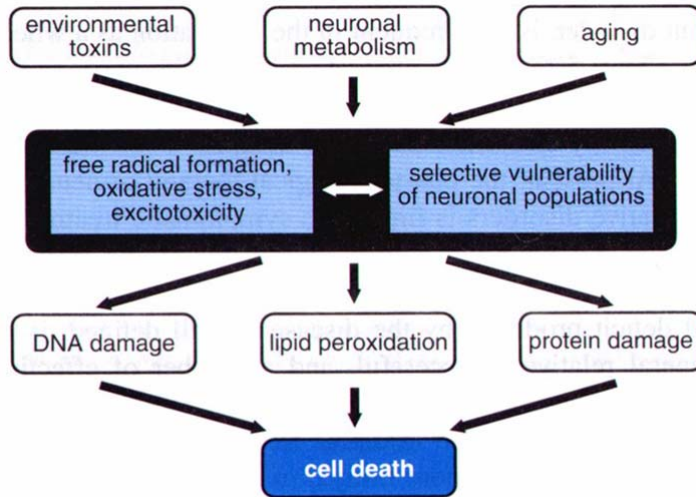


Figure 22-1. Mechanisms of selective neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases.

6/37

I - Parkinson's disease

- Idiopathic
- Inherited
- Juvenile parkinsonism

II - Secondary parkinsonism

- A. Iatrogenic: neuroleptics, α -methyl-dopa, lithium, diazoxide, flunarizine, cinnarizine
- B. Toxic: manganese poisoning, mercury poisoning, carbon monoxide poisoning, carbon disulfide poisoning, cyanide poisoning, ethanol, N-methyl-4 phenyl 1, 2, 3, 6, tetrahydropyridine (MPTP)
- C. Metabolic: hypoparathyroidism, hepatocerebral degeneration, Gaucher's disease
- D. Encephalitis letargica
- E. Vascular
- F. Brain tumor
- G. Trauma
 - Punch-drunken syndrome
- H. Hydrocephalus

7/37

III - Parkinsonism with other symptoms

- A. Sporadic disorders
 1. Progressive supranuclear palsy
 2. Multi system atrophy including striatonigral degeneration
 3. Parkinson-ALS dementia
 4. Corticobasal degeneration
 5. Alzheimer's disease with parkinsonism
 6. Dementia with Lewy body
- B. Inherited
 1. Huntington's disease
 2. Wilson's disease
 3. Hallervorden-Spatz disease
 4. Neuroacanthocytosis
 5. Spinocerebellar atrophy

8/37

Ekstrapiramidal etkiler oluřturabilen bazı ilaçlar

- | | |
|------------------|-----------------------------|
| • Butirofenonlar | • Oral kontraseptifler |
| • Levodopa | • Fenotiazinler |
| • Metildopa | • Reserpin |
| • Metoklopramid | • Trisiklik antidepresanlar |

9/37

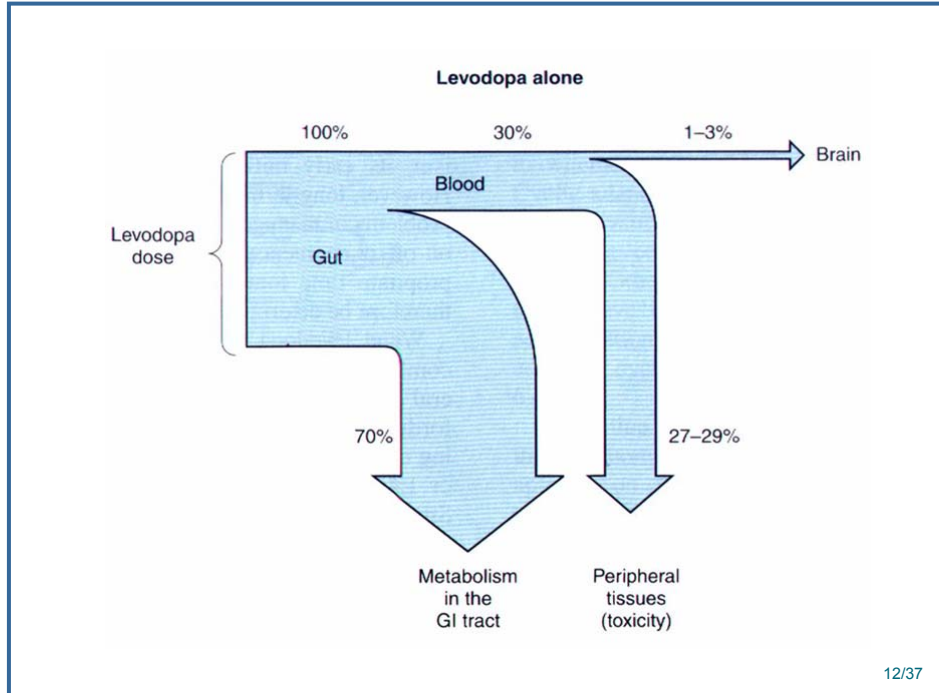
Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlar

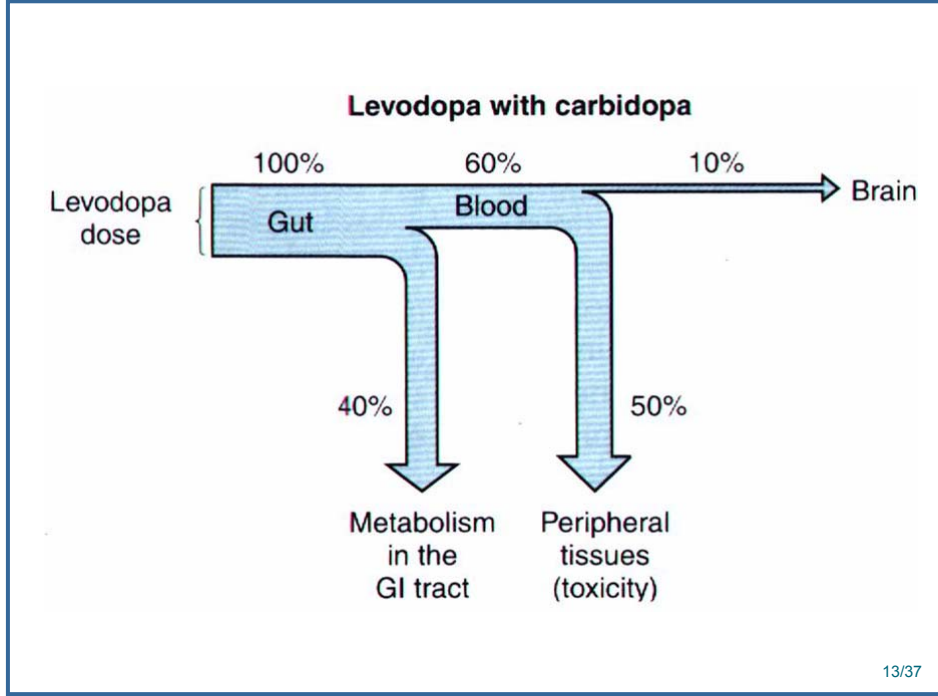
10/37

Levodopa I

- Tedavinin amacı yetersiz olan dopaminin düzeyini arttırmaktır.
- Dopamin kan beyin bariyerini geçemediği için prekürsörü olan levodopa (L-dopa, dihidroksifenil alanin) kullanılır.
- Levodopa, periferde büyük oranda dekarboksilasyonla dopamine dönüşüp bulantı kusma, aritmi, hipotansiyona yol açar. Ağız yoluyla alınan levodopanin %90'ı dopa dekarboksilaz ve MAO ile gastrointestinal kanalda ilk geçiş etkisine uğrar, %9'u serumda ve periferde dopa dekarboksilaz ve katekol-O-metiltransferaz (COMT) ile dopamine dönüşür ve santral sinir sistemine sadece %1'i ulaşır.
- Bunu önlemek için beraberinde dopa dekarboksilaz inhibitörü **karbidopa** veya **benserazid** verilir. Dopa dekarboksilaz inhibitörleri, levodopanin santral sinir sistemine geçişini %10'a kadar çıkartabilir.
- Oral dozun 2/3'ü 8 saat sonra homovalinik asit ve dihidroksifenil asetik asit metabolitleri halinde idrarla atılır.

