

Zdravljenje nevrodegenerativnih bolezni

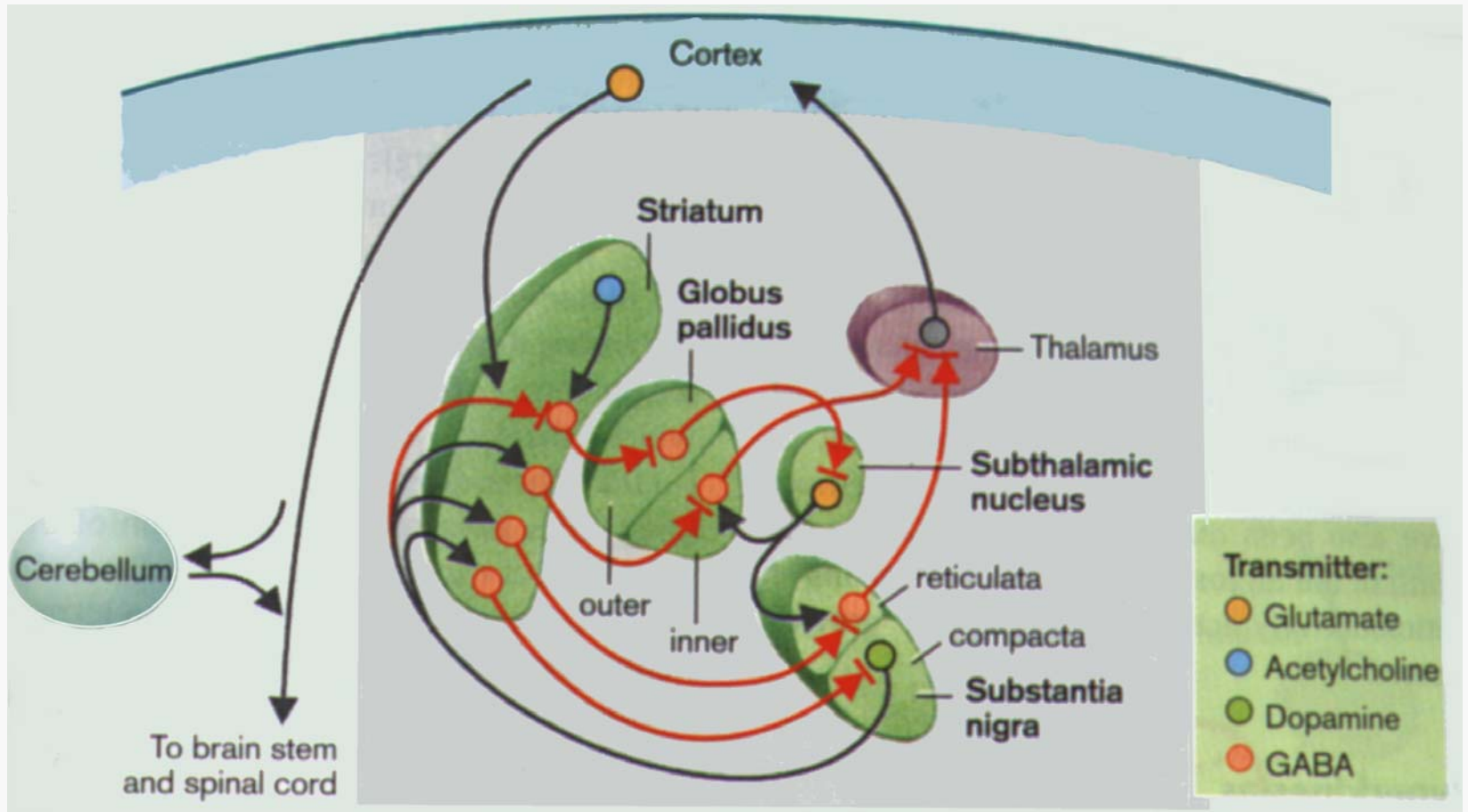
prof. dr. Mojca Kržan

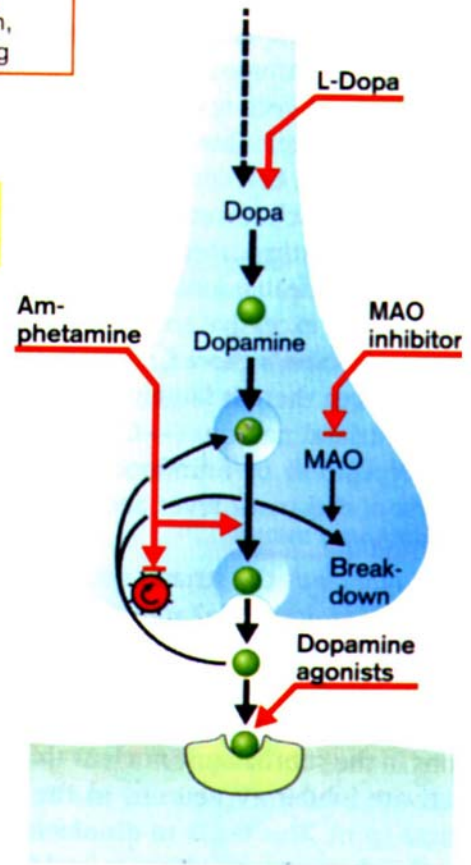
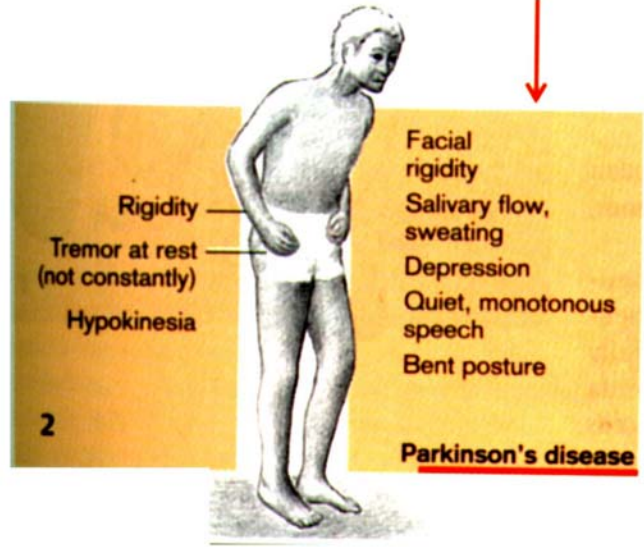
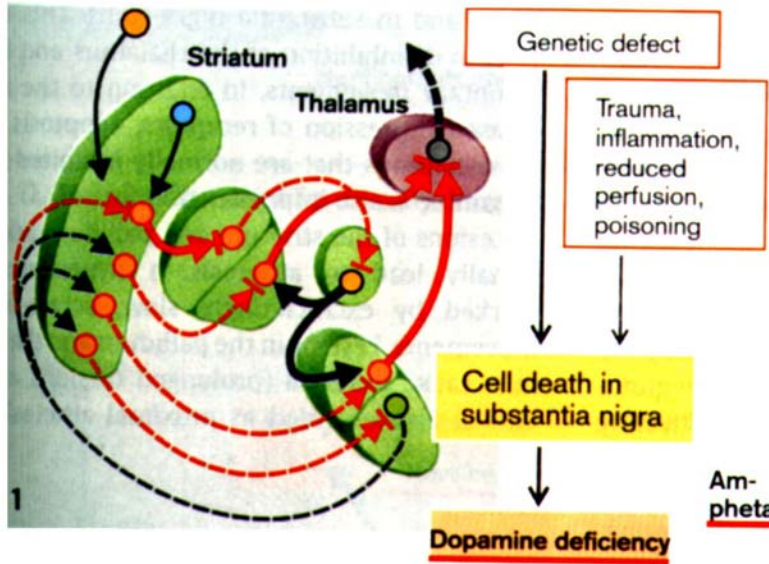


**Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska
fakulteta, Univerza v Ljubljani**



Sir William Richard Gowers *A Manual of Diseases of the Nervous System* (1886)





Parkinsonizem

- **Patologija, nevrokemija, patofiziologija**

Simptomi

- **Tremor v mirovanju**
- **Mišična rigidnost**
- **Bradikinezija**
- **Motnje ravnotežja**

Kognitivne motnje

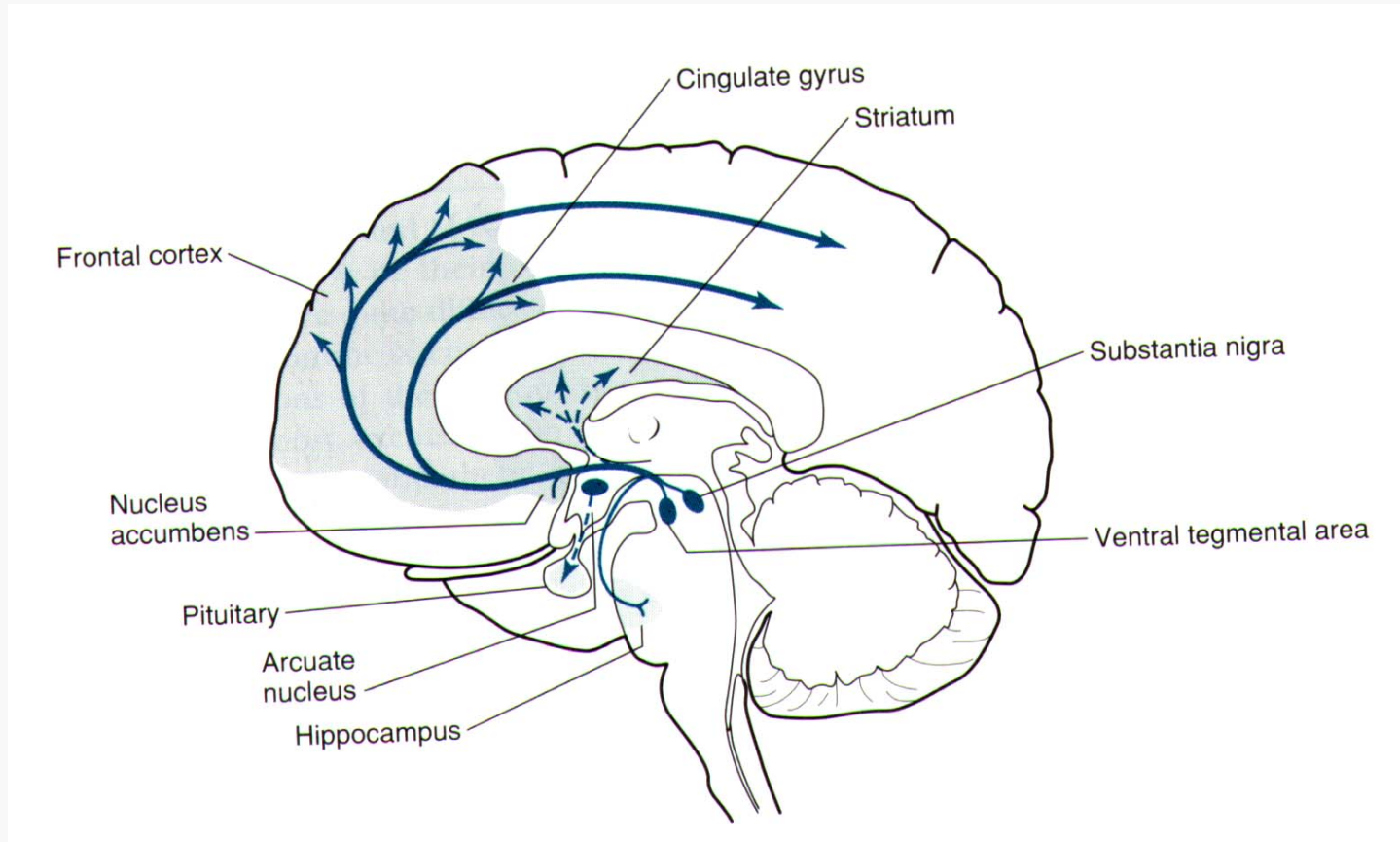
