

ЛЕЧЕЊЕ ПАРКИНСОНИЗМА

Интегрисане академске студије фармације
Фармакологија 1

Проф. др Јасмина Миловановић



Паркинсонизам



- Неуролошки синдром који настаје **услед редуковане активности допамина у мозгу** и карактерише се следећим симптомима:
 - тремор (дрхтање)
 - ригидитет (укоченост)
 - акинезија или брадикинезија (успореност покрета)
 - губитак постуралних рефлекса (слаба равнотежа)



Паркинсонизам - подела

- **примарни** (идиопатски) или Паркинсонова болест
- **секундарни:**
 - **лековима** идуковани паркинсонизам
 - **инфективни** (постенцефалитички, ХИВ инфекције)
 - **токсични** (манган, угљен-моноксид, пестициди, МФТП)
 - **метаболички** (хипоксија, поремећај паратиреоидне жлезде)
 - **услед лезија** (структурна оштећења: тумори, траума, хидроцефалус)
- **паркинсонизам плус синдроми** где је паркинсонизам карактеристика других дегенеративних болести ЦНС-а :
 - мултипла системска атрофија (МСА),
 - прогресивна супрануклеарна парализа (ПСП),
 - дегенерација (КД)...
- **паркинсонизам у оквиру хетеродегенеративне болести** (Вилсонова болест, Хантингтонова болест, Кројцеф Жакобова болест...)
- **васкуларни паркинсонизам:** васкуларна обољења мозга (болести крвних судова, инфаркти у базалним ганглијама)

Паркинсонизам



- **Узроци**
 - Паркинсонова болест: непознат (генетика 10% + непознат 90%)
 - Понекад познат - код иреверзибилног паркинсонизма: 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетра-хидро-пиридин (**МФТП**) (настаје при неправилној изради хероина и контаминира хероин) → разара допаминергичке неуроне → Паркинсонизам (залеђени зависник)
- **Паркинсонизам индукован лековима (реверзибилни):**
 - Деплеције допамина у мозгу: **резерпин и тетрабеназин**
 - Блокаде Д рецептора у мозгу:
 - Антипсихотици (класични)
 - Антиеметици (метоклопрамид)
 - Антиепилептици: **фенитоин, валпроат,**
 - Блокатори калцијумских канала: **нифедипин, варапамил**



Паркинсонова болест

- **Неуролошке обољење које карактерише траис симптома:**
 - Тремор у миру (прстима као да броји новац)
 - Ригидитет мишића (↑отпор при пасивним покретима екстремитета: укоченост мишића руку, ногу и врата); карактер зупчаника када се укочени уд истеже; погрбљен положај тела
- Брадикинезија / хипокинезија (успореност вољних покрета: кашњење у започињању и ↓амплитуде покрета; ↓гестикулација; безизражајно лице - као маска, мења глас, не гута пљувачку већ цури на уста)
 - Јутарња укоченост (freezing феномен)
 - Губитак постуралних рефлекса
 - Когнитивно слабљење (деменција: 40 % оболелих)
 - Поремећај сна
 - Депресија

Паркинсонова болест



- **Етиологија**

- Преваленца:
 - 0,3 % у општој популацији
 - 1% особа старијих од 60 год
- Однос полова (мушкарци /жене): 1,35 : 1

- **Патогенеза:**

- Пропадање неурона у супстанцији нигри – оштећења нигро-стријатног пута и недостатак допамина у стриатуму (базална ганглија). Стријатална допаминергичка дефицијенција нарушава баланс између нигростријатланог (допаминергичког) и стријатоонигралног (холинергичког) пута.
- **нагомилавање Левијевих телашаца у цитоплазми** (сачињена од протеина цитоскелета, алфа-синуклеина, убиквитина и синаптофизина) **и неуромеланина** (тамни пигмент) → глиоза → изумирање ћелија