11/37





Levodopa II

- Tedavinin ilk yıllarında etkilidir, ancak etkinliği, dopaminerjik nöronlardaki dejenerasyonun devam etmesine bağlı olarak 3-5 yılda azalır. Levodopa tedavisinin erken başlaması ile nöron dejenerasyonu daha yavaş gerçekleşir.
- Levodopanin yarı-ömrü 1-2 saattir. Bu nedenle günde 3-4 doza bölünmüş bir şekilde 3-8 g verilir. Beraberinde dopa dekarboksilaz inhibitörü kullanıldığında bu doz 4-8 kat azaltılabilir.
- Plazma konsantrasyonunda oynamalar motor kontrolde fluktuasyona neden olur (kısa bir süre önce motor fonksiyonları düzgün olan bir hastanın levodopa seviyesinin düşmesine bağlı aniden hareketlerinin bozulması; *on-off* fenomeni).
- Lösin ve isolösin gibi büyük nötral amino asitler levodopa ile bağırsaktan absorpsiyon ve kan beyin bariyerini geçiş için yarışır. Etkinliğinin azalmaması için aç karnına alınmalıdır.

14/37

Levodopanın yan etkileri

- Kusma merkezinin uyarılmasına bağlı bulantı, kusma; ayrıca iştahsızlık, ağız kuruluğu; kalp üzerine dopaminerjik etki ile taşikardi ve ventriküler ekstrasistol, hipotansiyon; iris üzerine adrenerjik etki ile midriasis, ayrıca, kan diskrazisi, pozitif Coombs testi, tükürük ve idrarın kahverengileşmesi, halusinasyonlar, diskinezi, kişilik değişiklikleri, depresyon, anksiyete, uykusuzluk veya kabus görme yapabilir. Psikotik hastalarda semptomları arttırır.
- İlaç bir süre bırakılırsa (ilaç tatili), levodopanın *on-off* fenomeni dışındaki nörolojik ve davranışsal yan etkilerinde iyileşme sağlanabilir.

15/37

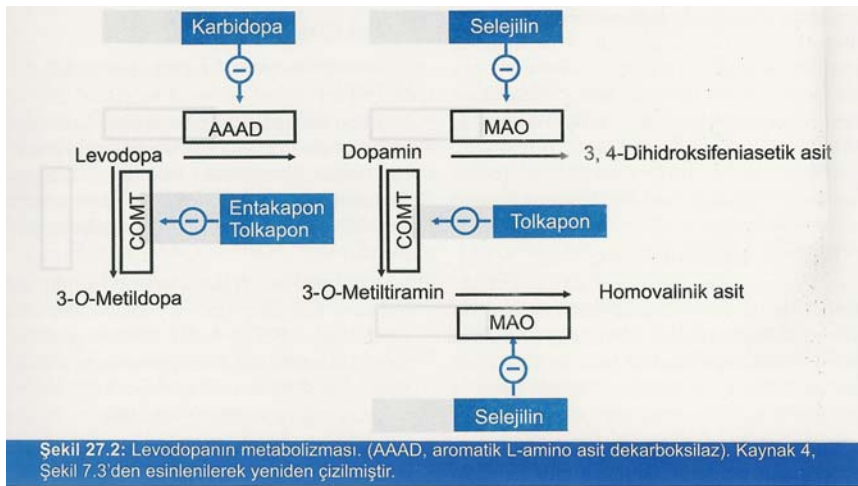
Levodopanın ilaç etkileřimleri

- B₆ vitamini (piridoksin) levodopanın periferik yıkımını arttırır.
- Fenelzin gibi MAO inhibitörleri, levodopa ile birlikte kullanıldığında katekolamin sentezini arttırarak hipertansif krize neden olur. MAO inhibitörleri kullananlarda levodopaya geçmek için ilaç kesilmeli ve en az 2 hafta beklenmelidir.
- Periferik dopamin antagonisti **domperidon**, dopaminin periferik yan etkilerini (örn. kardiyak etkiler, bulantı) azaltır.