Spremenjen govor



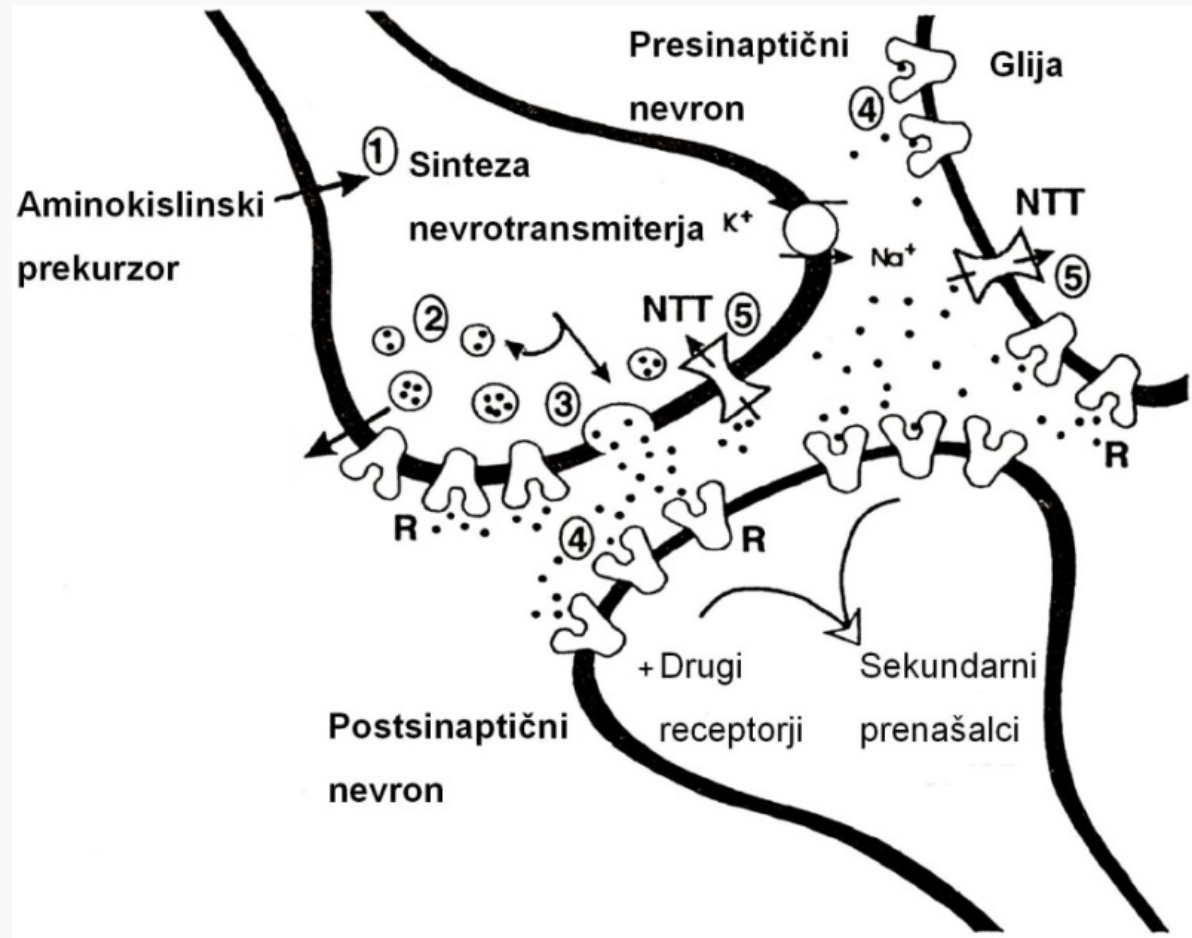
Nevrokemija

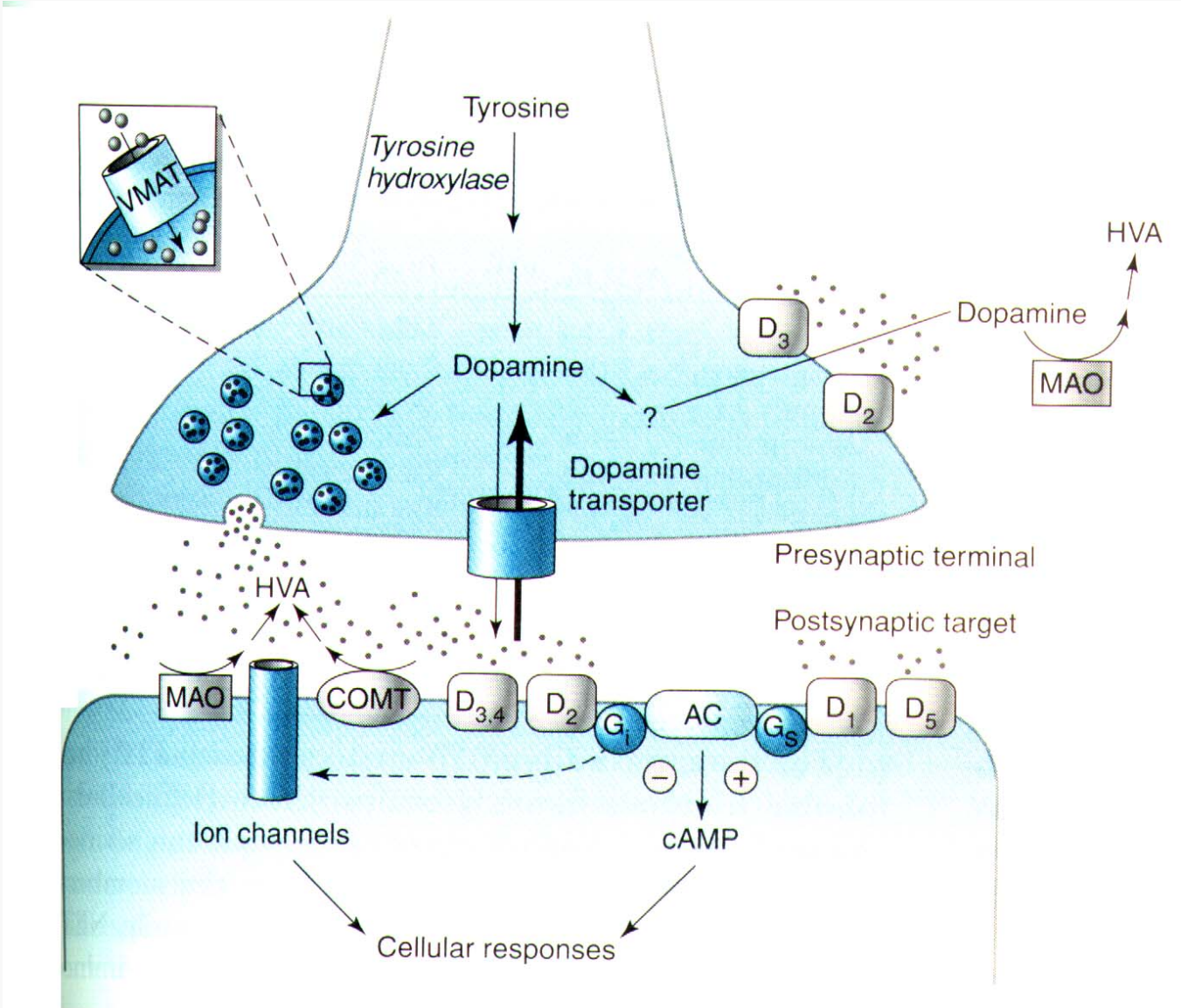
- Arvid Carlsson - Nobelova nagrada 2000
- 1957 odkril, da je dopamin prenašalec v osrednjem živčevju
- Živalim dajal rezerpin in s tem povzročil Parkinsonovo bolezen
- Simptome parkinsonove bolezni je omilil z L-dopo
- Od leta 1967 se L-dopo uporablja za zdravljenje Parkinsonove bolezni

