

ANTİPARKİNSON İLAÇLAR

Prof. Dr. Meral Tunçbilek

- **Parkinson hastalığı**, beynin alt kısımlarındaki gri cevher çekirdeklerinin bozukluğuna bağlı sinir sistemi hastalığıdır
- Genellikle orta yařlarda görülür
- Adını hastalığı ilk defa 1817'de *titremeli felç* olarak tanımlayan **James Parkinson**'dan almıştır.
- %0.1 Oranında görölen, müzmin, ilerleyici, tedavisiz iyileşmeyen bir hastalıktır
- Temel bozukluk, koordineli hareketleri düzenleyen beyin bölümlerinde gözlenir. Bunun nedeni bilinmiyorsa **İdiyopatik Parkinson hastalığı**, sebebin belli olduğu durumlarda ise **Parkinsonien sendromlar** adı verilir

Bu sendromlara,

- Geçirilmiş beyin enfeksiyonları
 - Bazı ilaçlar
 - Arteroskleroz
 - Ailevi sebepler
 - Travma
 - Zehirlenmeler
 - Tümörler
 - Kandaki kırmızı hücrelerin aşırı yükselmesi
- neden olur

Hastalığın Temel Belirtileri

- *Titreme, sertlik ve hareketlerin yavaşlaması*

Titreme ilk ortaya çıkan belirti olup, genellikle başlangıçta tek eldedir. Zamanla aynı taraf bacağı ve karşı ele geçebilir. Sıklıkla hastalıktan vücudun bir yarısı baskın olarak etkilenir. Titreme dinlenirken olup, uyurken kaybolur, sinirlilik ve yorgunluk titremeyi artırır

•*Sertlik veya katılık boyun kaslarından başlar ve başın gövdeden önde tutulmasına sebep olur. Bel kemiği de etkilenip bel hafif öne eğilir, diz kalça ve kol eklemleri bükük hal alır*
Hasta, küçük hızlı adımlarla sendeleyerek yürür, hantallaşır, saatlerce oturur

•Yazıya büyük başlar, harfler gittikçe küçülür ve yazının okunması güçleşir

• Monoton bir konuşması vardır

- Yüz adale faaliyetleri (**mimik** ve **jestler**) silinir, donuk, anlamsız çehre (**maske yüzü**) vardır
- Hareketlere başlamakta güçlük çeker
- Cildi yağlanır
- %40 hastada bunama görülür. Kelimelerin son hecesini tekrar eder
- Gözünü kırpmaması söylenip, burun köküne vurulunca kırpma hareketini kontrol edemez
- Gözlerin yukarıya doğru dakikalar hatta saatlerce kayması da, hastayı çok rahatsız eden bir durumdur

kolların dirsek-
ten bükülü
durması
(fleksiyon)



donuk yüz
görünümü

baş ve gövde öne
doğru eğilmiş

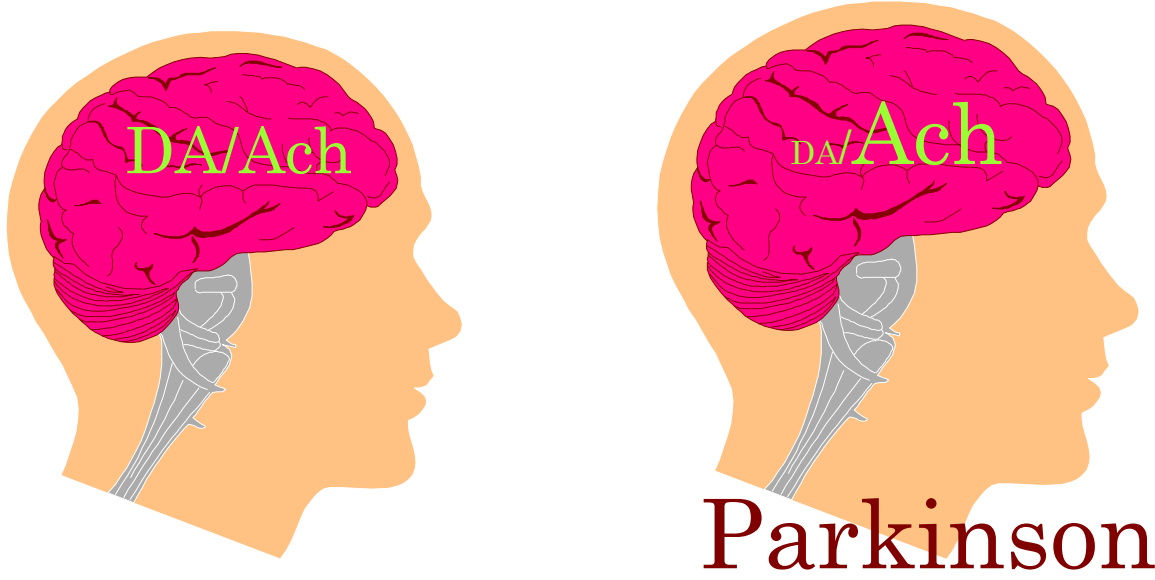
titreme

dizde fleksiyon
duruşu

Tedavi üç grupta planlanabilir:

- **I.** Hasta, faydalı aktiviteler ve zihinsel faaliyetlerle içe kapanık ve cemiyetten ayrı olmaktan korunur
- **II.** Cerrahi tedavi olup, hastanın ızdırabını azaltmak için kullanılmaktadır ve hasta bölgenin, **elektrik** veya **alkol** ile tahribinden ibarettir
- Cerrahi tedavi ile titreme genellikle düzelir, ancak katılık ve hareketlerde gözle görülür bir iyileşme olmaz

- **III.** Bugün Parkinson hastalığının esas tedavisi olarak ele alınan tedavi ilaçla tedavidir. Beyinde sinir hücrelerinin uyarılabilme özelliğini arttıran asetilkolinle bunun aksini yapan dopamin arasında belli bir denge vardır. Parkinsonda bu denge asetilkolin lehine bozulmuş olup, tedavide dopamin açığının yerine konması gerekmektedir. Sentetik dopamin kan ile beyin arasındaki bariyeri aşamamaktadır