Паркинсонова болест

- **Дијагноза:**
 - поставља се на основу клиничке слике
 - нема специфичних маркера:
 - нити лабораторијских анализа нити радиолошких метода
 - важна је добра анамнеза
 - развој болести, симптоми које пацијент осећа, пратеће болести...
 - елиминисати друге облике паркинсонизма



Паркинсонова болест

- **Дијагноза:**

- За постављање дијагнозе потребно је **присуство најмање два знака од поменутих**, при чему је **обавезно присуство тремора у мировању или брадикинезије**
- ови знаци су у почетку унилатереални (тремор у миру)
- постоји добар одговор на Л-допу (98%)



Паркинсонова болест

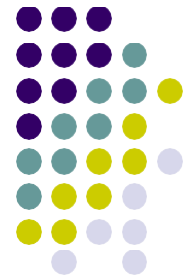
- У лечењу је важно:
 - рана дијагностика болести
 - ублажавање симптома болести
 - побољшати квалитет живота пацијента
 - подршка породице
- Нема нема утицаја на прогресију болести
- **Проблем:** клиничке манифестације када се узгуби 80% неурона



Паркинсонова болест

- **Терапија:**
 - Побољшање активности нигро-стријаталног пута
 - Смањење активности стријато-нигралног пута (холинергичког)
- **Терапија:**
 - симптоматска: ублажити симптоме (данас присутна)
 - неуропротективна: успорити ток болести
 - за сада не постоји али...
 - Данас постоје докази да селективни инхибитори МАО Б могу да успоре прогресију болести и повећају квалитет живота пацијената.
 - Експериментално је показано да селегилин повећава синтезу антиапоптоичних протеина и антиоксиданаса у неуронима: неуропротективно дејство лека

Лечење Паркинсонове болести



- Повећање допаминергичке активности у мозгу:

- Претварање у допамин (у мозгу): **Лево допа**
 - Инхибитори допа декарбоксилазе: **карбидопа и бензеразид**
- Инхибитори ЦОМП-а (повећавају БР Л-допе):
ентакапон, толкапон
- Инхибиција МАО Б ензима (спречава разградњу допамина у неуронима): **селегилин, расагилин**
- Директна стимулација Д рецептора: **бромокриптин, перголид, апоморфин, прамепиксол, ропинирол,**
- Појачано ослобађање допамина и блокада транспортера за преузимање: **амантадин**

Л ДОПА



- **Механизам дејства:** неселективна активација Д рецептора у ЦНС-у
 - АК л-допа: директни прекурсор допамина
- **Фармакокинетика**
 - **Апсорпција** – добра, употребом активног транспорта за неутралне АК у ГИТ-у
 - **Дистрибуција:** слабо се везује за протеине плазме (10-30%)
 - **Метаболизам:**
 - 90% се брзо разгради у зиду црева, јетри и бубрезима под дејством ензима Л-декарбоксилазе у допамин → дихидрокси-фенил-сирћетна киселина и хомовалинска киселина
 - **Примена са инхибиторима периферне ДОПА – декарбоксилазе**
 - Спречавање конверзије Л допе у допамин (који делује периферно: на ГИТ и срце)
 - **Карбидопа или бензеразид**
 - Пролазак хематоенцефалне баријере – употреба активног транспорта за неутралне АК
 - Инхибитори ДОПА декарбоксилазе – не пролазе кроз баријеру
 - Л-допа се претвара у допамин процесом декарбоксилације
 - **Други путеви метаболизма:** О метилација, трансаминација и оксидација → норадреналин и 3-О-метилдопа
 - У присуству инхибитора Л-допа декарбоксилазе, главни пут метаболизма леводопе постаје формирање 3-О-метилдопа дејством ензима ЦОМТ-а.
 - **Елиминација:** 80% урином (метаболити), мањи део непромењен фецесом
 - **Губитак дејства после ≈ 2-3 година** – десензитизација рецептора и ↓ броја