Dopaminske poti v osrednjem živčevju



Shema sinapse





Dopaminski receptorji

- **D1: D1, D5**
 - **↑ cAMP, PIP2**
 - **↑ vtok kalcija**
 - **Aktivacija PKC**

 - **D1: striatum, neokorteks**
 - **D5: hipokampus, hipotalamus**
- **D2: D2, D3, D4**
 - **↓ cAMP**
 - **Aktivacija K kanalov, supresija Ca kanalov**
 - **D2: striatum, SNpc, hipofiza**
 - **D3: olf. tuberkul, n. akumbens, hipotalamus**
 - **D4: frontalni korteks, medula**



Vzročno/nevroprotektivno zdravljenje parkinsonizma

Varovanje nevronov, upočasnitev bolezni

- kofein,
- Neposredni antioksidanti: koencim Q, kreatin estrogen, agonisti D receptorjev: ropinirol, pramipeksol
- GM-1 gangliozyd, nevroimunofilin A (še nepojasnen mehanizem)
- Nikotin (\uparrow NF), minociklin (preprečuje aktivacijo mikroglije)
- selektivni inhibitorji MAO-B: selegilin, rasagilin



Simptomatsko zdravljenje parkinsonizma

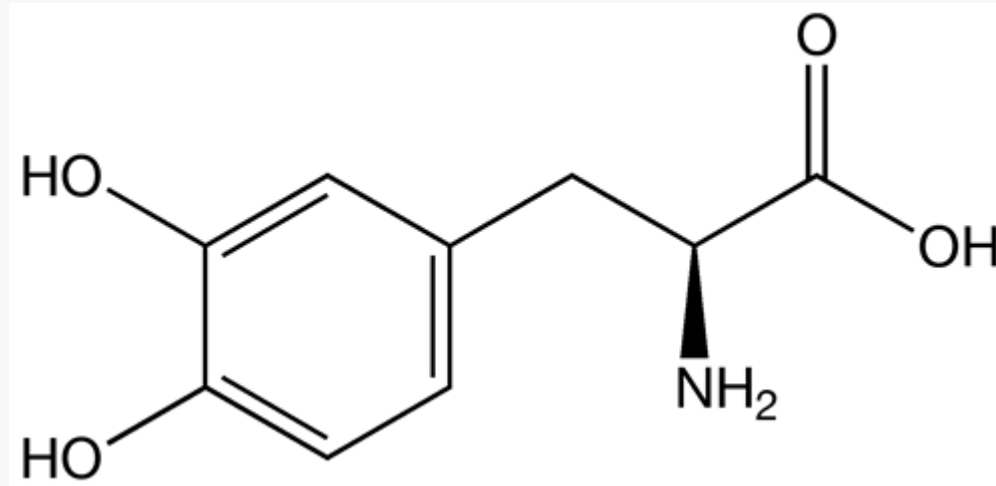


Zdravila, ki delujejo v dopaminski sinapsi

- **Sinteza: L-DOPA**
- **Inhibitorji DOPA dekarboksilaze: karbidopa, benzerazid**
- **Shranjevanje: rezerpin, amantadin**
- **Sproščanje: amfetamini**
- **Agonisti: apomorfin, bromokriptin, pergolid, lizurid**
- **Razgradnja: inhibitorji MAO-B (selegilin), inhibitorji COMT (entakapon, tolkapon)**