İlaç Tedavisi

- Parkinson hastalığının tedavisinde ilaçlar belirli sıra ile uygulanır
- Erken dönemde ilaç verilmez
- Biraz daha ilerlemiş olgularda (selejilin, antikolinergik ilaçlar veya amantadin)
- Hastalık ilerlemişse (levodopa veya levodopa- dopa dekarboksilaz inhibitörü)

ANTİPARKİNSON İLAÇLAR

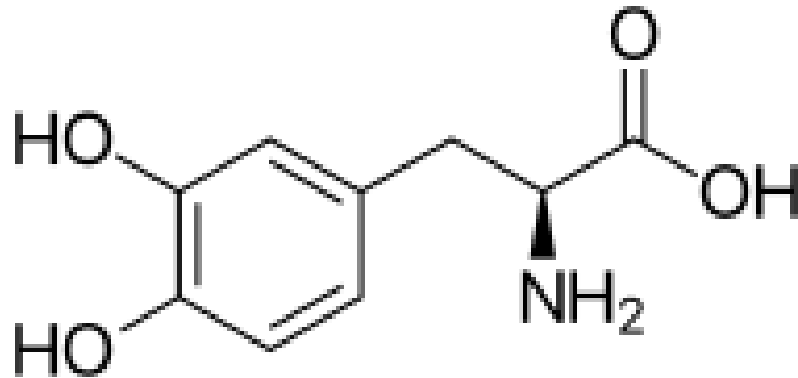
DOPAMİNERJİK ETKİNLİĞİ ARTTIRAN İLAÇLAR

- Levodopa
- Levodopa+ Karbidopa/Benserazid
- Bromokriptin
- Selegilin
- Amantadin
- Lizurid
- Pergolid
- Apomorfin

ANTİKOLİNERJİKLER

- Benztropin
- Biperiden
- Triheksifenidil
- Klorfenoksamin
- Orfenadin
- Prosiklin
- Bornaprin

Levodopa (Madopar®, Sinemet®)



2-Amino-3-(3,4-dihidroksifenil)propanoik asit

Levodopa

- Levodopa, 1970'lerde özellikle Parkinson hastalığı için onaylanan ilk ilaçtır
- Levodopa beyinde dopamin düzeyini yükseltmek amacıyla verilir.
- Dopamin prekürsörüdür
- Levodopa kan beyin engelini aşar (dopa dekarboksilaz enzimi tarafından dopamine çevrilir).
- Ağız yolundan alınır. Mide-barsak kanalından tam absorbe edilir Levodopa barsak çeperi ve kc. Geçişi sırasında dopamine dönüşür
- Bundan dolayı uygulanan dozun çok azı kan beyin engelini aşar
- Dopa dekarboksilaz inh. ilaçlarla birlikte alındığında beyine geçen fraksiyon artar

Kullanılışı

- Parkinson'da isteğe bağlı hareketlerde mevcut kısıtlılığı düzeltir
- Tremor ise geç düzelir
- İlacın dozu hastanın gereksinimine göre bireyselleştirilmelidir
- Levodopa ile tedavinin ilk 2 yılında ilaç etkili daha sonra giderek azalır (hastalığın ilerlemesi, agonist ilaçların uzun süre kullanılması postsinaptik D2 reseptör sayısının azalmasına neden olur)
- Tek başına artık nadiren kullanılır
- Kombine levodopa müstahzarları (karbidopa, benserazid, metildopa)

Yan Etkileri

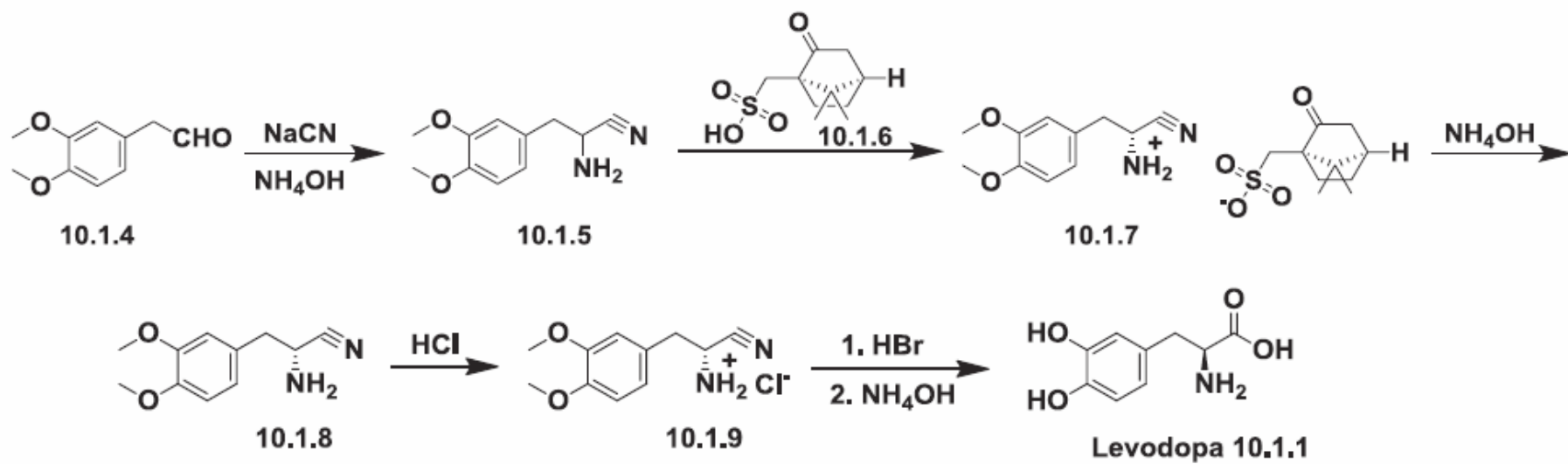
- Gastrointestinal bozukluk
- Kardiyovasküler yan tesir
- İstek dışı anormal hareketler(diskineziler) ekseriya bacak, el ve dil yüz ağız kaslarında görülür
- Diskineziler doza bağımlıdır. Dozun azaltılması diskineziyi azaltır. Mekanizması belli değildir

