

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TÜRKÇE EĞİTİM, DÖNEM 3 ÖĞRENCİLERİNE VERİLEN
SANTRAL SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ DERSİNİN NOTLARI

Prof. Dr. Eyüp S. Akarsu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

e-posta: akarsu@medicine.ankara.edu.tr

Genel açıklama: Dersler, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Editörler: Brunton, Hilal-Dandan, Knollmann; 13th edition, Mac Graw-Hill Education, 2018) ders kitabı esas alınarak anlatılmaktadır. Gerektiği yerlerde konuların tarihi bir perspektifle ele değerlendirilmesi için, aynı kitabın eski baskılarından da yararlanılmıştır. Kitabın Türkçe bir tercümesi de bulunmaktadır.

Ankara Tıp Fakültesi mezuniyet öncesi Dönem 3 müfredatı içinde Santral Sinir Sistemi konularına ayrılan ders saatlerinin kısıtlılığı sebebiyle, verilecek bilgilerin daha dar bir kapsamda tutulması gerekmiştir. Kapsam belirlenirken Tıp Eğitiminde Ulusal Çekirdek Program (UÇEP) göz önüne alınarak, ilaç grupları farmakolojik etkileri ve bu etkilerin mekanizmaları bağlamında tartışıldıktan sonra, ilaçlara bağlı istemeyen (yan) etkiler bakımından daha ağırlıklı bir değerlendirme yapılmıştır.

İlaçlar jenerik isimleriyle verilmiştir. Yararlanılan ana kaynağın Amerika Birleşik Devletleri'nde ruhsatlı ilaçları kapsadığı bilindiği için, ilaç grupları tanıtılırken Türkiye piyasasında ruhsatlı ilaç grupları dikkate alınmıştır. Bu amaçla Rx Media Pharma, İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı'nın 2019 sürümü kullanılmıştır. Aynı kaynak, ilaç gruplarının (kapsam kısıtlaması nedeniyle burada değinilemeyen) daha ayrıntılı klinik endikasyonlarını, piyasada var olan farmasötik formlarını, bu formların ticari isimlerini ve dozlamalarını incelemek amacıyla da kullanılabilir.

Eğer varsa, yararlanılan diğer ek kaynaklar ilgili dersin sonunda belirtilmiştir.

11. ve 12. DERSLER: SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN BAZI
NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARININ FARMAKOTERAPİSİ: PARKİNSON
VEYA ALZHEİMER HASTALIKLARININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN
İLAÇLARIN FARMAKOLOJİSİ

Dersin amacı: Parkinson Hastalığının tedavisinde kullanılan farmakolojik seçenekler hakkında bilgi vermek. Alzheimer Hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçları sıralamak.

Giriş: Santral Sinir Sisteminin nörodejeneratif hastalıklarından olan Parkinson Hastalığı veya Alzheimer Hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçların farmakolojisini anlamak, şimdiye kadar ele alınan tüm konular içinde, anlaşılması en kolay bölümü oluşturur. Çünkü, bu hastalıklar beyinde spesifik nöron gruplarında dejenerasyon ile seyreder. Etiyopatogenezle ilgili bir mekanizma tanımlamak mümkündür. Dejenerasyona uğrayan nöronların projekte olduğu alanlarla ilgili fonksiyonel yetersizliklerle karakterize klinik belirtiler ortaya çıkar. Farmakolojik yaklaşım olarak da eksik olanın tamamlanması gibi çok temel bir taktiğin uygulanması yeterli olur. Ancak, beyinle ilgili tüm spesifik dejeneratif patolojilerde bu şekilde bir farmakolojik yaklaşım yapabilmek olası değildir. Bu nedenle kapsamımız Parkinson Hastalığı daha geniş olmak üzere, Alzheimer Hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlar olacaktır.

PARKİNSON HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN FARMAKOLOJİSİ

Parkinson Hastalığı, beyindeki nigro-striatal dopaminerjik nöronlarda selektif bir hasarlanma ile seyreden Nörolojik bir bozukluktur. Nigro-striatal dopaminejik innervasyonun motor korteksten (piramidal sistemden) kaynaklanan uyarıların koordinasyonu veya modülasyonunda rol oynadığı anlaşılmaktadır. Çünkü, bu hastalığın seyri sırasında motor korteksten gelen uyarıların disfonksiyonuyla ilgili klinik belirtiler ağırlıklı olarak görülmektedir. Dolayısıyla Parkinson Hastalığı, ekstrapiramidal sistem bozukluğu veya hareket hastalığı olarak da bilinmektedir.