Л ДОПА



- **Дозирање:**

- Почетна доза: 50mg дневно
- Постепено повећање (4-5 дана): до дозе 50mg на 8 часова
- Максимална доза: 100mg на 8 часова
- Употреба: пола сата пре јела (АК конкуришу за активни транспорт)

- **Нежељена дејства:**

- Мучнина и повраћање –активација Д2 рецептора у центру за повраћање и хемирецепторној зони
 - (10mg домперидона за спречавање: не пролази лако крвно моздану баријеру, ефекти на периферији убрзава пражњење желуца што доприноси антиеметичком ефекту)
- Ноћне море, вивидни снови, халуцинације, конфузија – активација Д рецептора у мезолимбичком и мезиокортикалном путу
- Ортостатска хипотензија, аритмије – активација Д рецептора на периферији од стране допамина (активација Д1 и Д2 рецептора као и бета1 рецептора на срцу)
- **Моторне компликације:**
- **Дискинезије** (невољни, несврсисходни покрети) - велика доза
- **Феномен укључено / искључено** - пацијент пада у потпуну имобилност (искључено) затим се спонтано опорави (укључено); непознат механизам настанка; **on i off periodi**
 - **Предвидљиви и непредвидљиви**

- **Интеракције:**

- **Хипертензивна криза:** са неселективним МАО инхибиторима и симпатомиметцима
- **Инхибиција дејства антипсихотика**
- **Изражена постурална хипотензија:** са антихипертензивним лековима

- **Контраиндикација:**

- акутни глауком (узак иридо-корнеални угао): настаје мидријаза која може испровоцирати напад глаукома



ЛЕВО ДОПА

- **Најефикаснији у лечењу ове болести – златни стандард**
- **Проблеми у лечењу:**
- **Појава моторних компликација**
(после 3 године од терапије)
 - Исцрпљивање ефекта (wearing of)
 - Предвидљиви on и off периоди
 - Непредвидљиви on и off периоди
 - Дискинезије
- **Губитак дејства**
 - После 5 година (75% пацијената)
 - Разлог: десензитизација рецептора и ↓ броја

ИНХИБИТОРИ ЦОМТ



- **Лекови:**
 - **Ентакапон**
 - **Толкапон**
- **Механизам дејства:**
 - селективна и реверзибилна инхибиција периферног ЦОМТ ензима (разграђује $\frac{1}{3}$ Л допе \rightarrow \uparrow **БР Л допе**)
 - не пролази хематоенцефалну баријеру
- **Фармакокинетика: ентакапон**
 - Апсорпција: неравномерна из ГИТ-а
 - Изражен први пролаз кроз јетру ГИТ-а
- **Употреба:**
 - додатна терапија: Л допи - успорава њену разградњу
 - Комбиновани препарат: **леводопа+карбидопа+ентакапон**
- **Нежељена дејства:**
 - Ентакапон: халуцинације, дискинезије и бол у трбуху
 - **Толкапон** има израженија нежељена дејства
 - Одложена и изражена дијареја, рабдомиолиза, фатална хепатотоксичност
 - **Писмени пристанак пацијента неопходан!**



ИНХИБИТОРИ МАО Б 1/1



- **Селегилин**
- **Механизам дејства**
 - Иререверзибилна инхибиција ензима МАО Б (ензим који врши деградацију /оксидацију допамина у мозгу)
 - Продужено дејство допамина у мозгу (без утицаја на ниво норадреналина)
 - Активност МАО Б у тромбоцитима враћа се после 5-7 дана, још се не зна тачно после колико у мозгу (иререверзибилна блокада)
- **Фармакокинетика**
 - Апсорција – добра (БР ниска = 10%)
 - Метаболизам
 - први пролаз кроз јетру (CYP 2B6, 2C19)
 - Два активна метаболита: л изомери амфетамина и метамфетамина
 - Елиминација: урином (метаболити) и 15% фецесом
- **Дозирање:**
 - 5 -10mg дневно; 2 x дневно - после доручка и ручка (↑БР: 3-4 пута)
 - у облику таблета, раствора или лиофилизованих таблета које се жваћу (избегавање метаболизма првог пролаза и смањује стварање амфетаминских метаболита)
- **Употреба:**
 - Монотерапија – у раним фазама болести (терапијски ефекат лека је умерен али врло мало нежељених дејстава)
 - Додатна терапија код рефрактерних облика болести: Л допи (мање дозе Л допе)