16/37

Levodopa tedavisinin optimizasyonu		
Strateji	Örnek ilaçlar	Amaç
Periferik dopa dekarboksilaz inhibisyonu	Karbidopa Benserazid	Santral sinir sistemine geçen levodopa miktarını arttırmak, levodopanin periferik yan etkilerini azaltmak.
Periferdeki dopamin reseptörlerinin blokajı	Domperidon	Periferde dopamine dönüşen levodopanin yan etkilerini azaltmak.
COMT inhibisyonu	Tolkapon Entakapon	Levodopanin periferde yıkımını azaltmak; dopaminin santral sinir sistemindeki yıkımını azaltmak, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak.
MAO _B inhibisyonu	Selejilin	Dopaminin santral sinir sistemindeki yıkımını azaltmak, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak

17/37



Şekil 27.2: Levodopanin metabolizması. (AAAD, aromatik L-amino asit dekarboksilaz). Kaynak 4, Şekil 7.3 den esinlenilerek yeniden çizilmiştir.

18/37

Dopamin agonistleri

19/37

Ergot türevleri

(bromokriptin, pergolit, lisurid, kabergolin, tergurid)

- **Bromokriptin:** Dopaminin D₂-reseptör agonisti olan bir ergot alkaloididir. Hiperprolaktinemi de kullanılır. Etki süresi levodopadan daha uzundur (t_{1/2} 6-8 saat). Bromokriptin levodopaya refrakter olan hastalarda etkin olabilir.
- **Yan etkileri:** Halusinasyon, konfüzyon, bulantı, hipotansiyon levodopadan daha şiddetlidir. Daha hafif diskinezi yapar. Kardiyak aritmi, miyokard infarktüsü, periferik damar hastalıklarında tabloyu kötüleştirme, eritromelalji ve ergotizm yapabilir.
- **Pergolit:** Hem D₁- hem de D₂-reseptör agonisti bir ergot alkaloididir.

20/37

Ergot türevi olmayan dopamin agonistleri

(pramipeksol, ropinirol, piribedil, talipeksol)

- **Pramipeksol:** D₁-reseptörü üzerine az etkilidir. D₂- ve D₃-reseptörlerinin agonistidir. Ağır olmayan Parkinsonda tek başına kullanılabilir. Nöroprotektif olduğu öne sürülmektedir.
- **Ropinirol:** D₁-reseptörü üzerine etkili değildir. D₂- ve D₃-reseptörlerinin agonistidir. Pramipeksol ve ropinirolün ortak yan etkileri postural hipotansiyon, yorgunluk, uykuya meyil veya uykusuzluk ve periferik ödem, bulantı, kabızlık, diskineziler ve konfüzyondur.

21/37

Dopamin agonistlerinin dopamin reseptör alttipleri üzerine aktiviteleri
(+ agonizm, - antagonizm, PA parsiyel agonist, 0 etki yok)

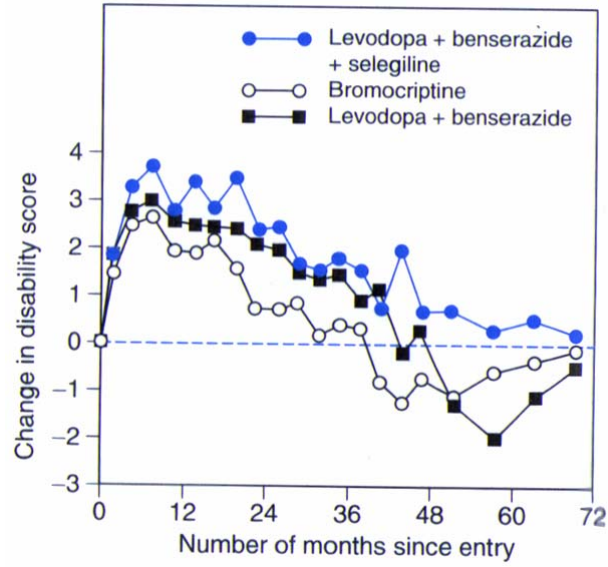
İlaç	D ₁	D ₂	D ₃	5-HT ₁	5-HT ₂	α ₁	α ₂
Lisurid	0	++	+	+	+	-	-
Bromokriptin	PA	++	+	+	+	+	+
Pergolit	+	++	++++	+	+	+	+
Ropinirol	0	+++	++++	0	0	0	0
Pramipeksol	+	+++	++++	0	0	0	0

22/37

MAO inhibitörleri

- **Selejilin:** Dopamini metabolize eden MAO_B'yi selektif olarak inhibe eder (MAO_A noradrenalin ve serotoninini metabolize eder). Non-selektif MAO inhibitörlerinin aksine nadiren hipertansif krize yol açar. Yüksek dozda selektivitesi kaybolur ve ağır hipertansiyon gelişir. Erken dönemde uygulanırsa semptomatik döneme geçiş süresini %50 uzatır.
- **Lazabemid** ve **rasajilin** de selektif MAO_B inhibitörleridir.