Etyopatogenez olarak farklı nöronal mekanizmaların devreye girmesi söz konusu olsa da, Parkinson Hastalığında temel sorun, ekstrapiramidal sistemin bir komponentini oluşturan bazal ganglionlardaki dopaminerjik innervasyonun azalmasıdır. Basitçe, eksik olan dopaminerjik innervasyonun artırılması doğru bir tedavi yaklaşımı olarak görülebilir. Santral Sinir Sisteminin tüm karmaşıklığına rağmen bu yaklaşım olumlu bir sonuç vermektedir. Son tahlilde Parkinson ilaçları, tüm nöro-psikiyatrik hastalıklar düşünüldüğünde, klinik anlamda en yüz güldürücü ilaçlar olarak nitelenmelidir.

Yetersiz olan dopaminerjik innervasyonun artırılması için yapılabilecek farmakolojik girişimlerin daha iyi anlaşılabilmesi için bir nörotransmitter olarak dopaminin metabolizması iyi bilinmelidir. Dopamin, katekolamin yapıda bir nörotransmitterdir. L-tirozin aminoasidinden sentezlenir. L-tirozin esansiyel bir aminoasittir. Kan-beyin engelini geçebilir. Nöronal dokuya taşınan L-tirozin, tirozin hidroksilaz enzimi aracılığıyla L-DOPA'ya, L-aromatikaminoasit dekarboksilaz enzimi aracılığıyla da dopamine dönüşür. Dopaminerjik nöronda sentez bu aşamada durur. Sentezlenen dopamin presinaptik veziküllerde depolanır. Nöronal aktivasyon sonucu sinaptik aralığa salınan dopamin postsinaptik reseptörleriyle etkileşir. Presinaptik membranda lokalize olan taşıyıcıları aracılığıyla presinaptik uca geri alınır. Burada ağırlıklı olarak monoamin oksidaz (MAO)-B enzimi aracılığıyla DOPAC'a, oluşan DOPAC ise katekol-orto metil transferaz (COMT) enzimi aracılığıyla homovanilik aside (HVA) dönüşür.

Esansiyel bir aminoasit olan L-tirozin oral yolla alındığında barsaklarda da büyük oranda L-aminoasit dekarboksilaz enzimi aracılığıyla metabolize olur. Ayrıca, periferde L-DOPA'nın da COMT enzimi aracılığıyla metabolize edilebileceğini belirtmek gerekir.

Kısaca özetlenen dopamin metabolizmasında yer alan her basamak Parkinson Hastalığının tedavisi için farmakolojik bir hedef olabilir. O halde, Parkinson Hastalığının tedavisinde etkili olabilecek farmakolojik yaklaşımları şu şekilde özetleyebiliriz:

1- Endojen dopamin miktarının artırılması. Eksik olan dopamini, ekzojen yolla dopamin vererek yerine koymak pratik anlamda mümkün değildir. Çünkü, dopamin kan-beyin engelini geçememektedir.

Alternatif olarak, dopaminin sentez aşamasında yer alan prekürsör bir molekül olan L-DOPA'yı uygulamak mümkün olabilir. L-DOPA (levodopa) kan beyin bariyerini geçebilir ve beyine geçen L-DOPA, dopaminerjik nöronlarca alınarak dopamine dönüştürülebilir. Bu noktada oral yolla verilen L-DOPA'nın barsaklarda büyük ölçüde yıkıma uğrayacağı ve beyine geçen miktarının epeyce azalacağı bilinmelidir. L-DOPA'nın biyoyararlanımını arttırmak için periferik etkili bazı enzim inhibitörleri kullanmak gerekir. Bunlardan ilki L-aromatik aminoasit dekarboksilaz inhibitörü olan Karbidopa veya Benseraziddir. Günümüzde kullanılan L-DOPA prepratları bu inhibitörlerden biriyle kombine halde bulunur. Bu inhibitörler kan-beyin engelini geçemedikleri için, beyine geçen L-DOPA'nın dopamine dönüşümü bakımından bir inhibisyona sebep olmazlar.

Oral yolla uygulanan L-DOPA'nın biyoyaralanımını arttırmak için bir diğer seçenek, tedaviye COMT inhibitörlerinin eklenmesidir. Böylelikle, periferde L-DOPA'nın yıkılımı azalacaktır. COMT inhibitörü olarak **Entakapon** veya **Tolkapon** klinik uygulamada kullanılmaktadır.

Endojen dopamin miktarının artırılmasının diğer bir yolu, sinaptik aralığa salıverilen dopaminin yıkılımını azaltmaktır. MAO-B enziminin selektif bir inhibitörü olan **Selegilin** bu amaçla başarılı bir antiparkinson ilaç olarak kullanılmaktadır.

