

15. Ikasgaia

Nerbio Sistema Zentraleko Farmakologia: Parkinsonen gaixotasuna

Farmakologia fisioterapian

OpenCourseWare

UPV/EHU OCW-2018



Iván Manuel Vicente
María Torrecilla Sesma
Farmakologia Saila UPV/EHU



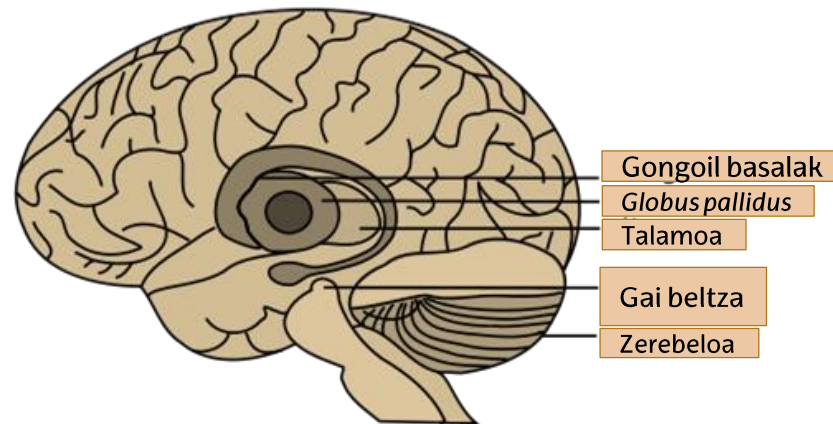
Edukiaren laburpena

1. Parkinsonen gaixotasuna
2. Parkinsonen gaixotasunaren terapeutika
 - 2.1. Galera dopaminergikoaren birjarpena
 - 2.2. Oreka kolinergikoaren berrezarpena

Kontsiderazioak fisioterapian

1. Parkinsonen gaixotasuna

- Adinarekin erlazioa duen neuroendekapenezko prozesua da
- Alzheimerren gaixotasunaren atzetik ohikoena den 2. neuroendekapenezko gaixotasuna
- Mugimenduak, tonu muskularra eta aktibitatea koordinatzen dituen nerbio sistemaren areak erasaten ditu (**gongoil basalak**)



Gongoil basalak eta erlazionaturiko egiturak.

Egilea: John Henkel, from the Food and Drug Administration. Jabari publikoko irudia (CC BY-SA 3.0)

https://es.wikipedia.org/wiki/Ganglios_basales#/media/File:Basal_Ganglia_and_Related_Structures_es.svg

1. Parkinsonen gaixotasuna

Manifestazio kliniko motoreak

- Dardarak atsedenean (eskuak)
- Zurruntasun muskularra
- Bradizinesia (nahitazko mugimenduak hasteko eta betetzeko gelditasuna)
- Jarrera eta ibilerazko ezengonkortasuna



1. Parkinsonen gaixotasuna

Fisiopatologia

Bide nigroestriatuko neurona dopaminergikoen endekapen progresiboa

- × Gaixotasunaren adierazpen kliniko motorea gai beltzeko *pars compacta*ko (GBpc) neuronen ~%80a galtzen denean azaltzen da
- × GBpc-en gertatzen den neuronen galera kaudatuan eta putamenean ematen den terminal dopaminergikoen galerarekin batera agertzen da

Aktibitate dopaminergikoaren jaitsierarekin bat estriatuan aktibitate kolinergikoaren igoera agertzen da

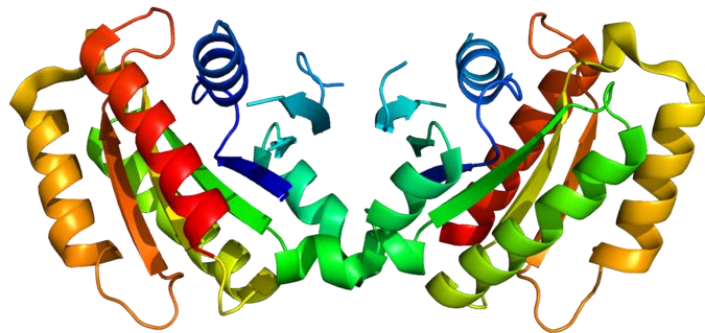
1. Parkinsonen gaixotasuna

Zergatiak

Genetikoak: LRRK2 proteina kodifikatzen duen genearen mutazioa.
Batez ere Parkinsonen gaixotasunaren era goiztiarrean

Eragile exogenoak: inguruneko toxikoak, MPTP-a, agente infekziosoak...