23/37



24/37

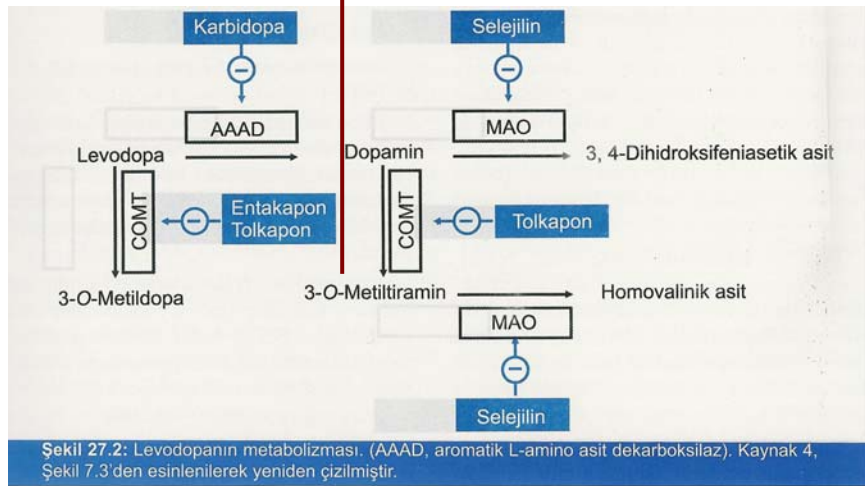
COMT inhibitörleri

(tolkapon, entakapon, nitekapon)

- **Tolkapon** ve **entakapon**: Levodopanin periferik metabolizmasını azaltarak etkinliğini artırır. Fluktasyonları belirgin hastalarda kullanılmaları uygundur. Entakapon santral sinir sistemine geçmezken tolkaponun hem santral hem de periferik etkileri vardır.
- **Yan etkileri**: İshal, karın ağrısı, ortostatik hipotansiyon.

25/37

Periferik etkiler



Şekil 27.2: Levodopanin metabolizması. (AAAD, aromatik L-amino asit dekarboksilaz). Kaynak 4, Şekil 7.3 den esinlenilerek yeniden çizilmiştir.

26/37

Amantadin

- İnfluenza tedavisinde kullanılan bir antiviraldir. Sağlam kalan nöronlarda dopamin sentezini, salgılanmasını ve geri alınmasını artırır. Tremora etkisi levodopadan daha azdır. NMDA reseptörleri üzerine de etkilidir.
- **Yan etkileri:** Huzursuzluk, ajitasyon, konfüzyon ve halüsinasyon. Yüksek dozlarda akut toksik psikoz. Ayrıca ortostatik hipotansiyon, idrar retansiyonu, periferik ödem, ağız kuruması yapar. Levodopadan daha zayıf etkilidir ve hızlı tolerans gelişir, yan etkileri de daha azdır.
- **Memantadin** de benzer etkilidir.

27/37

Antimuskarinikler

(biperiden, benztropin, bornaprin, orfenadrin, prosiklidin, triheksifenidil, tropatepin)

- Levodopadan daha az etkilidirler, tedaviye yardımcı olarak kullanılırlar. Pupillerde dilatasyon, idrar retansiyonu, konfüzyon, halüsinasyon, ağız kuruluğu yaparlar.

28/37

Parkinson hastalığında deneysel yaklaşımlar

- E vitamini, hastalığın progresyonunu yavaşlatır.
- Ayrıca glutamat antagonistleri, glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (*glial cell line derived neurotrophic factor*) ve GM1 gangliozit de parkinson hastalığının tedavisi için denenmektedir.

29/37

Alzheimer hastalığı I

- Demans bilinci açık bir kişide, günlük aktivitelerini etkileyecek derecede entellektüel ve sosyal yeteneklerinde yıkımla giden bir sendromdur. Başta hafıza olmak üzere birden çok kognitif fonksiyonda (dikkat, lisan, beceriler, algılama, problem çözme) bozulma görülür.
- Alzheimer hastalığı primer dejeneratif bir demanstır. Alzheimer hastalığı demansın en sık nedenidir. Tüm demansların %50-70'ini oluşturmaktadır. Progresif dejeneratif gidişli olup 65 yaşın üzerindeki kişilerde %6-10, 85 yaşın üzerindekilerde %30-47 gibi yüksek bir prevalansa sahiptir.