2- Santral dopaminerjik aktivitenin artırılması: Dopamin reseptör agonistlerinin kullanımıyla mümkün olabilir. Parkinson Hastalığının gelişimi sırasında nigro-striatal dopaminerjik nöronlar haraplırsa da, bu nöronların projekte olduğu bazal çekirdeklerde (korpus striatum gibi) dopaminerjik reseptörler işlevseldir. Bu reseptörleri uyarmak yoluyla etkin bir antiparkinson tedavi sağlanabilir. Bu amaçla kullanılmış olan ilk farmakolojik ajanlar Ergo alkaloidleri olmuştur. Spesifik olarak **Bromoergokriptini** veya uzun etkili bir Ergo alkaloidi türevi olarak **Lisüridi** bu kapsamda belirlemek gerekir. Her iki ajan da dopaminerjik reseptörler üzerine nonselektif agonistik etki gösterirler.

Ergo alkaloidlerinin sıklıkla yan etkilere neden olmaları sebebiyle, dopaminerjik reseptörler üzerine daha selektif olarak etki gösteren moleküllerin arayışına gidilmiş, sonuç olarak dopamin D₂ reseptörlerinin selektif agonisti olarak **Pramipeksol** veya **Ropinirol** antiparkinson ilaçlar olarak klinik kullanıma sunulmuştur.

3- Santral etkili antikolinerjik ilaçlar: Neostriatumdaki kolinerjik internöronlardaki iletimi bloke ederler. Muskarinik reseptörler üzerindeki antagonistik etkileri seçici değildir. Santral Sinir Sistemine geçişlerinin fazla olması sebebiyle periferik antikolinerjik etkileri belirgin olmayabilir. Antiparkinson olarak ilk kullanılan ilaçlar olmalarına karşın günümüzde ilaca bağlı olarak gelişen Parkinsonizm olgularında tercih edilir. Bu bağlamda antipsikotik ilaçlarla gelişen ekstrapiramidal yan etkilerin giderilmesi için bu ilaçların kullanılmakta olduğunun hatırlanması iyi olur. **Biperiden** (preparat adı: Akineton), **Benzotropin** veya **Bornaprin** santral etkili antikolinerjik ilaçlardır. Biperidenin bağımlılık yapma potansiyeli nedeniyle kötüye kullanılabilmesi bilinmelidir. Bu ilaçlarla görülebilecek yan etkiler büyük olasılıkla periferde oluşturdukları antikolinerjik etkilere bağlıdır.

4- Amantadin: Amantadin antiviral bir ilaç olmakla birlikte, endojen olarak dopamin salıverilmesini arttırabildiği, antikolinerjik etkili olduğu, NMDA reseptörleri üzerinde antagonist etkili olduğu bilinmektedir. Muhtemelen bu etkilerine bağlı olarak antiparkinson bir ilaç seçeneği olabilirler.

ANTİPARKİNSON İLAÇLARLA TEDAVİNİN BAZI ÖZELLİKLERİ:

- İlaç tedavisi semptomatiktir. Nöron kaybındaki progresyon durdurulamaz.
- Kronik bir tedavidir. Bu nedenle ilaç yan etkileri bakımından bireyin takip edilmesi gerekir. Bu ilaçlarla tedavi sırasında örneğin; ani uyuma nöbetleri görülebilir veya fibrotik reaksiyonlar gelişebilir. Bu tür yan etkiler bireyin iyi bilgilendirilmesini ve klinik anlamda yakından ve bilinçli olarak takip edilmesini gerektirir.
- Kronik bir kullanım söz konusu olacağı için ilaç etkileşimleri önemlidir. Örneğin; L-DOPA tedavisi sırasında, tedaviye başka bir nedenle B6 vitamininin eklenmesi L-DOPA'nın klinik etkinliğini azaltır. Çünkü, B6 vitamini L-aromatik aminonaset dekarboksilaz enziminin ko-faktörüdür. Enzimin aktivitesini artırır ve L-DOPA'nın biyoyaralanımını düşürür. Diğer bir örnek, Selegilin kullanan bireylerde Meperidin kullanılmasıyla ortaya çıkabilecek hipertansif ataklardır.

- Antiparkinson ilaçların kontrendike olduğu bazı durumları hatırlamak gerekir. Örneğin; antikolinergik ilaçlar, dar açılı glokom olgularında kullanılamazlar.

ANTİPARKİNSON İLAÇ GRUPLARI HAKKINDA KISA BİLGİLER:

1- L-DOPA (levodopa)

İnert bir prekürsördür. Bilinen herhangi bir ilaç hedefi üzerine etkisi yoktur. Dopamine dönüşerek farmakolojik etkilerini oluşturur. Periferik etkili dekarboksilaz inhibitörleri (karbidopa veya benserazid gibi) ile kombine olarak kullanılır.