L-DOPA



Madopar, Nakom, Duodopa, Stalevo

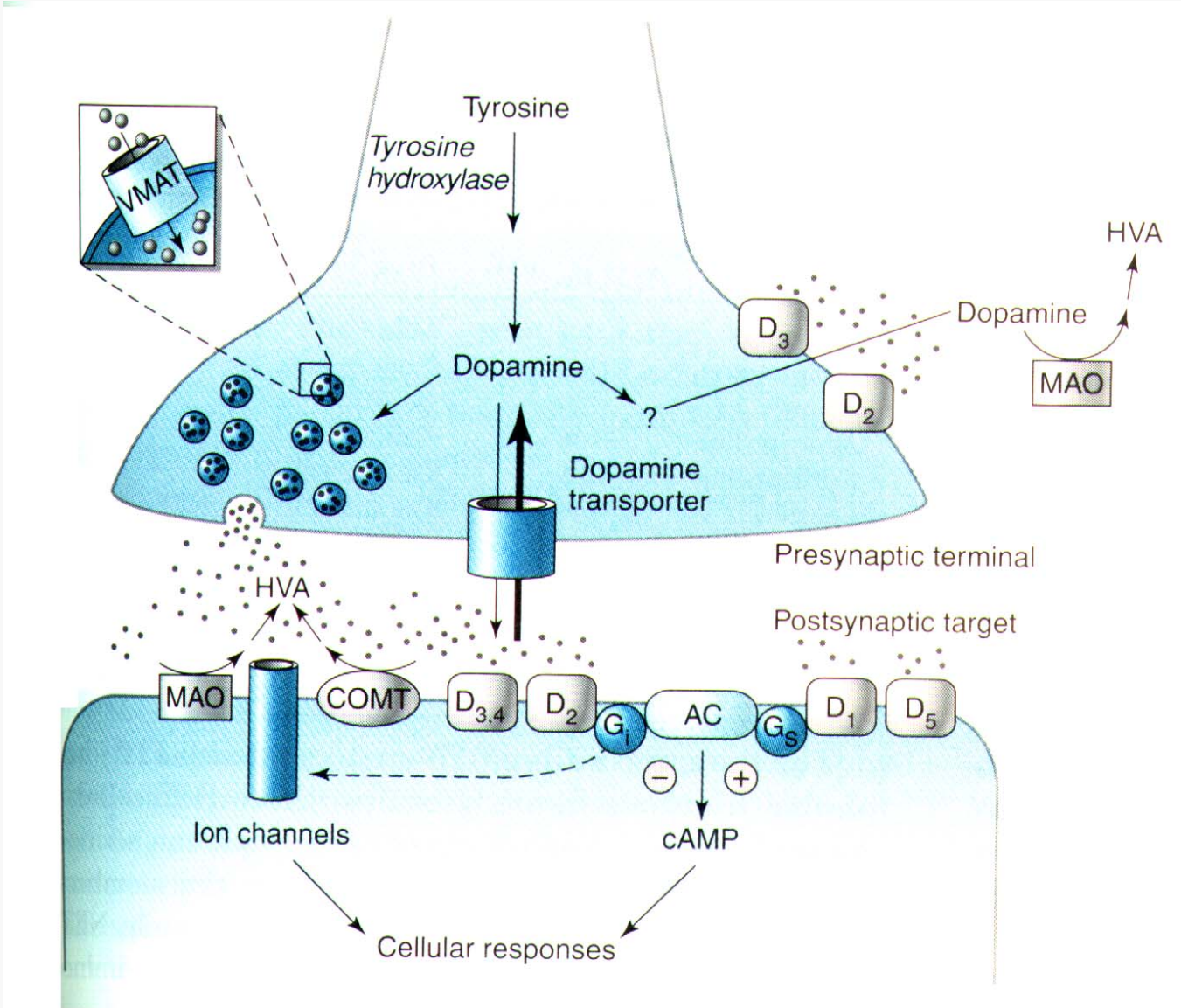


L-DOPA - prekurzor

- Privzem v dopaminske nevrone
- Pretvorba v L-dope v dopamin prek encima

Dekarboksilaza za L-aromatske
aminokisljine





L-DOPA - farmakokinetika

- **FK: dobra absorpcija**
- **Transporter za aromatske amino kisline (mleko)**
- **$T_{1/2}$ 1-3 h**
- **BBB: isti transporter**
- **Izločanje: 70-80% prek ledvic**
- **Interakcije. Vitamin B6 preprečuje pretvorbo L-dope v dopamin**



L-DOPA – neželeni učinki

- Hipotenzija
- Motnje srčnega ritma
- Slabost (pomaga jemanje skupaj s hrano, vendar ne beljakovinsko)
- Motnje dihanja – največkrat nenevarne
- Izguba las
- zmedenost
- Prekomerna čustvenost
- Žive sanje
- Slušne in vidne halucinacije
- Izboljšan delovni spomin
- Zaspanost
- Rjavo obarvana slina in urin (melanin)
- Stanje podobno amfetaminski psihozi



L-DOPA – neželeni učinki

- Motorična nihanja - nenadno prenehanje učinka zdravila
- Fenomen vklop/izklop
- “freezing”
- Rezistenca na zdravila
- Zgibki pri velikih odmerkih



Interakcije z L-dopo

- Beljakovinska hrana
- Vitamin B6
- Inhibitorji MAO – hipertenzivna kriza, hiperpireksija
- Antipsihotiki
- Kava pred L-dopo

Nenadno prenehanje jemanja ⇒ maligni nevroleptični sindrom



KARBIDOPA, BENSERAZID

- Inhibitor L-aminokislinske dekarboksilaze
zunaj osrednjega živčevja
- Poveča se razpoložljivost L-DOPE v CŽS
- Brez karbidope manj kot 1%, slabost



Agonisti dopaminskih receptorjev

- Bromokriptin, Bromergon
- Pergolid Permax
- Apomorfin APO go, raztopina za injiciranje
- Pramipeksol Mirapexin
- Ropinirol Requip



Agonisti dopaminskih receptorjev

- Bromokriptin, pergolid, apomorfin (D2, delni D1)
- Ropinirol, pramipeksol (D2,D3)
- Učinkoviti pri bolnikih z izraženim on/off fenomenom, manj rigidnosti in diskinezij
- Manjše sproščanje dopamina, manjše nastajnje prostih radikalov - nevroprotekcija
- Daljši $t_{1/2}$
- Manj draženja GIT, navzeja, utrujenost, motnje spanja (napadi zaspanosti)
- Titracija



Neželeni učinki agonistov dopaminskih receptorjev – bromokriptin in pergolid

- Halucinacije
- Zmedenost
- Slabost
- Hipotenzija
- Poslabšanje srčnožilnih bolezni
- Poslabšanje ulkusne bolezni
- Nastanek pljučne in retroperitonealne fibroze



Neželeni učinki agonistov dopaminskih receptorjev – pramipeksol in ropinirol

- Halucinacije
- Zmedenost
- Slabost
- Hipotenzija
- Nespečnost
- Vrtoglavica
- Zaprtje



Interakcije s pramipeksolom

- Cimetidin – zmanjša izločanje
- Fluorokinoloni – zmanjšajo metabolizem pramipeksola





































PERMAX!

pergolid mesilat



SHEMA DOZIRANJA

Dan zdravljenja	1. in 2.	3. in 4.	5. in 6.	7. in 8.	9. in 10.	11. in 12.	13. in 14.	15. in dalje
Zjutraj				 	 	 	 	Vsak tretji dan dodajte eno 0,25-miligramsko tableto  po priporočilu svojega zdravnika
Opoldne			 	 	 	 	 	
Popoldne			 	 	 	 	 	
Skupen dnevni odmerek (mg)	0,05	0,15	0,25	0,35	0,45	0,60	0,75	



0,05 mg (slonokoščena)



0,25 mg (zelena)



1 mg (rožnata)



Inhibitorji encimske razgradnje

- MAO-B, COMT
- MAO-B (striatum): selegilin, razagilin
- COMT: tolkapon, entakapon

