

# 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
  - dementia
  - 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

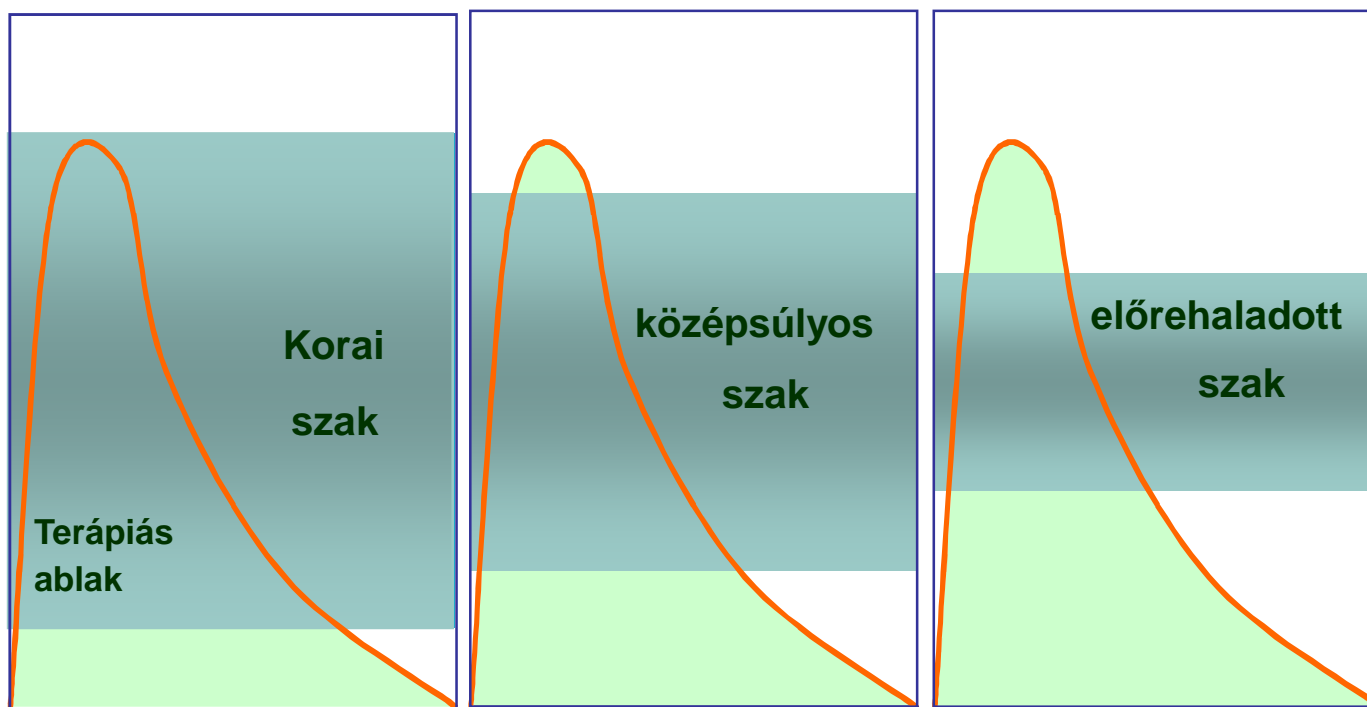
# Késői levodopa szövődmények gyakorisága

- 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 terápiás 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.