L-DOPA ile Parkinson Hastalığının tedavisi başlangıçta çok etkidir. Olguların % 75'inde semptomları tama yakın olarak baskılar. Ancak, tedavi süresi uzadıkça etkinliğinde bazı değişiklikler görülür. Bunlardan ilki “*wearing off* (doz sonu kötüleşme)” durumudur. L-DOPA içeren bir prepatın uygulanmasından sonra dozlam süresinin sonuna doğru (bir sonraki doz alınmadan önce) klinik belirtilen ortaya çıkması anlamına gelir. İlacın farmakokinetiğinde olan değişikliklere bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Biyoyararlanımını artıracak bazı girişimlerle; örneğin, yavaş salıveren farmasötik formlara geçilmesiyle veya tedaviye COMT inhibitörlerinin eklenmesiyle olumlu sonuçlar alınabilir.

Kronik L-DOPA kullanımına bağlı olarak gelişebilecek diğer durum “*on/off*” fenomenidir. İlacın birkaç yıl kullanılmasını takiben ortaya çıkar. İlacın dozlam süresinden bağımsız olarak (ilaç alınmasına rağmen) klinik belirtilerin ortaya çıkması anlamına gelir. L-DOPA’yla antiparkinson etkinin görülebilmesi için, L-DOPA’nın dopaminerjik nöronlarca alınması ve dopamine çevrilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Antiparkinson tedavi yaklaşımlarının semptomatik olduğu ve ilerleyici nöron kaybını önleyemedikleri göz önüne alındığında, L-DOPA’yı alacak dopaminerjik nöron sayısı çok azaldığında L-DOPA ile gözlenen yaralı etkiler de görülemeyecektir. Sözü edilen “*on-off*” fenomeni böyle bir son noktayı işaret etmektedir. L-DOPA’nın başka bir antiparkinson ilaçla değiştirilmesi gerekir.

2- Selegilin (Deprenil): MAO-B enziminin (10 mg/gün veya daha az dozlarda kullanıldığında) selektif ve irrevesibl inhibitördür. Sinaptik olarak dopamin yıkılımı engellediği için, oksidatif hasarı da önleyebilme olasılığı vardır. Ancak E vitamini ile kombine şeklinin uzun süreli uygulanması ile olası bir nöroprotektif etkinliği klinik olarak doğrulanamamıştır.

3- COMT inhibitörleri: Periferde L-DOPA’nın 3-metil DOPA’ya dönüşümünü bloke ederler. Böylelikle, L-DOPA + karbidopa kullanmakta olan hastalarda, L-DOPA’nın biyoyararlanımını arttırır ve “*wearing off* (doz sonu kötüleşme)” fenomeninin geliştiği olgularda yararlı olur. Tolkaponun hepatotoksite yapıcı etkisinin olabileceğini hatırlamak gerekir.

4- Dopamin reseptör agonistleri: Etkinlikleri nigrostriatal nöronların kapasitesine bağlı olmadığı için L-DOPA’nın etkisiz olduğu durumlarda (L-DOPA kadar potent olamakta birlikte) iyi bir antiparkinson seçenek oluşturular. Ergo alkaloidleri ile yan etki olasılığının daha fazla olduğu bir kez daha belirtilmelidir.

Yeni geliştirilen selektif dopamin reseptör agonistleriyle, daha hızlı olarak birey için uygun olan doza çıkılabilir. Bu ilaçlar endojen dopamin sentezini azaltabilecekleri için, hastalığın progresyonunu yavaşlatabilirler. Bu hipotezi test etmek amacıyla yapılmış klinik araştırmalar olumlu sonuç vermemiştir (The Lancet, Neurology, 2013, 8: 747). Genç hastalarda tercih edilebilirler. Ancak yan etkiler bakımından iyi bir bilgilendirme yapılmalıdır.

ALZHEİMER HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN FARMAKOLOJİSİ:

Alzheimer Hastalığında, beyinde kolinerjik innervasyondan sorumlu bir grup nöronun hasarlanması söz konusudur. Bu nedenle, santral kolinerjik aktiviteyi artırma yaklaşımıyla bir grup ilaç geliştirilmiştir. Ancak bu ilaçların hastalığın semptomatolojisine veya progresyonuna anlamlı bir etkisi olmamıştır. Bu nedenle, derslerimiz kapsamında sadece isim olarak söz edilecekleridir.

Alzheimer Hastalığının tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlar primer olarak asetilkolin esteraz enziminin inhibitörleridir. Santral Sinir Sisteminde eksprese olan enzim izoformu üzerine selektif olarak inhibitör etkinlik gösterirler. Sonuç olarak, ilgili kolinerjik sinapslarda asetilkolin miktarı artmış olur. Bu grupta **Donezepil**, **Galantamin** ve **Rivastigmini** saymak gerekir.

Benzer olarak NMDA reseptörlerinde antagonist etkili olduğu bilinen **Memantin** de Alzheimer Hastalığını tedavisinde farmakolojik bir seçenek oluşturabilir.