Kontrendikasyonları

- Psikozlar
- Dar açılı glokom,
- Aktif peptik ülser
- Malign melanom

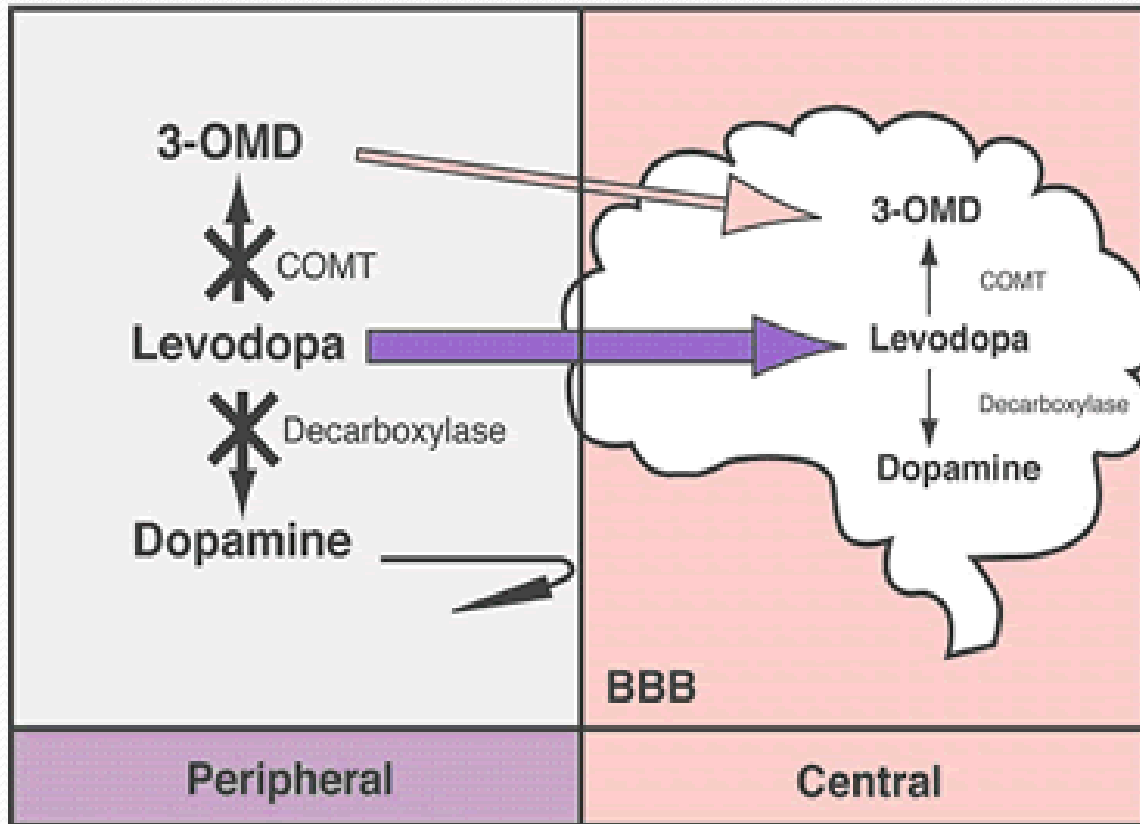
Etkileşmeler

Pridoksin (levodopanın periferde dekarboksilasyonunu artırarak santral etkiyi azaltır)
MAO inh.ile alındığında hipertansif kriz
Rezerpin ve nöroleptikler levodopanın santral etkisini antagonize eder



SCHEME 10.1 Synthesis of levodopa.