Selegilin – Jumex

Razagilin – Azilect

Tolkapon – Tasmар

Entakapon – Comtan



Inhibitorji encimske razgradnje

Selegilin Jumex

- Nevroprotektivno delovanje, prepreči tvorbo MPTP-ja v MPP⁺
- Učinkovit pri blago izraženi bolezni, potem poslabšanje motoričnih in kognitivnih funkcij
- Amfetaminski metaboliti ⇒ anksioznost, nespečnost
- Meperidin + selegilin – stupor, rigidnost, agitacija, hipertermija



Inhibitorji encimske razgradnje

Tasmar in Comtan

- Povečata biološko uporabost L-Dope v možganih
- Inhibirata privzem 3-O-metildope v CŽS
- Inhibirata razgradnjo dopamina preko COMT



Neželeni učinki inhibitorjev COMT

- diareja
- Hipotenzija
- Slabost
- Bruhanje
- Neješčnost
- Diskinezije
- Halucinacije
- Motnje spanja
- Motnje funkcije jeter - Tasmar



Amantadin - Symetrel

- Mehanizem še ni znan: spremeni sproščanje in/ali privzem dopamina, NMDA in muskarinski antagonist
- Začetno zdravljenje blažje bolezni
- Neželeni učinki: vrtoglavica, letargija, antiholinergični učinki, navzeja, bruhanje, motnje spanja, halucinacije
- Hipotenzija, zastajanje urina, edemi, suha usta.
- Hiter razvoj tolerance.



Inhibitorji muskarinskih receptorjev

- Pred uporabo L-dope
- Zdaj le: biperiden (Akineton)
- Učinkoviti pri zgodnji PB in kot dodatno zdravilo
- Neželeni učinki: sedacija, zmedenost
konstipacija, retenca urina, nejasen vid, suha
usta
- KI: glavkom, starost



Alzheimerjeva bolezen



Alzheimerjeva bolezen

- **Postopen kognitiven upad, spremembe razpoloženja (depresija, razdražljivost, anksioznost)**
- **Kasneje upad trajnega spomina, pojav iluzij in halucinacij, agresivnost**
- **Popolna odvisnost od drugih, nezmožnost gibanja**



Alzheimerjeva bolezen (2)

- **Nastop po 60 letu**
- **4 milijone Američanov**
- **Incidenca: 6 - 8 % pri starejših od 65 let; 30% pri starejših od 85 let**



Patološke spremembe

- **Senilni plaki (amiloid β protein)**
- **hipokampus, temporalni in frontalni lobus, asocijska področja, nucl. basalis (spomin!!!, upad kognitivnih funkcij)**
- **Nevrofibrilarne pentlje (tau – microtubule associated protein)**



APP protein

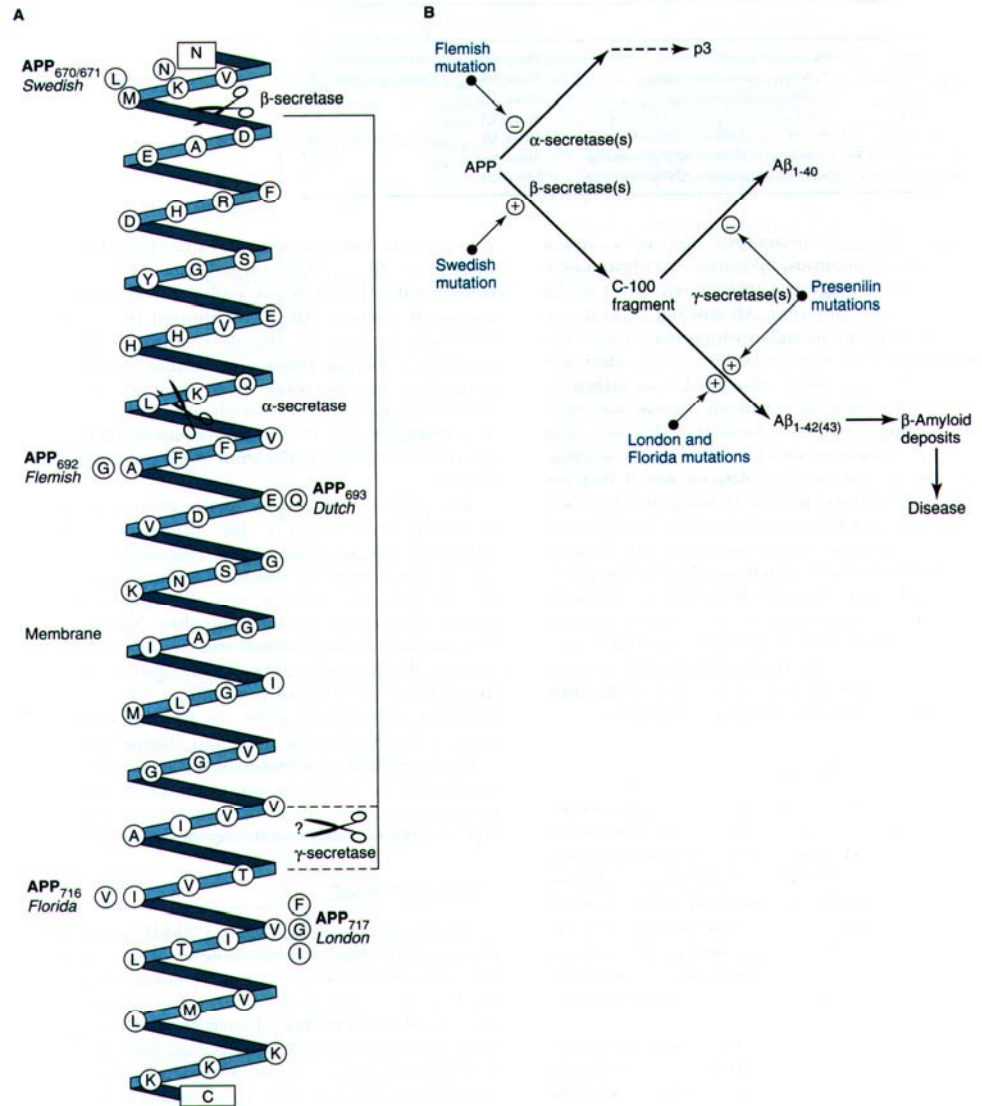


Figure 20-9. **A.** Diagram of the Aβ portion of APP shows sites of genetic mutations and sites of cleavage by β-, α-, and γ-secretases. **B.** Initial steps in the cascade leading from APP to Aβ. (Adapted with permission from Hardy J. 1997. Amyloid, the presenilins, and Alzheimer disease. *Trends Neurosci* 20:154.)