ИНХИБИТОРИ МАО Б 1/2

- **Селегилин**
- **Нежељена дејства:** мучнина, ортостатска хипотензија,
 - НД амфетаминског типа (због метаболита): ↑КП, аритмије, несаница, анксиозност, конфузија, халуцинације
- **Интеракције:**
 - **Серотонински синдром:** са ССРИ и храном богатом триптофаном (алге, беланце, стари сиреви, соја)
 - **Хипертензивна криза:** употреба са симпатомиметцима који су супстрати за МАО-Б (ефедрин, псеудоефедрин, фенилефрин, фенилпропаноламин)
- **Расагилин** – ирелевизбилни селективни инхибитор МАО Б друге генерације
 - Метаболизам: **преко ЦУП 1А2** (употреба дувана ↓концентрације лека, док циметидин, ципрофлоксацин, флувоксамин ↑конц лека)
 - Нема нежељена дејства амфетаминског типа, већ: главобоља, диспепсија, артралгија, депресија

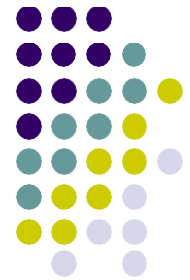
****Данас: докази да ови лекови могу да успоре прогресију болести и повећају квалитет живота пацијената. Експериментално је показано да селегилин повећава синтезу антиапоптоичних протеина и антиоксиданаса у неуронима: неуропротективно дејство лека**

АГОНИСТИ Д РЕЦЕПТОРА



- **Опште карактеристике:**
 - Мање ефикасни од Л допе
 - Теже се подносе од Л допе
 - Могу се рано применити:
 - монотерапија: рани облици болести
 - млађи пацијенти са очуваним интелектом
 - додатна терапија (касније): са Л допом
 - нигро-стријатални пут сасвим дегенерисао, а дејство Л допе ослабило

АГОНИСТИ Д РЕЦЕПТОРА



- **Лекови:**
- **Ергот деривати** (неселективни: **Д1** и **Д2**): **бромокриптин, перголид**
- **Нон - ергот Д агонисти** (селективнији: **Д2**): **прамипексол, ропинирол,**
(ротиготин, пирибедил)
 - (мање нежељених дејстава)
- **Апоморфин** (неселективни: **Д1** и **Д2**)
 - **Специфичност:** **бромокриптин** се користи за прекидање дојења и лечење тумора хипофизе који луче пролактин и соматотропни хормон (супримира лучење пролактина)
- **Нежељена дејства:**
 - мучнина и повраћање
 - постурална хипотензија
 - умор, поспаност
 - дискинезије
 - халуцинације и конфузија
 - спазам периферних артерија (**бромокриптин**)
 - фиброза срчаних валвула (**бромокриптин, перголид**)
 - напади спавања: **ропинирол и прамипексол**
 - **хиперсексуалност, опсесивно-компулазивно понашање, психозе са делузијама и халуцинацијама** (**прамипексол, ропинирол** због деловања и на Д3 рецепторе)

