



A NEURODEGENERATÍV BETEGSÉGEK GYÓGYSZERTANA

*Tábi Tamás
Gyógyszerhatástani Intézet
Semmelweis Egyetem*

NEURODEGENERATÍV BETEGSÉGEK

JELLEMZŐK:

Neuron pusztulás a KIR-ben.

Egy speciális populáció károsodása – specifikus tünetek.

Progresszív betegségek, nagy funkcionális tartalék.

A kor előrehaladtával nő a gyakoriság.

BETEGSÉGEK:

- Alzheimer-kór (AD)
- Parkinson-kór (PD)
- Huntington-kór (HD)
- Amyotrophiás lateral sclerosis (ALS)
- Ischemic agyi történések (stroke)
- Prion betegség (CJD)

- Sclerosis multiplex (SM)



KÖZÖS JELLEMZŐK

- **PROTEIN AGGREGÁCIÓ**
- **EXCITOTOXICITÁS**
- **MITOKONDRIÁLIS FUNKCIÓZAVAR**
- **OXIDATIV STRESSZ**
- **NEKRÓZIS/APOPTÓZIS**

OKTATÁSI SEGÉDANYAG

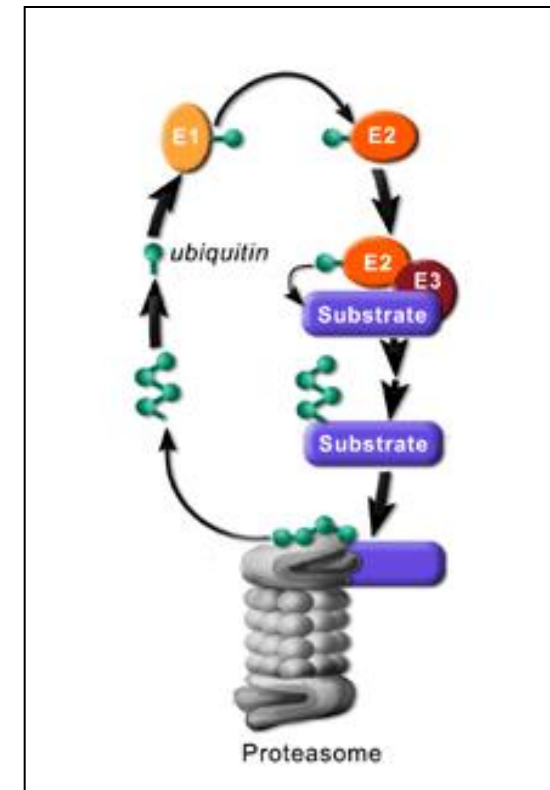
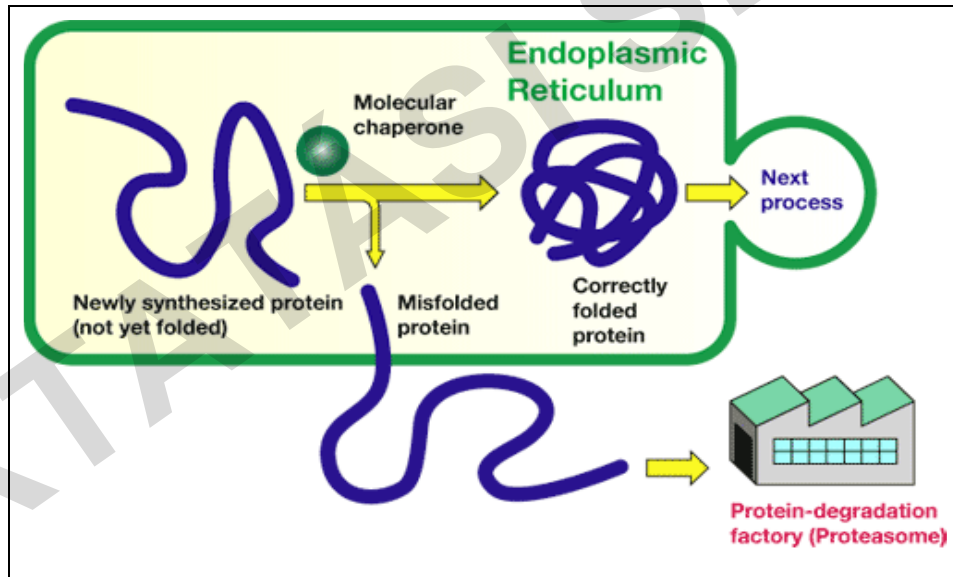
PROTEIN AGGREGÁCIÓ

Abnormális fehérjék fokozott képződése

- Protein misfolding
- Poszttranszlációs módosítások

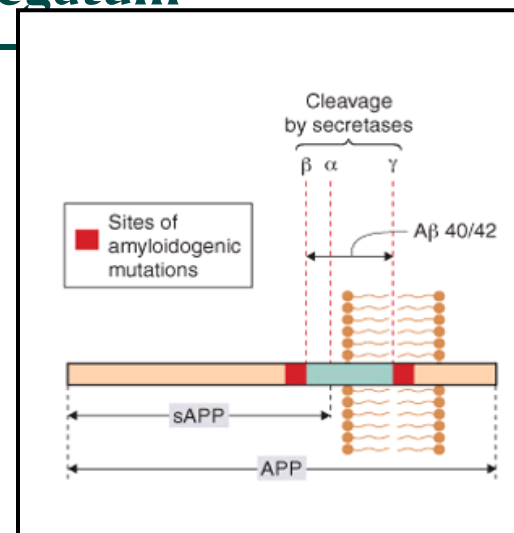
Károsodott védő mechanizmusok:

- Chaperon rendszer
- Ubiquitin-proteaszóma rendszer



PROTEIN AGGREGÁCIÓ

Betegség	Protein	Aggregátum
AD (IC)	tau (hiperfoszforilált)	Nerofibrilláris kötegek
AD (EC)	β -amyloid (abnormalis hasítás \Rightarrow A β 42)	Amyloid plakkok
PD	α -synuclein	Lewy testek
ALS	SOD (mutáns)	Aggregátum
CJD	Prion protein	Aggregátum





NEURON PUSZTULÁS

EXCITOTOXICITÁS:

- Tartós glutamát felszabadulás – NMDA aktiváció – $\text{Ca}^{2+} \uparrow$
- Mitokondriális funkciózavar, szabadgyök termelés
- Ca^{2+} függő enzimek

MITOKONDRIÁLIS FUNKCIÓZAVAR:

- Mitokondriális membrán depolarizációja
- Károsodott ATP termelés – sejt depolarizációja
- Szabadgyök termelés
- Mitokondriális Permeabilitási Tranzíciós Pórusok nyílása
- Proapoptotikus faktorok felszabadulása

OXIDATÍV STRESSZ:

- ROS képződés > elinináció
- Források: mitokondrium, enzimek
- Védelem: SOD, kataláz, GSH-peroxidáz, antioxidánsok
- Hatás: makromolekulák károsítása

SEJTHALÁL:

- Apoptózis, nekrozis



ALZHEIMER-KÓR DEMENCIA

OKTATÁSI SEGÉDANYAG



DIAGNÓZIS

PSZICHOMETRIAI TESZTEK:

- **Mini Mental State Examination (MMSE): 0-30 pont**
- **Órarájzolási teszt: 1-10 pont**
- **Hachinski-féle ischaemiás skála: 0-12 pont**
- **Global Deterioration Scale (GDS): 1-7 stádium**

FIZIKÁLIS ÉS LABOR VIZSGÁLATOK

KÉPALKOTÓ VIZSGÁLATOK



DIAGNÓZIS

A Mini-Mental tesz (MMSE)

ORIENTÁCIÓ

- Milyen nap van ma?
- Milyen évet írunk?
- Milyen hónapban járunk?
- Hányadika van?
- Melyik napja van a hétnek?
- Milyen évszakban járunk?
- Hol vagyunk most?
- Milyen országban?
- Milyen városban?
- Milyen megyében van ez a város?
- Milyen intézményben vagyunk?
- Hányadik emeleten vagyunk?

MEGJEGYZŐ EMLÉKEZÉS

- Három szó megismétlése:
CITROM, KULCS, LABDA
- Kísérletek száma:

FIGYELEM ÉS SZÁMOLÁS

- Száztól hetesével számoljon visszafelé,
vagy betűzze a VILÁG szót visszafelé

FELIDÉZŐ EMLÉKEZÉS:

- a korábbi három szó felidézése

NYELVI ÉS EGYÉB FELADATOK

- Megnevezés: karóra, ceruza

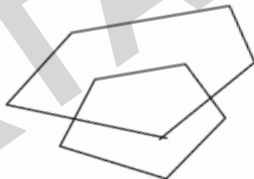
Mondatismétlés: „Semmi de, és semmi ha.”

Hármasparancs: „Vegye a kezébe a papírt,
hajtsa ketté, és adja vissza!”

Olvasás: „Olvasa el és tegye meg!
CSUKJA BE A SZEMÉT!”

Írás: „Írjon le egy mondatot, kérem!”

ÁBRAMÁSOLÁS: másolja le az alábbi rajzot!



ÖSSZPONTSZÁM

JELEK:

kar

10

m

S

A módosított Hachinski-skála

Tünet	Pontszám
HIRTELEN KEZDET	2
LÉPCSŐZETES LEÉPÜLÉS: az állapot napok vagy hetek alatt romlott, majd hosszan ugyanolyan szinten maradt, majd ismét hirtelen romlott	1
SZOMATIKUS PANASZOK: például fejfájás, fülzúgás, mellkasi fájdalom, szédülés, rossz közérzet	1
EMOCIONÁLIS INCONTINENTIA: hirtelen nevetési vagy sírasi rohamok, kis kiváltó okkal	1
KÓRELŐZMÉNYBEN MAGAS VÉRNYOMÁS: 160/100 felett egymás után legalább háromszor	1
KÓRELŐZMÉNYBEN STROKE: hemiparesis, aphasia	2
NEUROLÓGIAI GÓCTÜNETEK (<i>anamnézisben</i>): például hirtelen múltó látásvesztés az egyik szemén, féloldali zsibbadás vagy gyengeség, órákig tartó kettős látás, epilepsziás rohamok	2
NEUROLÓGIAI GÓCJELEK (vizsgálatnál): például aszimmetriás rigititás, vagy egyoldali reflexfokozódás, dorsalflexiós reflexek, nystagmus	2
ÖSSZPONTSZÁM	0-12



KEZELÉS – NOOTROP SZEREK

SZEREK:

Nicergolin, ginkgo, piracetam, (vinpocetin)

HATÁSMECHANIZMUS:

- Ismeretlen. Előnyösen hatnak az agyi keringésre és anyagcseréire.
- Az egyes szerek között jelentős a különbség.

KLINIKAI ALKALMAZÁS:

- Enyhe kognitív javulás várható.
- Minimális mellékhatás.
- Hatás 3-4 hónap alatt megítélhető.
- Hatástalanság esetén váltás csoporton belül.