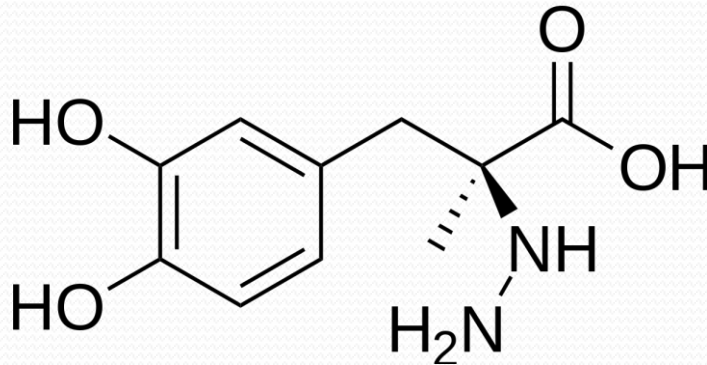
Levodopa/DDC Inhibitor/COMT Inhibitor



COMT; Katekol-O-metiltransferaz

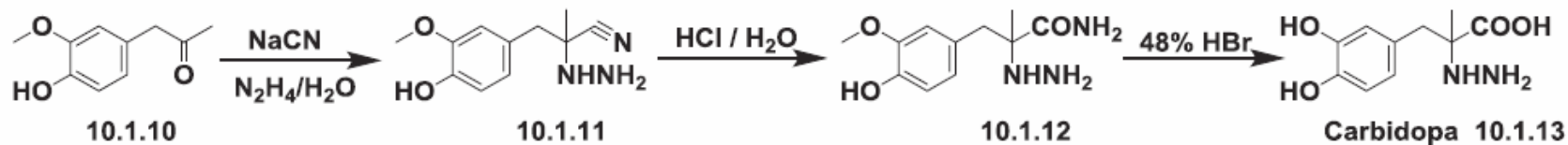
3-OMD; 3-O-Metildopa

Karbidopa

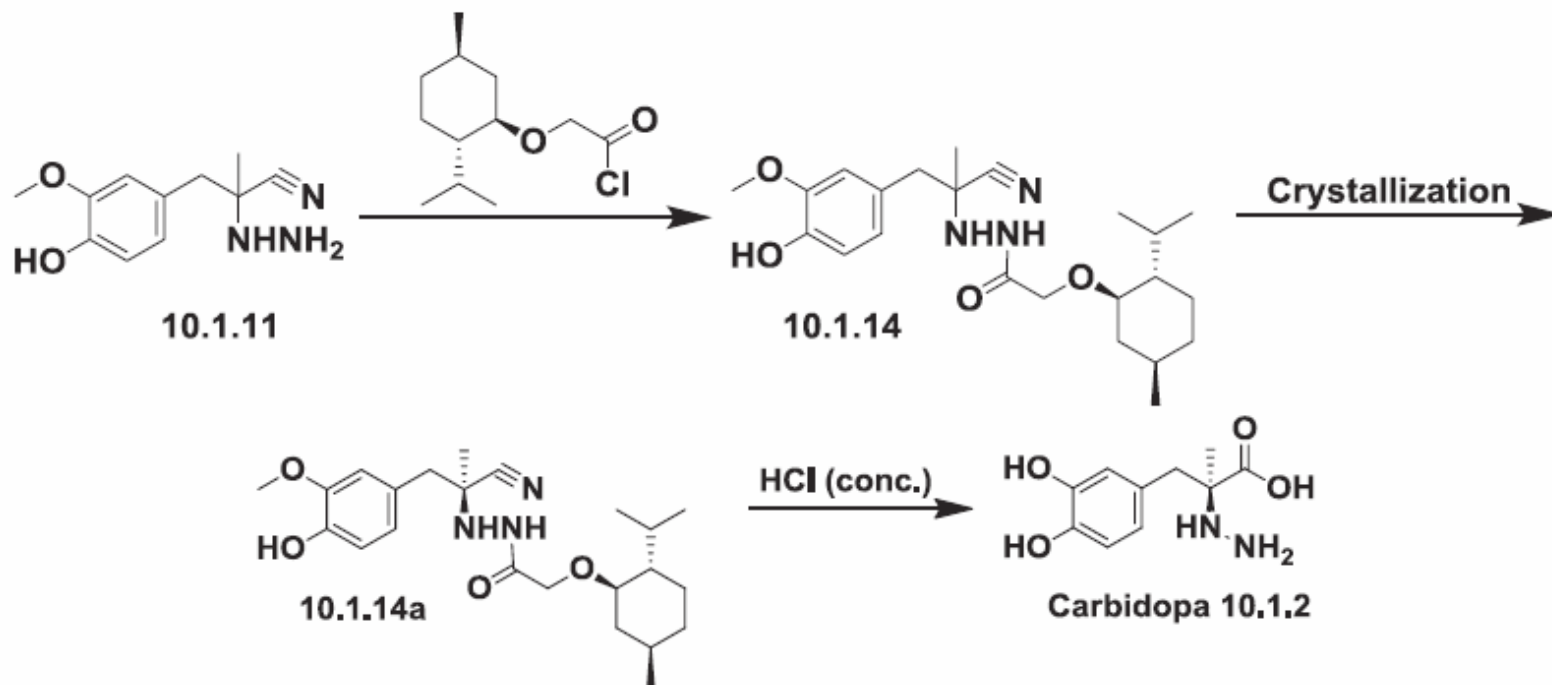


(2S)-3-(3,4-Dihidroksifenil)-2-hidrazinil-2-metilpropanoik asit

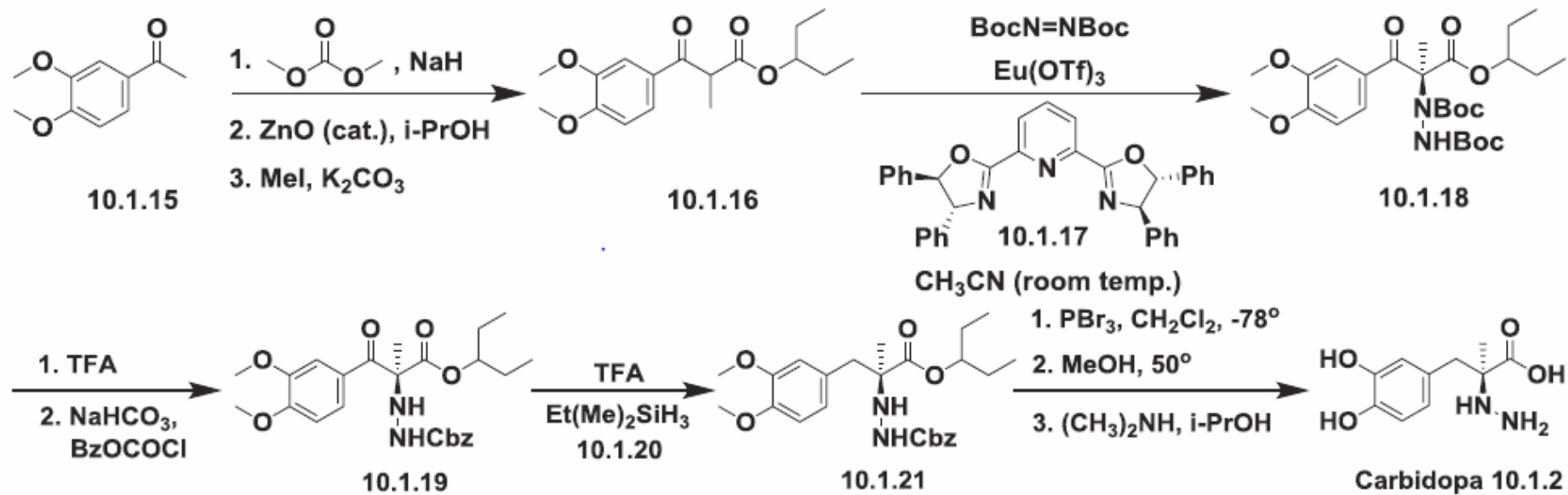
- **Levodopa** ve **levodopa-karbidopa** kombinasyonu, etkili bir Parkinson hastalığı ilacıdır
- Bu kombinasyonda, bir **dekarboksilaz inhibitörü** olan **karbidopa**, **levodopa**yı beynin dışında dopamine erken dönüşümden korur
- Avrupa'da, levodopa sıklıkla başka bir dekarboksilaz inhibitörü olan **benserazid** ile kombine kullanılmaktadır



SCHEME 10.2 Synthesis of racemic carbidopa.

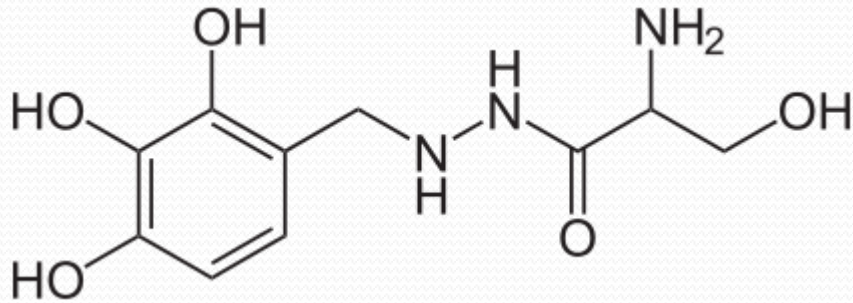


SCHEME 10.3 Synthesis of carbidopa.