АПОМОРФИН



- **Механизам дејства:** агониста Д рецептора (Д1 и Д2)
- **Фармакокинетика:**
 - Апсорпција – добра – липофилан је
 - (не примењује се орално због екстензивног метаболизма првог пролаза)
 - Метаболизам
 - Ефекат првог пролаза (↓БР)
 - $t_{1/2} \approx 40$ минута
 - Елиминација: урином
- **Примена лека:** субкутано
 - Не сме i.v. – кристализација лека, стварање тромба, плућна емболија!
- **Употреба:**
 - код узнапредовале болести: за лечење феномена искључено (пацијент је потпуно укочен); индивидуална доза лека зависно од одговора пацијента
- **Нежељена дејства:** мучнина и повраћање (за спречавање домперидон или триметобензамид 2-3 дана пре примене апоморфина), повећана саливација, иритација на месту убода, вртоглавица, ортостатска хипотензија, халуцинације, конфузија, синкопа, продужен QT интервал
 - депресија дисања: услед дејства на опиоидне рецепторе
- **Контраиндикација:**
 - са блокаторима 5-ХТ3 и вазодилаторима → изражена хипотензија и синкопа
 - пацијенти са респираторном или ЦНС депресијом
- **Друга употреба:** за лечење еректилне дисфункције (у облику лингвалета)



АМАНТАДИН

- **Механизам дејства:** повећава ослобађање допамина и спречава његово пружимање (блокадом транспортера)
 - Директни и индиректни допамински агониста, поседује антимуksаринска својства и слаб некомпетитивни антагониста НМДА рецептора
- **Употреба:**
 - монотерапија – на почетку болести када су симптоми благи
 - може да побољша брадикинезију, ригидитет и тремор
 - додатна терапија – Л допи и другим лековима (када не реагује на лекове прве линије)
 - у касној фази болести - лечење дискинезије
- **Нежељена дејства:** несаница, халуцинације, ливедоретикуларис (кожни мрежаст еритем), ортостатска хипотензија, периферни едеми
 - **Брзи развој толеранције**
 - **Терапија се не сме нагло прекинути**
- **Интеракције:**
 - избегавати употребу: алкохола, антимуksаринских лекова, хидрохлортиазида, триамтерена, хинина, хинидина, МАО инхибиторе, тиоридазин и живу атенуирану вакцину против грипа
- **Друга употреба:** антивирусни лек (инхибира репликацију вируса инфлуенце-грипа тип А)



БЛОКАТОРИ М РЕЦЕПТОРА

- **Смањење холинергичке активности у мозгу:**
 - Поправљају тремор, док слабо делују на брадикинезију и укоченост
- **Лекови:**
 - Трихексифенидил
 - Бензатропин
 - Биперидин
 - Проциклидин
- **Фармакокинетика:**
 - Добро се апсорбују после оралне примене, метаболишу се у јетри
- **Употреба:**
 - Мање ефикасни од допаминергичке групе лекова - корисни када се истроши дејство Л-допе
 - Синергистички са Л допом: ублажавају тремор
 - Пожељно дејство: ↓ лучења пљувачке
- **Нежељена дејства - многобројна:**
 - Антимускаринска: амнезија, сува уста, опстипација, парализа акомодације, ретенција урина, отежано знојење
 - Остала: конфузија, халуцинације, отежано памћење



Општи принципи терапије

- Лечење је симптоматско и не зауставља прогресију болести
- Сваком пацијенту индивидуалан приступ
- Важно је што пре поставити дијагнозу и одпочети терапију
- У раном стадијуму: симптоми се могу контролисати са једним леком
- Узнапредовала болест: комбинација више лекова са различитим механизмом дејства
- За постизање одговарајуће дозе потребно је постепено титрирање лека до дозе одржавања



Општи принципи терапије

- **Млађе особе:**
 - Почетна терапија: **селегилин или амантадин**
 - Касније: **агонисти Д рецептора** (↓ризик од моторних компликација болести)
- **Старије особе:**
 - Почетна терапија: **Л допа** - ређе изазива конфузију
 - Касније додају: **амантадин, ентакапон или селегилин**
 - Фиксна комбинација: **Л допа+карбидопа+ентакапон**
- **Специфичности:**
 - **Апоморфин** (парентерална примена): у стањима искључености пацијента и брзо га превести у покретно стање
 - **Антимускарински лекови:** спречавају лучење пљувачке код пацијената са хипокинезијом фаринкса