Hipotetična patogeneza

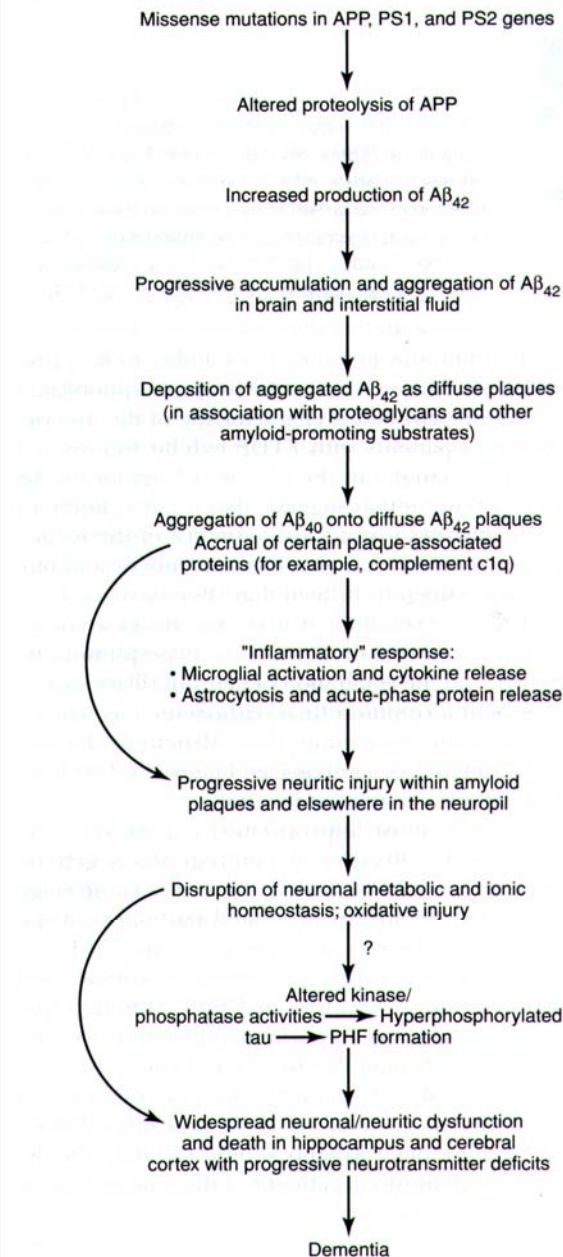


Figure 20-10. Hypothetical pathogenic processes in Alzheimer disease. (Adapted with permission from Selkoe DJ. 1999. Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer disease. *Nature* 399[suppl]:A23.)

Drugi dejavniki pri nastanku Alzheimerjeve bolezni

- **Presenilin**
- **Apolipoprotein E: trije aleli $\epsilon 4$ (poveča riziko), $\epsilon 2$ (zmanjša riziko)**
- **ApoE pospeši amiloidogenezo.**

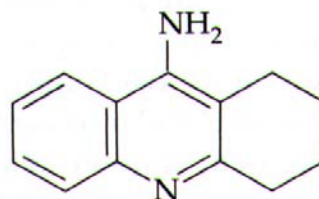


Zdravljenje

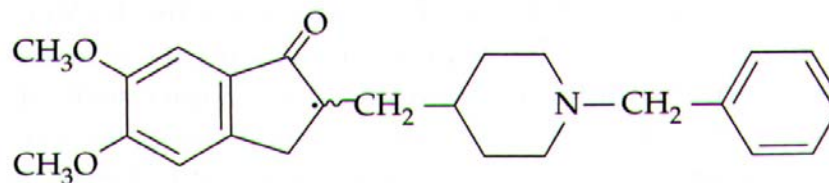
- **↑ razpoložljivost acetilholina**
- **protivnetno zdravljenje (NSAID)**
- **zmanjšanje konc. holesterola**
- **zmanjšanje ekscitotoksičnosti (memantin)**
- **vitamin E**
- **nootropična zdravila: piracetam**



Zdravljenje- inhibitorji acetilholinesteraze



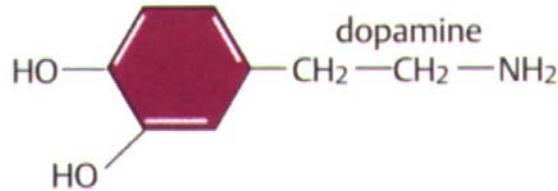
Tacrine



Donepezil

Figure 20-13. Structures of tacrine and donepezil.





Parkinson's disease
treatment strategies

supply neurotransmitter precursor

increase neurotransmitter release

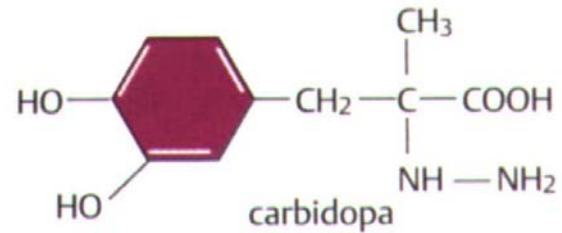
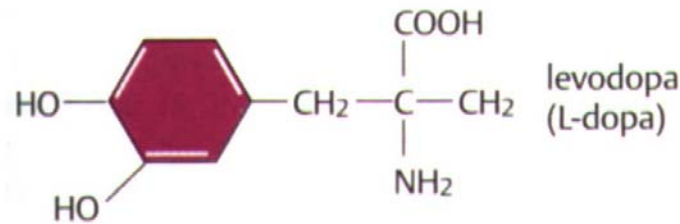
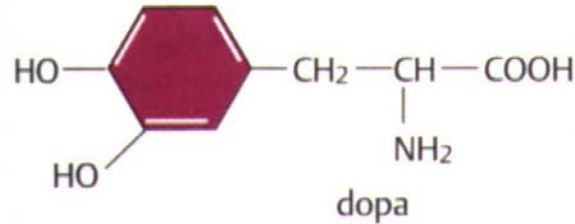
supply DA receptor agonist