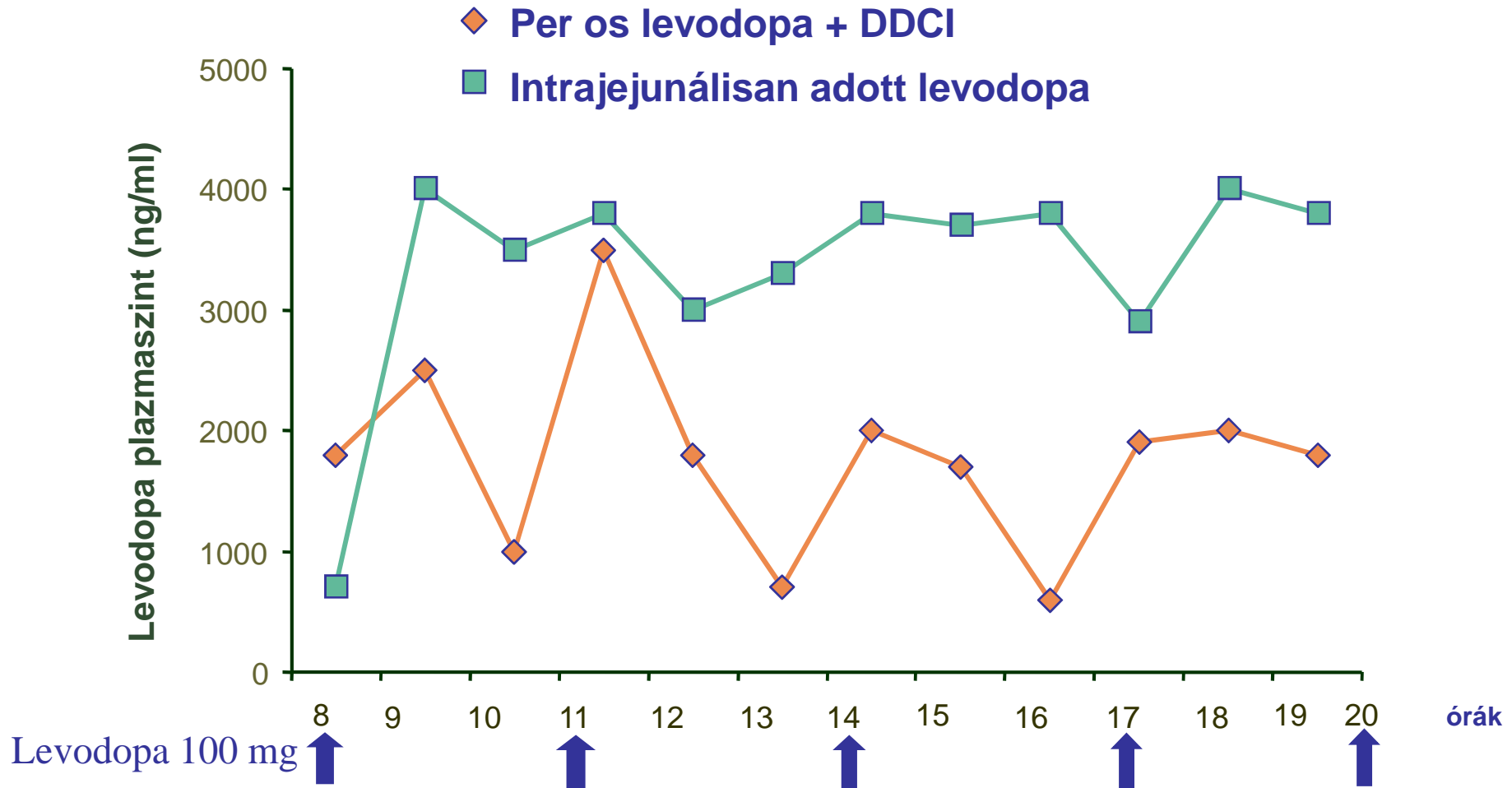
# Levodopa módosító stratégiák

- **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)