SCHEME 10.4 Synthesis of carbidopa.

Benserazid

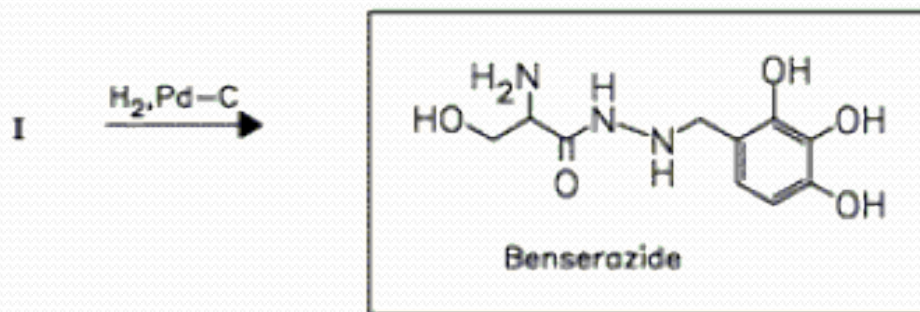
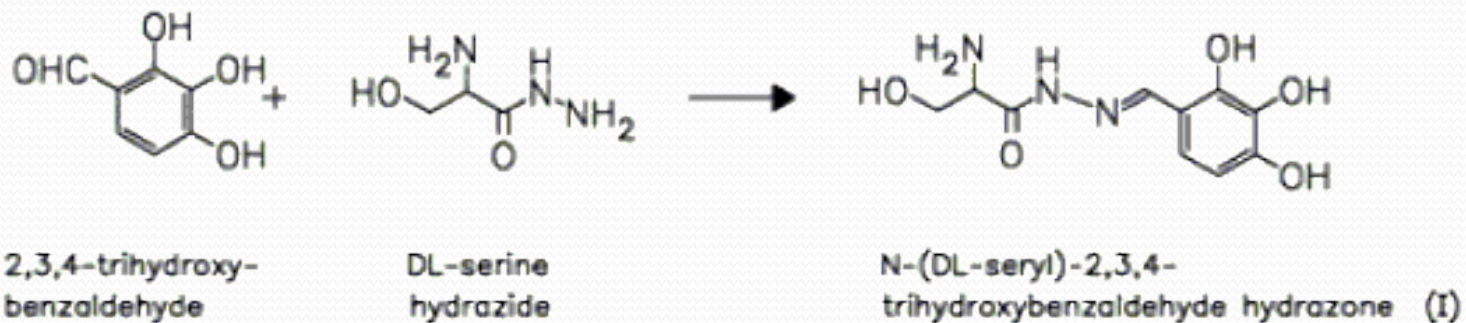