30/37

Alzheimer hastalığı II

- Hastalığın patogeneğinde yer alan amiloid plaklarının oluşumunda, APP (*amyloid precursor-like proteins*), presenilinler, apolipoprotein E geni ve Apo Eε4 aleli, artmış tau fosforilasyonu ve nörofibriler yumaklar rol oynar. Kesin tanı ancak nöropatolojik inceleme ile konabilir.
- Makroskopik olarak beyin atrofiye uğrayarak küçülmüş, sulkuslar genişlemiş, giruslar daralmıştır. Doku kaybına bağlı ventriküller genişlemiştir.
- Mikroskopik bulguları ekstraselüler yerleşimli 'senil plaklar', hücre içine yerleşmiş 'nörofibriler yumaklar', granülovakuoler dejenerasyon, nöron ve sinaps kaybı, amiloid anjiopatidir.

31/37

Alzheimer hastalığı tedavisi

- Etiyolojisi kesin olarak bilinmediği için ancak semptomatik tedavisi mümkündür.
- Tedavi stratejileri semptomların hafifletilmesi, progresyonun yavaşlatılması ve altta yatan selüler ve moleküler mekanizmanın önlenmesini içerir.
- Tedavi esas olarak kolinerjik sistemin etkilerini arttırmaya yöneliktir.

32/37

Alzheimer hastalığı ve demans tedavisinde kullanılan ilaçlar

1. Donepezil (Aricept)
2. Galantamin (Reminyl)
3. Memantin (Ebixa)
4. Pirasetam (Nootropil)
5. Riluzol (Rilutek)
6. Rivastigmin (Exelon)
7. Sulbutiamin (Arcalion)
8. Takrin (*Congex*)

33/37

Alzheimer tedavisinde asetilkolin esteraz inhibitörlerinin kullanımları

(takrin, donepezil, galantamin, rivastigmin)

- Asetilkolini parçalayan asetilkolin esterazı inhibe ederek sinaptik aralıktaki asetilkolin miktarını ve dolayısıyla kolinerjik iletimi arttırmaları. 6-9 ay kadar tabloyu bulunduğu noktada sabitlerler.
- Progresyonu yavaşlatırlar ancak tedaviye erken evrede başlanmalıdır. Etkileri 3. ayda belirginleşir, ilaç kesildikten 4-6 hafta sonra kaybolur.

34/37

Alzheimer hastalığı tedavisinde kolinerjik agonistlerin kullanımları

- Postsinaptik muskarinik reseptörlerin uyarılması yolu ile etki ederler. Selektif muskarinik (özellikle M₁) reseptör agonistleri üzerinde çalışmalar vardır.
- Bunlardan ksanomelin, milamilin, oksotremorin deneysel aşamadır.

35/37

Alzheimer tedavisinde kullanılan diğer ajanlar

- Biyoaminerjik sistem kökenli tedavilerde selejilin ön plana çıkmaktadır. MAO_B inhibitörü ve antioksidan olup 10 mg/gün dozda kullanılır. Tremor, tardif diskinezi, peptik ulcus aktivasyonu, psikotik reaksiyonlara yol açabilir. Asetilkolin esteraz inhibitörleri ile kombine kullanılır.
- Alzheimer hastalığında daha başarılı tedavi oluşturmak amacıyla, ergot alkaloidleri, E vitamini, *Ginkgo biloba*, desferroksamin, östrojen, antiinflamatuvar tedavi (selekoksib gibi selektif COX₂ inhibitörleri), beta amiloid metabolizmasına yönelik tedaviler, nöronal membran stabilizatörleri, NMDA antagonisti olan memantin, trofik faktörler, statinler, kalsiyum kanal blokerleri, idebenon, propentofilin, nootropikler (pirasetam, sulbutiamin), melatonin, tau proteininin hiperfosforilasyonundan sorumlu kinazların inhibisyonu ve tau defosforilasyonunu sağlayan fosfatazların güçlendirilmesi araştırılmaktadır.

36/37

Teşekkürler

37/37