KEZELÉS – KOLIN-ÉSZTERÁZ GÁTLÓK

SZEREK:

Donepezil, rivastigmin, (galantamin)

KÓRÉLETTANI HÁTTÉR:

- Antikolinerg szerek – kognitív deficit
- Alzheimer TD jelentős kolinerg neuron hiány

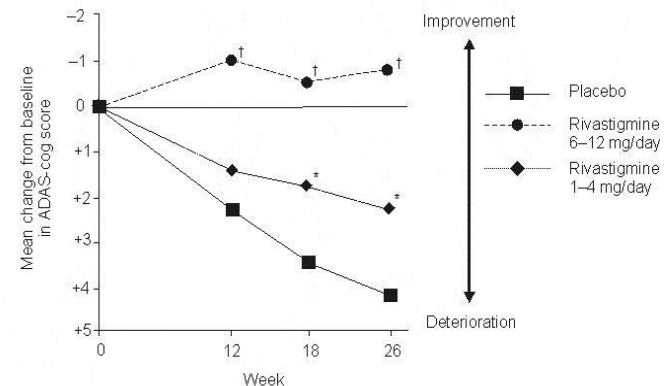
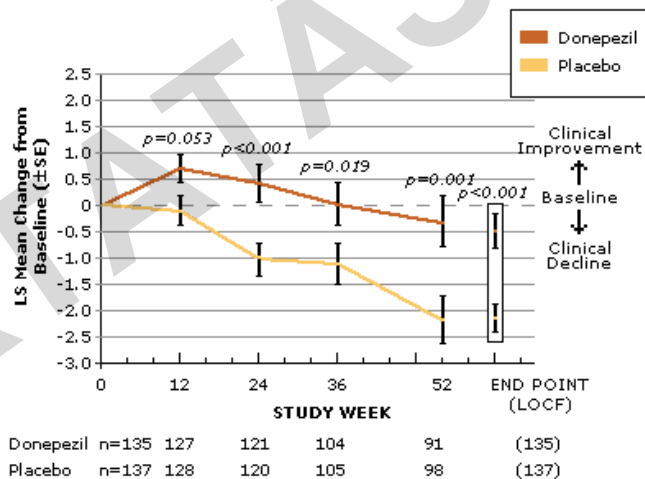
FARMAKOLÓGIA:

- Szelektív központi idegrendszeri hatás.
- A *donepezil* reverzibilis, a *rivastigmin* pseudo-irreverzibilis.
- Fokozzák a kolinerg tónust az agyban.
- Kolinerg mellékhatások (főleg a kezelés kezdetén):
 - GIT – hányinger, hányás, hasmenés
 - CVS – bradycardia, szédülés, tremor
- Gyógyszerinterakció antikolinerg szerekkel.

KEZELÉS – KOLIN-ÉSZTERÁZ GÁTLÓK

KLINIKAI ALKALMAZÁS:

- Enyhe–közepes súlyos Alzheimer TD-ban mérsékelten javítják a kognitív funkciókat.
- Súlyos demenciában a hatékonyság csökken.
- Kórlefolyásra minimális a hatásuk.
- Hatékonyak kevert és vaszkuláris demenciában is.
- A szerek közt nincs jelentős különbség
- Csoporton belüli váltás csak intolerancia miatt indokolt.
- Mellékhatások miatt lassú, fokozatos titrálás a terápia elején.



* p < 0.05 vs placebo.

† p < 0.001 vs placebo.



KEZELÉS – NMDA-ANTAGONISTA

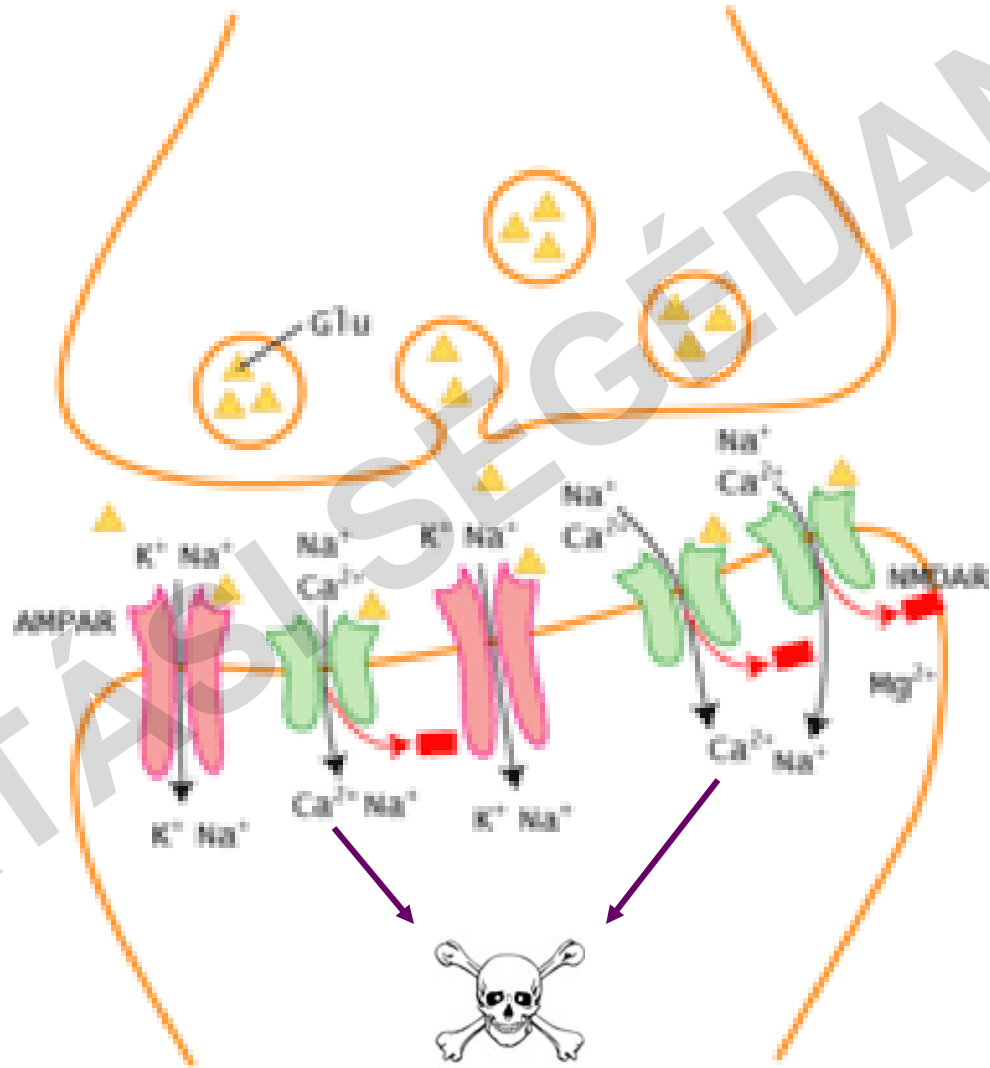
SZER:

Memantin

KÓRÉLETTANI HÁTTER:

- Ismételt glutamát felszabadulás:
rövid NMDA aktiváció – LTP – memória
- Tartósan emelkedett glutamát szint a szinaptikus részben:
tartós NMDA aktiváció – excitotoxicitás – sejthalál

KEZELÉS – NMDA-ANTAGONISTA



OKTATÁSI SEGÉDANYAG

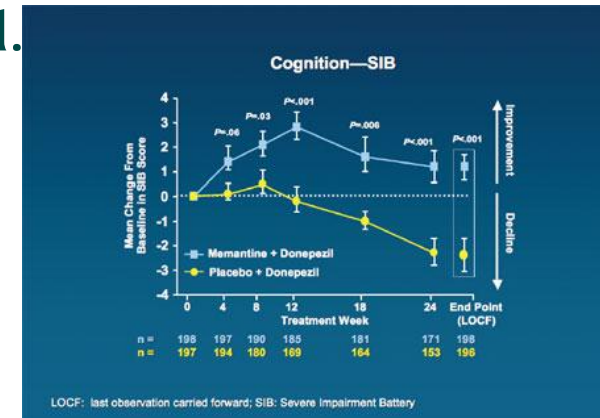
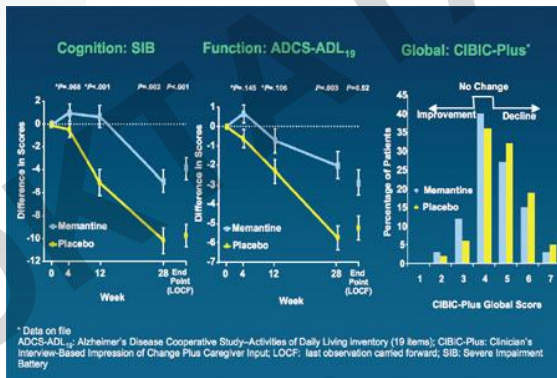
KEZELÉS – NMDA-ANTAGONISTA

FARMAKOLÓGIA:

- Mérsékelten erős nem-kompetitív NMDA antagonistista.
- Csökkenti a glutamáterg szinapszisokban a kórosan megnövekedett „zajt”, de nem gátolja az LTP kialakulását.
- Mérsékli az excitotoxicitást.

KLINIKAI ALKALMAZÁS:

- Középsúlyos-súlyos demenciában javítja a kognitív funkciókat és mérsékli a beteg deteriorációját.
- A leghatékonyabb szer súlyos Alzheimer TD-ban.
- Hatékony vaszkuláris demenciában is.
- Számottevő mellékhatásra nem kell számítani.
- Kombinálható kolin-észteráz gátlókkal.



KEZELÉS – PROGRESSZIÓ LASSÍTÁS?

SZEREK:

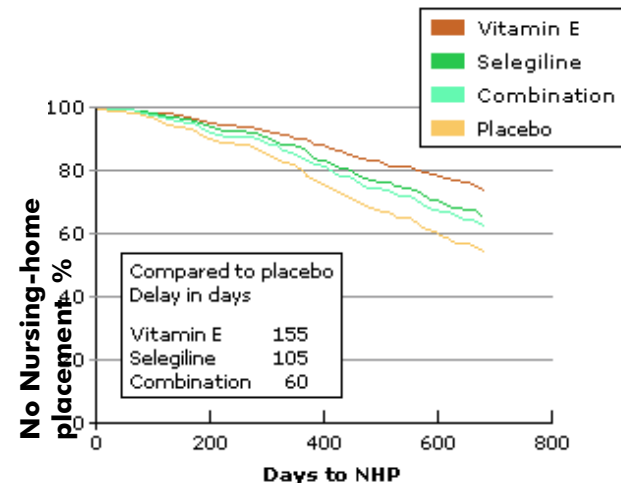
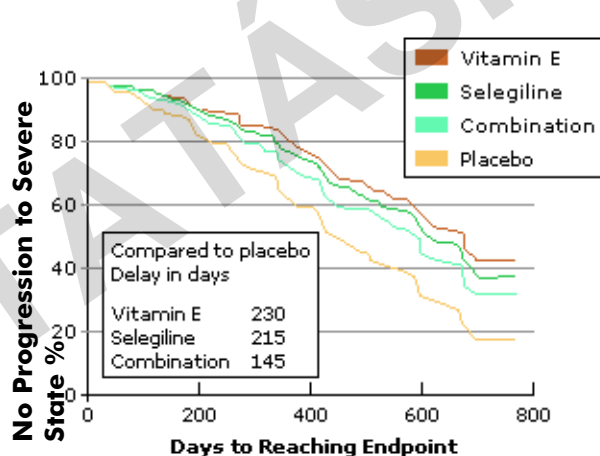
E vitamin, Selegilin

KÓRÉLETTANI HÁTTÉR – FARMAKOLÓGIA:

- Oxidatív stressz a neurodegeneratív kórképekben.
- Antioxidáns és gyökfogó vegyületek.