2-Amino-3-hidroksi-*N'*-[(2,3,4-trihidroksifenil)metil]propanhidrazit

levodopa, karbidopa monohidrat ANTIPAR®, DOPADEX®

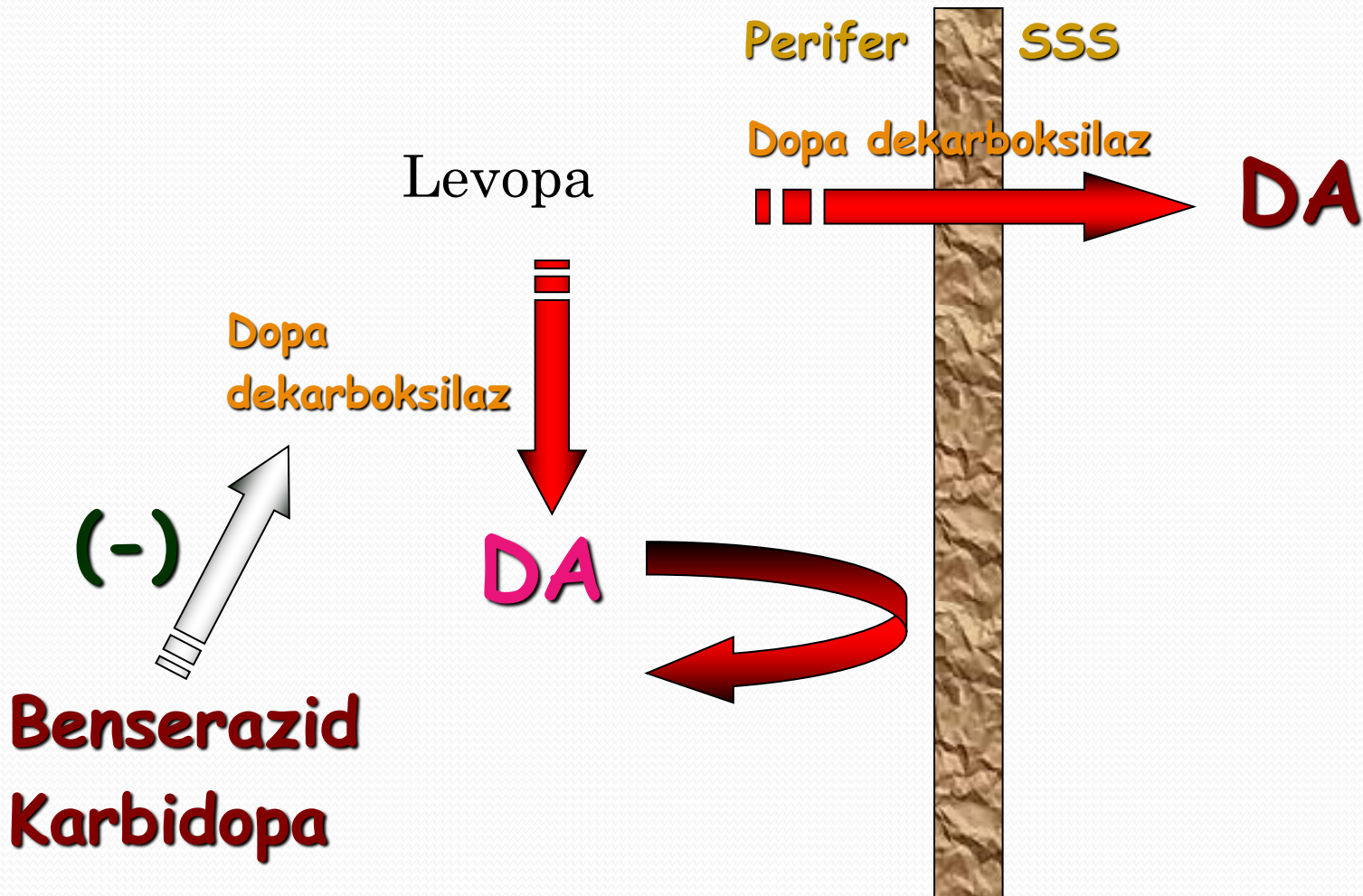
levodopa ve benserazid HCl MADOPAR®

Benserazid Sentezi



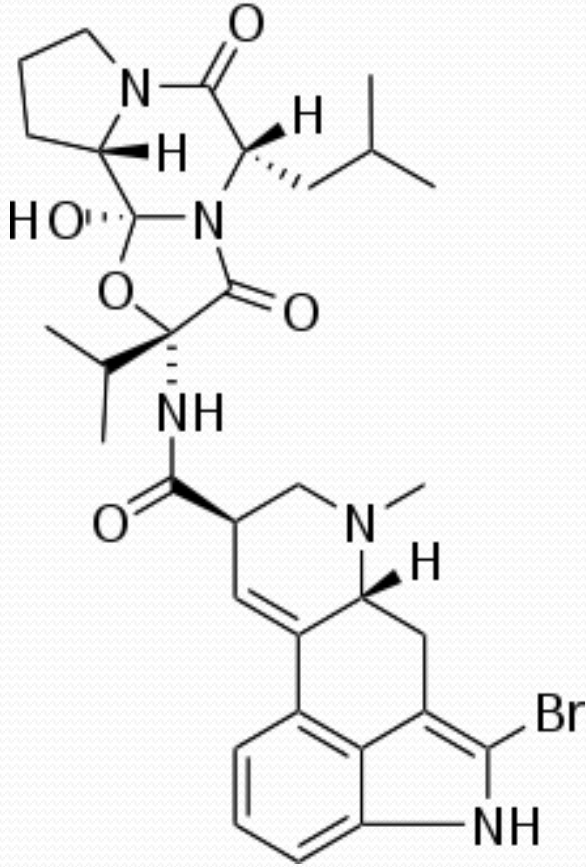
<http://www.drugsynthesis.blogspot.com/>

Levodopa+benserazid/karbidopa



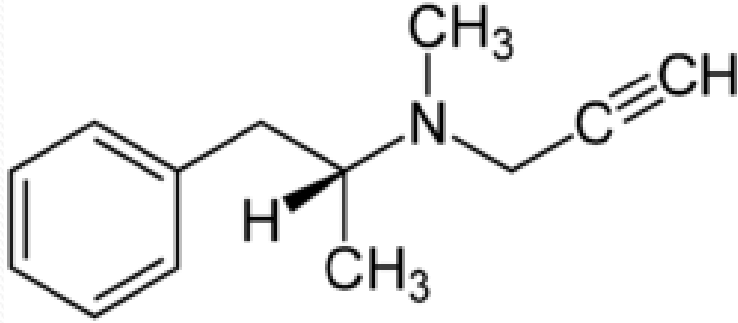
- **Levodopa**'yı bir dopa dekarboksilaz enzim inhibitörü ile birlikte kullanmanın iki avantajı vardır
 - Periferde levodopa daha az dopamine dönüşeceği için SSS'e geçen oranı arttırılmış (%10) ve böylece tedavi için gereken doz azaltılmış olur
 - Periferde L-dopa'dan daha az dopamin oluşacağı için; levodopanin periferik yan etkileri de azaltılmış olur. L-dopa'nın yan etkilerinin nedeni; periferde dönüştüğü dopamindir

Bromokriptin Parlodel®, Galaktomin®, Gynodel®



- Bromokriptin mezilat dopamin D2 reseptörleri aktive etmek suretiyle **dopaminerjik etki** yapar
- Levodopanın kontrendike olduğu hastalarda tek başına veya kombine kullanılır
- Etkinliği kısmen sinir ucundan salıverilen **dopamin etkinliğini artırmak** suretiyle olur
- Levodopa almakta olan hastalara bromokriptin verileceği zaman levodopa azaltılır

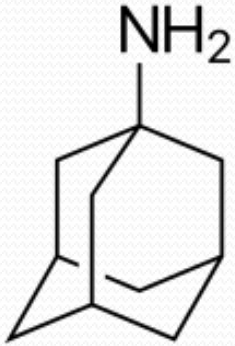
Selegilin Seldepar®, Moverdin®



N, α -Dimetil-N-2-propinilbenzenetanimin

- **MAO B enziminin selektif ve irreversibl inhibitörü**
- Parkinson hast. ilerlemesinde rol oynayan dopaminden oluşan serbest oksijen radikallerini azaltarak etki göstermekte dopaminerjik sinir uçlarında dopaminin MAO ile oksidatif deaminasyonu hidrojen peroksit ve diğer oksijen radikallerini oluşturur

Amantadin Symmetrel®, Amantadin Ratiopharm®, PK-Merz®

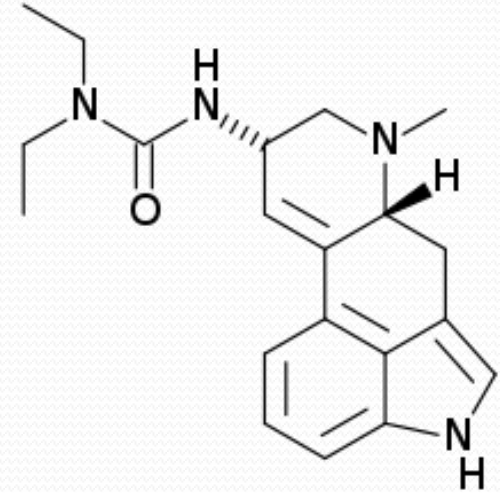


1-Aminoadamantan
(1-adamantilamin)

- Amantadin sentetik trisiklik amin türevi
- antiviral, antiparkinsonian ve antihiperalezik aktivite
- Antiparkinson etkisi tesadüfen bulunmuştur
- Dopaminerjik sinir uçlarından dopamin salıverilmesini arttırarak etki gösterir
- Genellikle levodopa ve antikolinerjiklerle beraber kullanılır