# Intrajejunálisan 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  
 $\beta$ -CIT SPECT

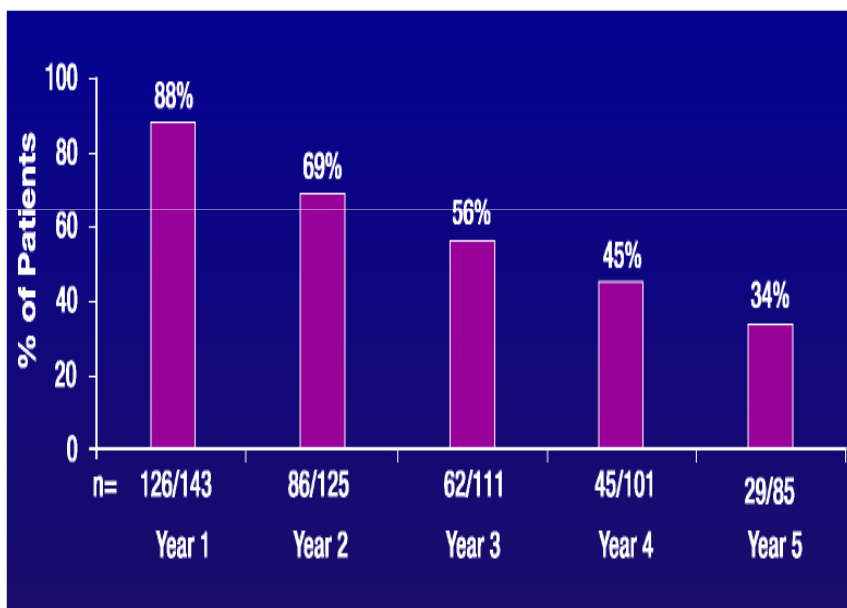
REAL-PET study:  
Ropinirole vs. Levodopa  
Fluorodopa PET

- 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

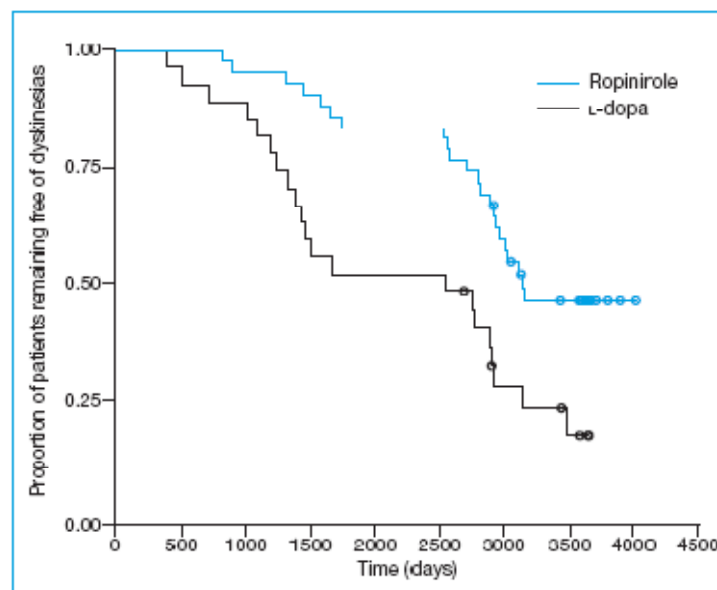
## Levodopa adás késleltethető



A betegek hány százaléka maradt 5 év elteltével ropinirol monoterápián.

Data on file. GlaxoSmithKline

## Csökken a diszkinéziák kialakulásának esélye

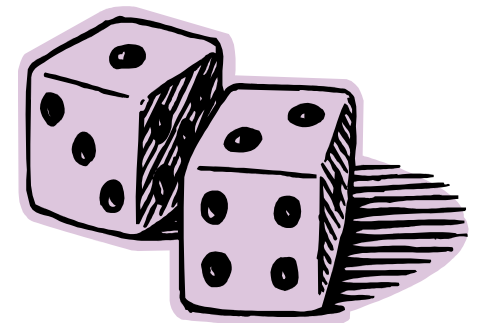


Ropinirol és L-dopa kezelés mellett fellépő dyskinesziák gyakorisága

Rascol O et al., 2005

# Motoros komplikációk rizikófaktorai

- Fiatal korban kezdődő betegség<sup>1</sup>
- Hosszú betegség tartam<sup>2</sup>
- Magas levodopa dózis<sup>3</sup>



<sup>1</sup> Koscic et al: Neurology 1991, 41(2 pt 1): 212-205

<sup>2</sup> Schrag & Quinn: Brain 2000, 23:2297-2305

<sup>3</sup> 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 tolókocsihoz 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!