KLINIKAI ALKALMAZÁS:

- Csökkentették a betegség előrehaladását és kitolták a betegséggel összefüggő végpontok bekövetkeztét.
- A kognitív funkciókra gyakorolt közvetlen hatás nem ismert.



EGYÉB SZEREK ÉS AZ ALZHEIMER?

ÖSZTROGÉNEK:

- ✓ Retrospektív vizsgálatok csökkent demencia gyakoriság.
- ∅ Enyhe-középsúlyos ATD-ben nem találták hatékonynak.
- ∅ A hormonpótlás növelheti a demencia kockázatát.

NSAID:

- ✓ *Ibuprofent* vagy *indometacint* (de nem *Aspirint* vagy *prednisolont*) szedő betegeknél csökkent a demencia kockázata.
- ∅ A vizsgált szereket nem találták hatékonynak. Megelőzés?

STATINOK:

- ✓ Epidemiológiai vizsgálatok a kockázat csökkenésére utaltak.
- ∅ Egy kohort vizsgálat nem mutatott különbséget.



PARKINSON-KÓR

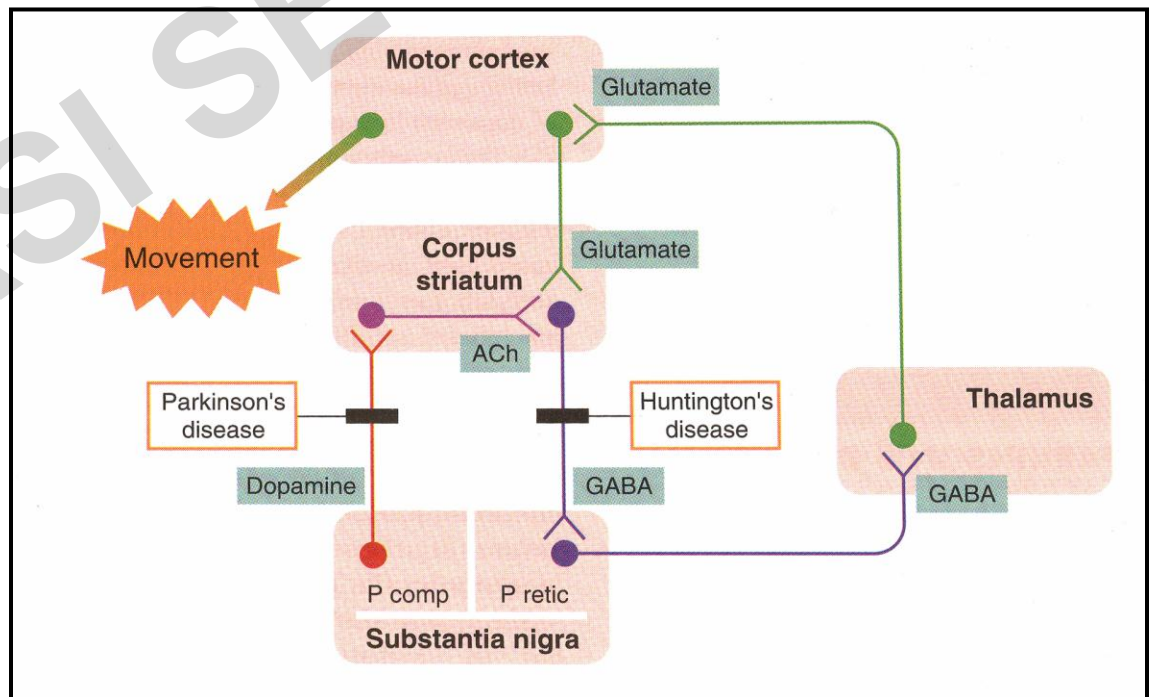
OKTATÁSI SEGÉDANYAG

PARKINSON-KÓR

Progresszív mozgászavar

- Hypokinesia
- Nyugalmi tremor
- Izom rigiditás

Neuron pusztulás: a bazális ganglionok dopaminerg pályája





LEVODOPA

HATÁS:

- Dopamin prekursor
- Átjut a véragygáton – transporter

DOPA-DEKARBOXILÁZ GÁTLÓK:

- *Benserazid*, *carbidopa* kombináció
- Perifériás átalakulás gátlása
 - ⇒ Kisebb dózis
 - ⇒ Jobb hatékonyság
 - ⇒ Kevesebb perifériás mellékhatás
 - ⇒ Több centrális mellékhatás

KLINIKAI ALKALMAZÁS:

- Kezdetben a leghatékonyabb terápia
- Rövid hatástartam – 3-6x/d

A LEVODOPA TERÁPIA PROBLÉMÁI

PERIFÉRIÁS MELLÉKHATÁSOK:

- Hányinger, hányás
- Orthostaticus hypotonia, arrythmiák

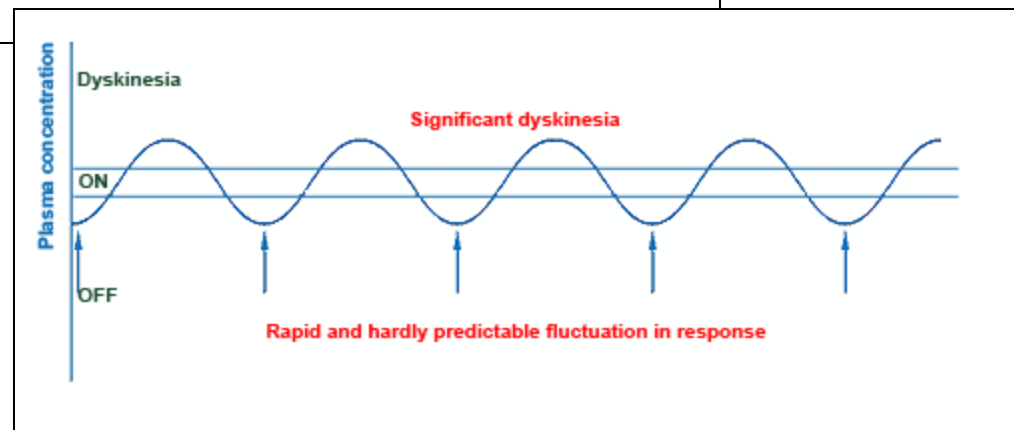
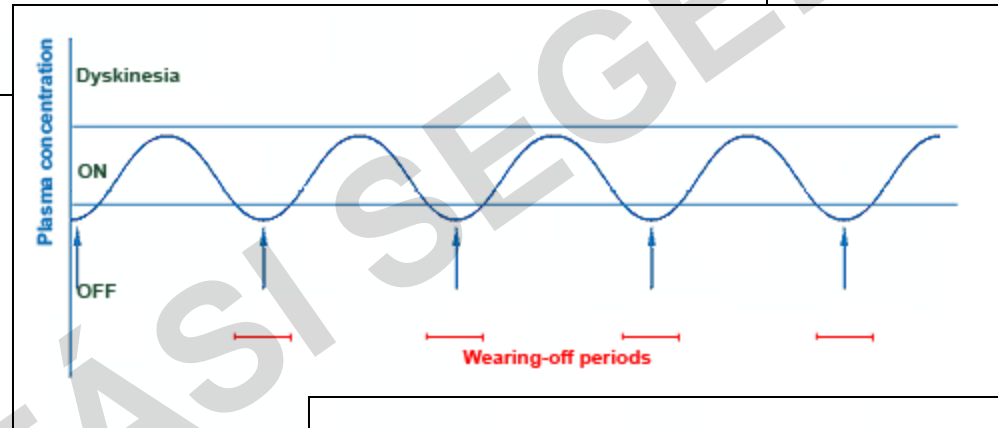
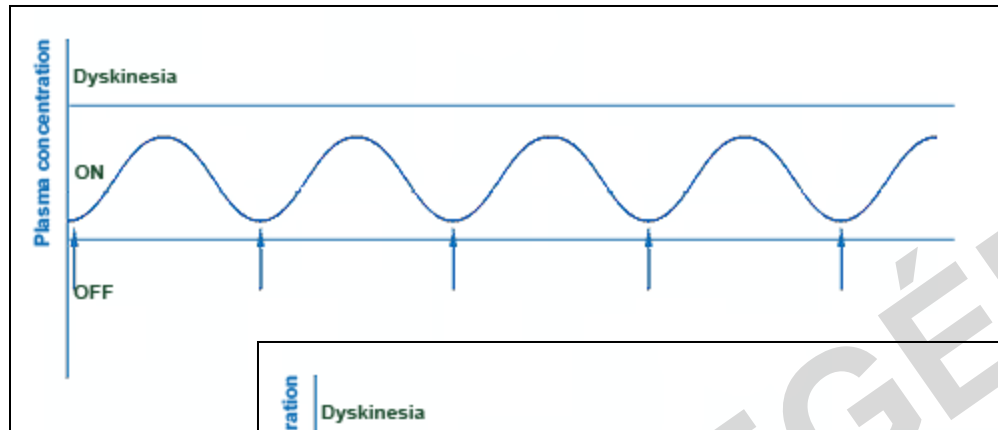
CENTRÁLIS MELLÉKHATÁSOK:

- Psychosis hallucinációkkal és téveszmékkel
- Dyskinesia
- Alvászavar – insomnia, rémálmok
- Hangulatzavar – hypománia, depresszió
- Agitáció, szorongás, zavartság, fokozott libidó

FLUKTUÁCIÓ A HATÁSBAN:

- „Wearing off” vagy „end of dose” akinesia
- „On-off” jelenség

FLUKTUÁCIÓ A HATÁSBAN





A LEVODOPA TERÁPIA PROBLÉMÁI

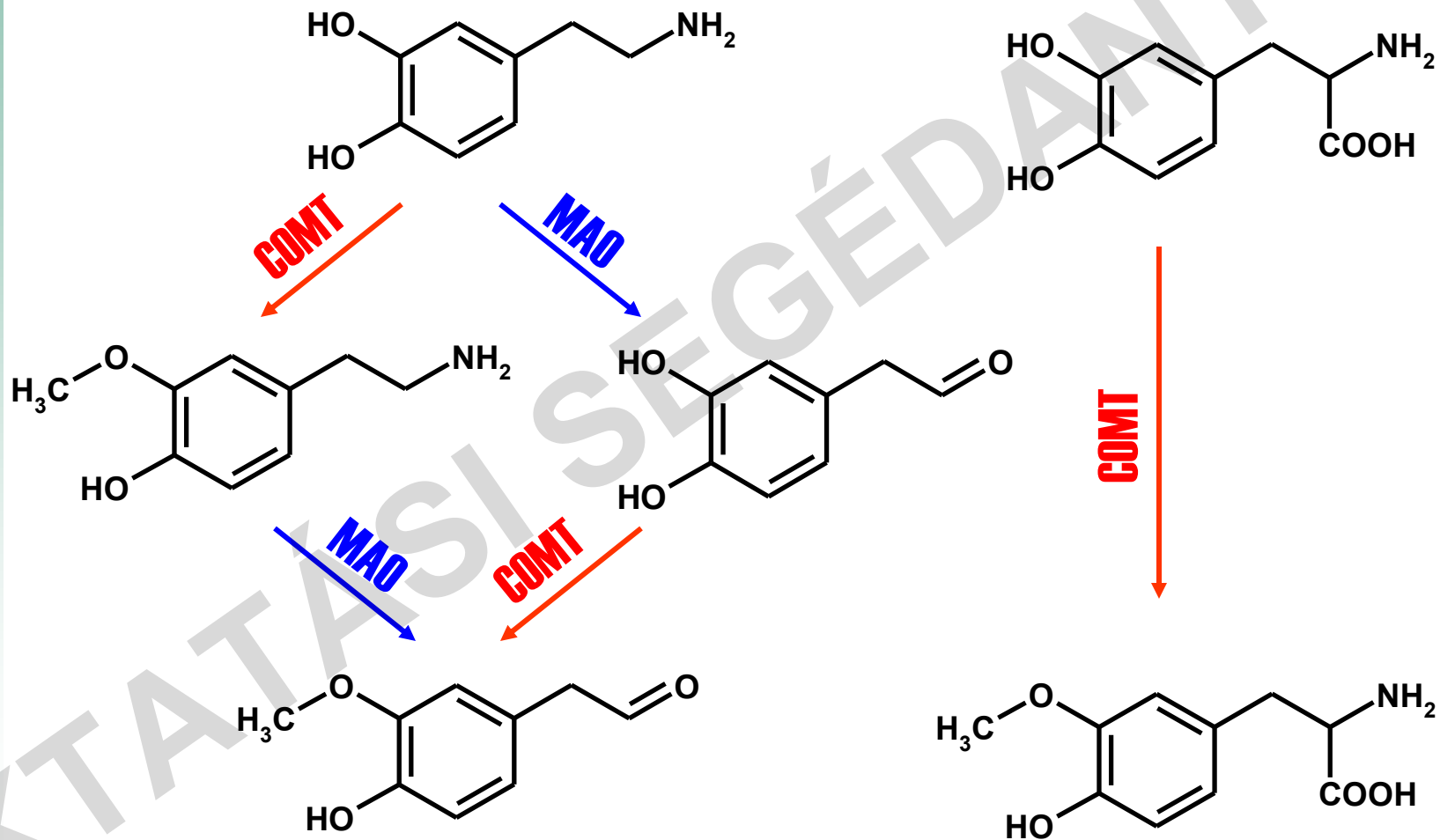
HATÁSVESZTÉS

INTERAKCIÓK:

- MAO-gátlók, indirekt szimpatomimetikumok
- Étél fehérjék

OKTATÁSI SEGÉDANYAG

DOPAMIN, DOPA METABOLIZMUS





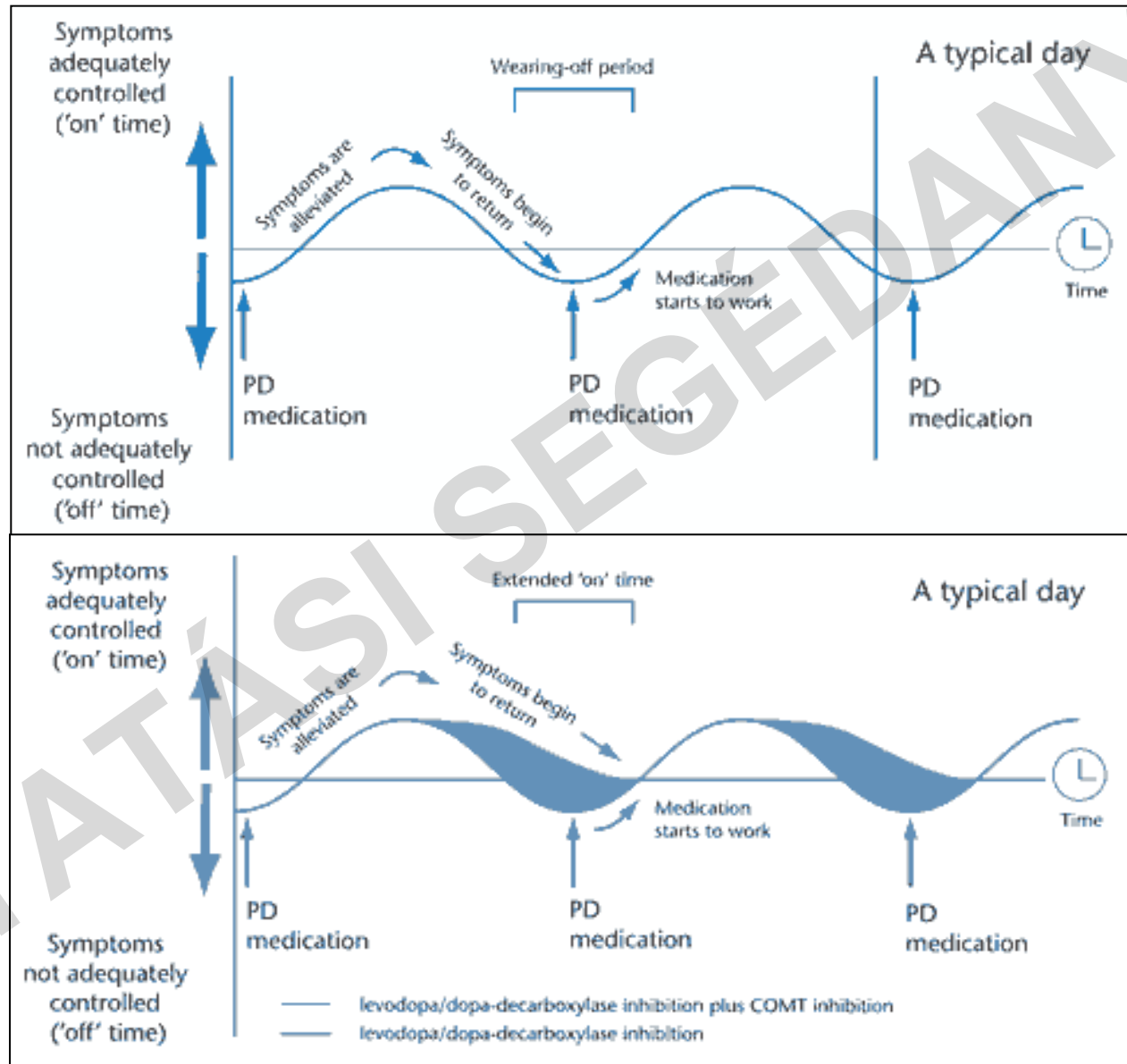
COMT-GÁTLÓK

HATÁS:

- Csökkent *levodopa* metabolizmus
- „End of dose” mérséklése
- Dopamin potenciálás

OKTATÁSI SEGÉDANYAG

COMT-GÁTLÓK





COMT-GÁTLÓK

HATÁS:

- Csökkent *levodopa* metabolizmus
- „End of dose” mérséklése
- Dopamin potenciálás

GYÓGYSZEREK:

- *Tolcapon* – perifériás és centrális hatás, májkárosító
- *Entacapon* – csak perifériás hatás

OKTATÁSI SEGÉDANYAG



MAO-GÁTLÓK

GYÓGYSZEREK:

- *Selegilin, rasagilin*
- Irreverzibilis, szelektív MAO-B gátlók

HATÁSOK:

- Dopamin potenciálás
- Csökkent *levodopa* szükséglet
- Antioxidáns, neuroprotektív hatás

OKTATÁSI SEGÉDANYAG

DOPAMIN-AGONISTÁK

HATÁSOK:

- D₁ és/vagy D₂ receptor stimulálás – a hatás független a dopaminerg sejtektől
- Kisebb hatékonyság, de hosszabb hatástartam és kevesebb fluktuáció a hatásban
- Több centrális mellékhatás

GYÓGYSZEREK:

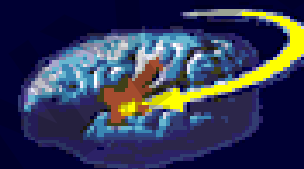
- (*Bromocriptin* – ergot származék, több mellékhatás)
- *Ropinirol*, *pramipexol* – jobban tolerált, biztonságosabb szerek
- *Rotigotin* – TTS tapasz – egyenletes vérszint
- (*Apomorphin* – parenterális)

MELLÉKHATÁSOK:

- Hányinger, hányás, anorexia
- Zavartság, psychosis, alvászavarok, szedáció
- Dyskinesia

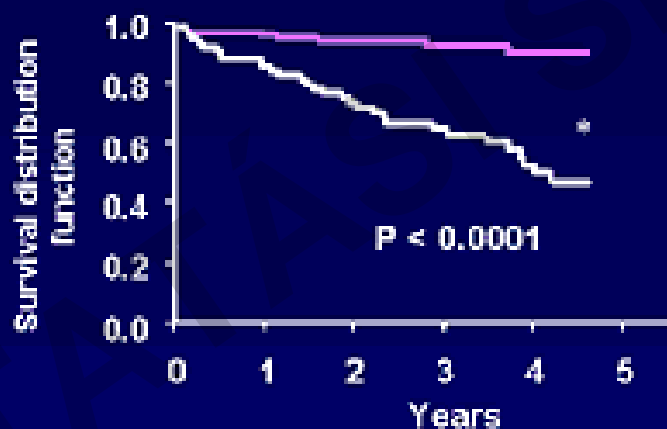
DOPAMIN-AGONISTÁK

Ropinirole vs Levodopa: Time to Dyskinesia

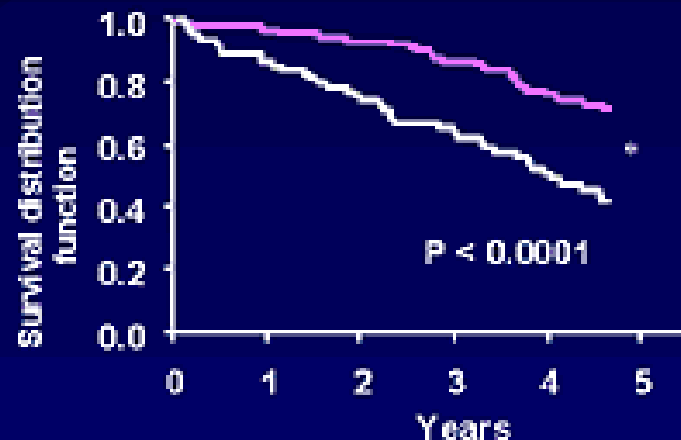


■ Ropinirole
■ L-dopa

Patients on Monotherapy



All Patients



ek

OK

EGYÉB SZEREK

Amantadin:

- Dopamin felszabadulás fokozása
- Dopamin visszavétel gátlása
- Gyenge dopamin-agonista?
- NMDA-antagonista
- Antikolinerg hatás
- Gyenge és átmeneti hatás, de jól tolerálható

ANTI-KOLINERG SZEREK: *metixene, procyclidine, biperiden*

- Dopaminerg-kolinerg egyensúly javítása
- Tremor és rigiditás javul
- Főleg Parkinson szindróma kezelésére

KEZELÉS – ÖSSZEFOGLALÁS