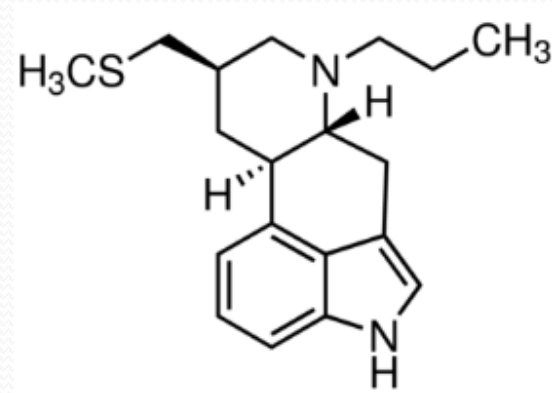
Lisurid Dopergin®

- Bromokriptinden daha güçlü etkinlik gösterir fakat yarılanma ömrü kısadır
- Postsinaptik D2 reseptörlerini güçlü şekilde aktive eder

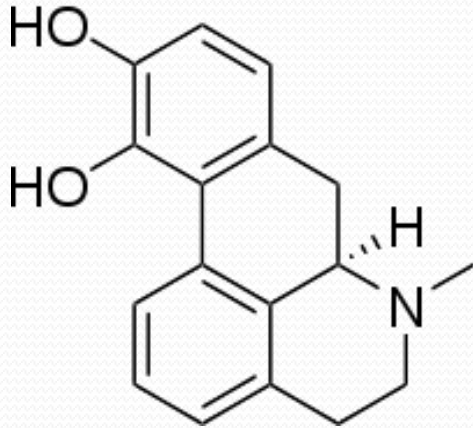


Pergolid Permax®

- D2 ve D1 reseptörleri aktive eder
- Kabergolin, levodopa ile kombine kullanılır

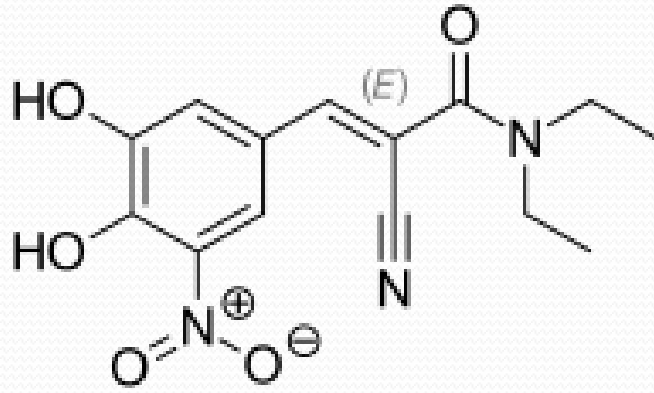


Apomorfin Apogo®



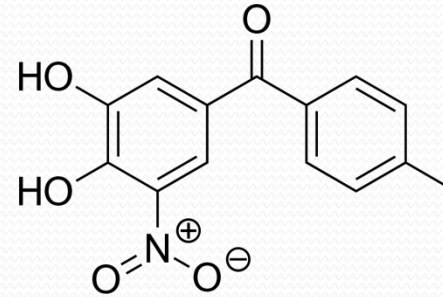
- Dopaminerjik reseptörleri aktive ederek dopamin seviyesini yükseltir
- Tremorlar ile akinezi üzerinde etkili bulunmuştur
- Yan etkilerinin fazla olması nedeniyle kullanımından vazgeçilmiştir

Entakapon Comtan®



(*E*)-2-siyano-3-(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)-*N,N*-dietilprop-2-enamid

- Beyinde ve periferde dopaminin KOMT ile inaktivasyonunu engeller
- Levodopa ve dopa dekarboksilaz kombinasyonu ile stabilize edilemeyen yada doz sonu akinezi olan hastalığında verilir
- KOMT selektif inh. diğer ilaç **Tolkapon, hepatotoksitesi** nedeniyle terk edilmiştir



SANTRAL ETKİLİ ANTİKOLİNERJİKLER

- Levodopadan daha zayıf etkilidirler ve parkinson tedavisinde sadece yardımcı olarak kullanılır
- Etkileri birbirine benzemekle beraber hastalar arasındaki farklılıklar nedeniyle biri diğerinden iyi etki gösterebilir
- Glokom, prostat hipertrofisi ve pilor stenozu olan hastalarda kontrendikedir

SANTRAL ETKİLİ ANTİKOLİNERJİKLER

- Ruhsal durumda değişiklikler ve diğer antikolinerjik yan etkiler (konstipasyon, görme bozukluğu, idrar retansiyonu, ağız kuruluğu) oluşturabilirler
- Antikolinerjik ilaçlar SSS'de kolinerjik aktiviteyi baskıladıkları için; mental yavaşlama oluşturup kognitif fonksiyonları bozabilirler

Santral etkili antikolinergikler

Biperiden

Benzotropin (Akineton®)

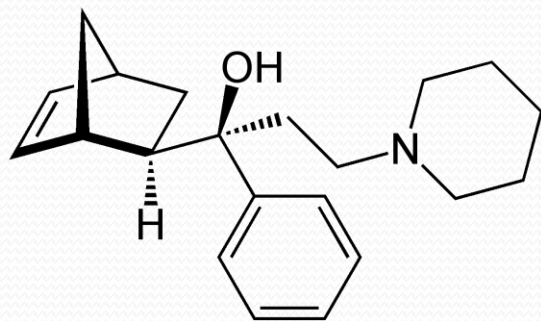
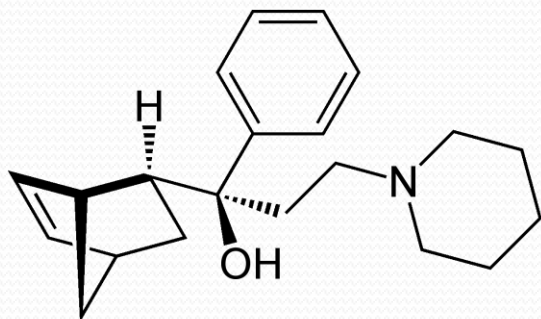
Triheksifenidil (Artane®)