supply ACh receptor antagonist

delay neurotransmitter breakdown

slow rate of nervous degeneration

cell or tissue transplantation

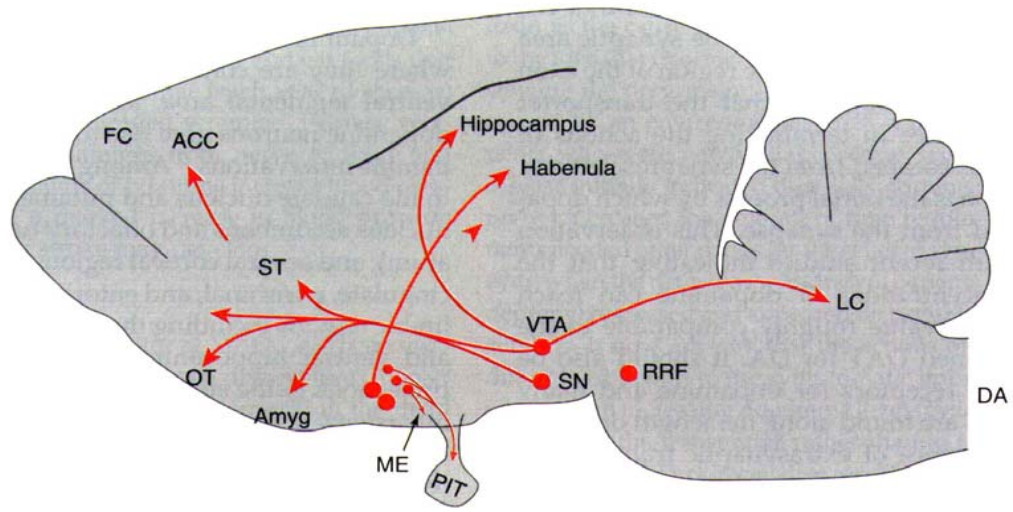


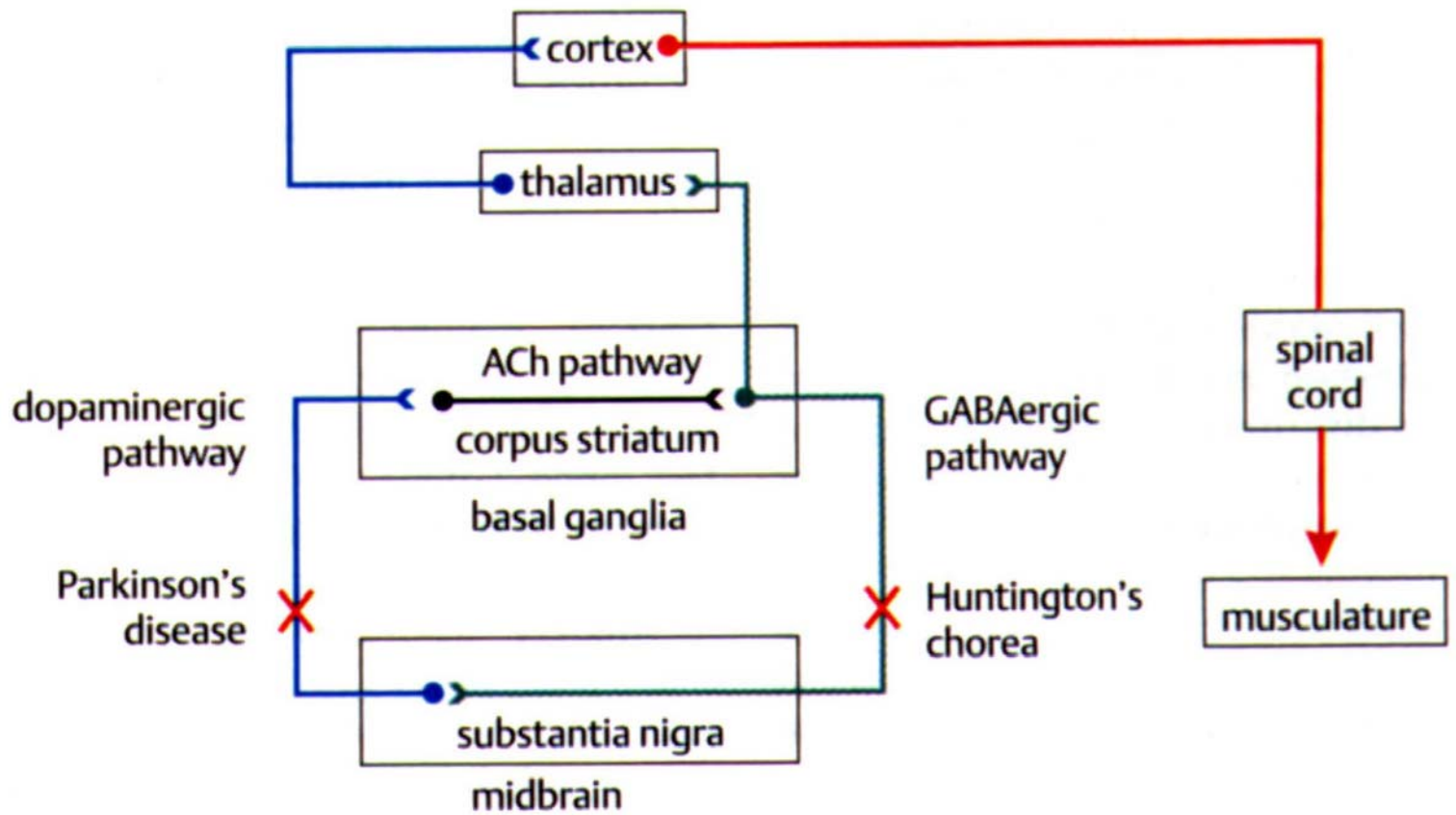
Etiološka razdelitev parkinsonizma

- **Idiopatska Parkinsonova bolezen**
- **Sekundarni parkinsonizem (parkinsonizem plus)**
 - Pri drugih nevrodegenerativnih boleznih
Multiple sistemsek atrofije, progresivna supranuklearna pareza, Mb. Alzheimer, Huntingtonova horea
 - Parkinsonizem kot posledica drugih vzrokov
**dopaminski antagonisti, rezerpin, Li, α -metildopa, toksini: Mn, MPTP, Hg, metanol, etanol
ishemija, encefalitis, mehanska travma, tumorji, hidrocefalus, metabolične motnje**



Dopamine





pathways of Parkinson's disease