Orfenadrin

Bornaprin

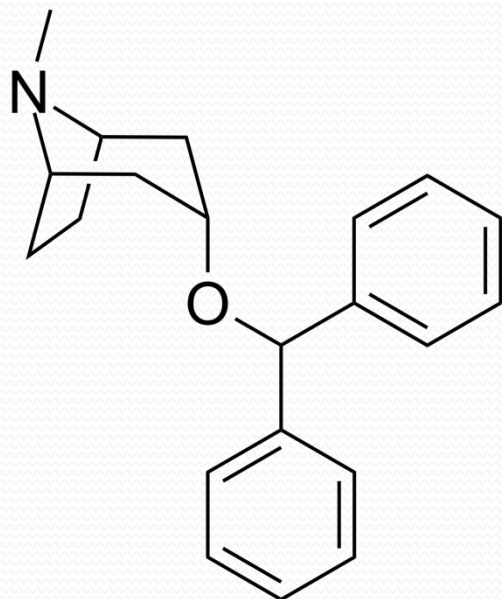
Dietazin

Biperiden



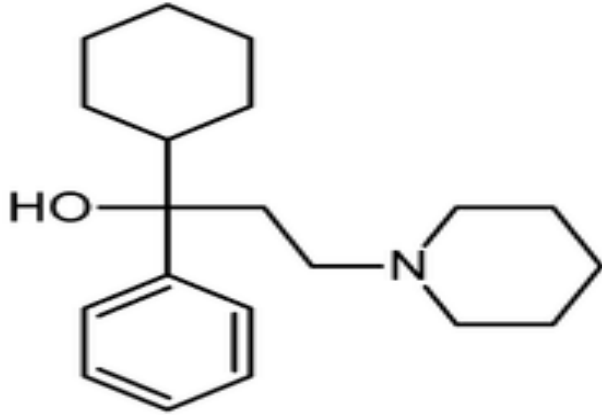
1-(2-bisiklo[2.2.1]hept-5-enil)-1-fenil-3-piperidin-1-il-propan-1-ol

Benztropin



(1*S*,5*R*)-3-benzhydryloxy-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane

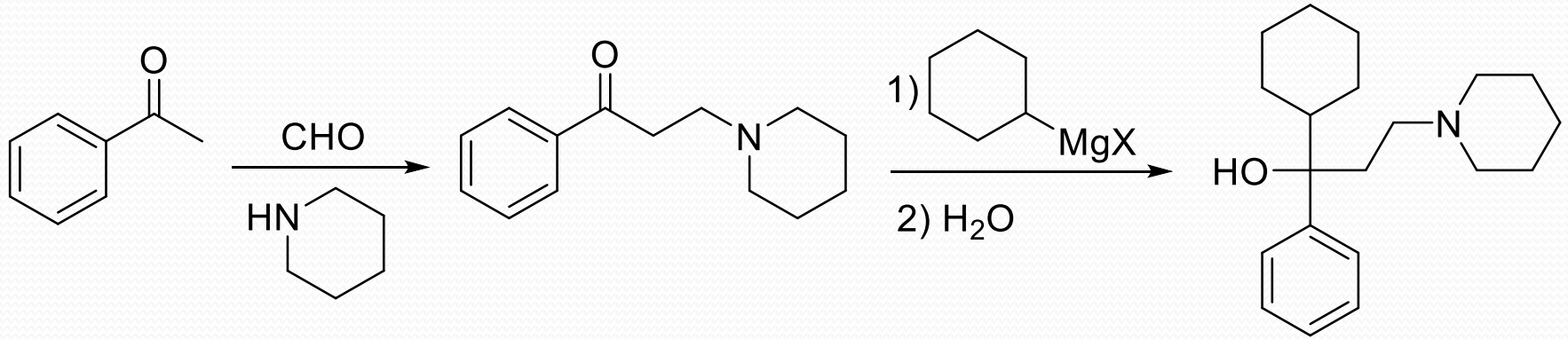
Triheksifenidil



1-Sikloheksil-1-fenil-3-piperidil-1-propanol

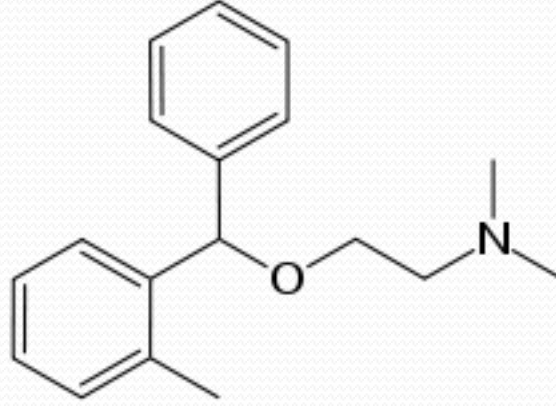
- Yan etkilerinin az olması nedeni ile tercih edilir

Triheksifenidil Sentezi



Asetofenon ile piperidinin **mannich reaksiyonu** ile hazırlanan piperidinopropiofenonun sikloheksil magnezyum bromür ile muamelesi sonucu sentez edilir

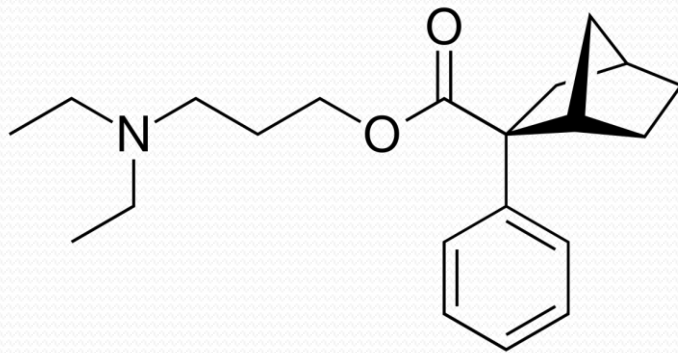
Orfenadrin



N,N-dimetil-2-[(2-metilfenil)-fenilmetoksi]etanamin

- Santral ve periferik muskarinik kolinerjik reseptör antagonistidir
- Ayrıca dopaminin sinir uçlarından geri alınmasını inhibe ederek etki gösterirler

Bornaprin



3-(Dietilamino)propil 2-
fenilbisiklo[2.2.1]heptan-2-karboksilat