Eragile endogenoak: apoptosia, exzitotoxikotasuna, oxido nitrikoa, estres oxidatiboa...



LRRK2 proteinaren egitura.

Wikimedia Commons-en Pleiotropek argitaratutakoa CC BY-SA 3.0 lizentziapean
https://en.wikipedia.org/wiki/LRRK2#/media/File:Protein_LRRK2_PDB_2ZEJ.png

2. Parkinsonen gaixotasunaren terapeutika

Aukera terapeutikoak

1- Galera dopaminergikoaren birjarpena

- Levodopa
- Agonista dopaminergikoak: Ropinirol, bromokriptina
- Selegilina: MAO-B-ren inhibitzaile selektiboa
- Amantadina: dopaminergiko ez zuzena

2- Oreka kolinergikoaren berrezarpena

- Farmako antikolinergikoak: Biperidenoa

2. Parkinsonen gaixotasunaren terapeutika

2.1 Galera dopaminergikoaren birjarpena

Levodopa

- Dopaminaren aitzindaria
- BHE zeharkatzen du (%1 bakarrik)
- %95a azkar deskarboxilatzen da
- Dopadeskarboxilasaren inhibitzailearekin koadministratzean
→ ↑ Levodopa
 - **Benserazida**
 - **Karbidopa**
- Bizirik dirauten neurona dopaminergikoek levodopa jasotzen dute
- Nagusiki hartzailer dopaminergikoen gainean eragiten dute

2. Parkinsonen gaixotasunaren terapeutika

2.1 Galera dopaminergikoaren birjarpena

Levodopa

Abantailak

- Farmakorik eraginkorrena Parkinsonen gaixotasunaren tratamenduan
- Hobekuntza motore handiagoa eragiten du (zurruntasuna eta hipozinesiaren kontra)

Eragozpenak

- Levodoparen eragin terapeutikoa dopaminaren eraldaketaren menpean dago

2. Parkinsonen gaixotasunaren terapeutika

Eragin desiragaitzak

Metabolismo periferikoa

Goragaleak eta okadak (area postremaren estimulazioagatik), jarrerako hipotentsioa, takikardiak eta arritmiak

Asaldura psikiatrikoak (area mesolinbikoan gertatzen den aktibitate dopaminergikoaren areagotzea dela eta)

Loaldiaren asaldura: ametsgaiztoak, amets oso biziak, gaueko izu-ikarak, haluzinazioak

2. Parkinsonen gaixotasunaren terapeutika

Eragin desiragaitzak

Gorabehera motoreak eta diskinesiak

Gorabehera motoreak

- Pazientearen egoera motorraren aldaketak → mugikortasun ona izatetik (*on*) mugikortasun ez izatera (*off*). ON/OFF fenomenoak
- Mekanismo ezezaguna

Diskinesiak

- Funtzio motore arrunta oztopatzen duen gehiegizko eta desegokia den aktibitate muskularraren agerpena
- Tratamenduaren hasiera eta bost urte pasatuta gaixoen %50ak diskinesiak aurkezten dituzte
- Ohikoagoa hasiera goiztiarra duen Parkinsonismoan
- Biziagoak gaixotasunaren aldi aurreratuagoetan
- Denerbazio dopaminergikoaren eta hartzaille dopaminergikoen aldizkako kitzikapenaren menpean daude
- Emozio-tentsio egoeretan eta gogozko aktibitatean gaizkiagutzen dira

2. Parkinsonen gaixotasunaren terapeutika

2.1 Galera dopaminergikoaren birjarpena

Agonista dopaminergikoak

- Hartzaile dopaminergikoen (D₂) gainean eragiten dute zuzenean
 - Ergotikoak: **Bromokriptina**
 - Ez ergotikoak: **Ropinirol**
- Lebodopa baino erdibizitza plasmatikoa luzeagoa (erantzunaren gorabeherak txikiagoak)
- Lebodopa baino eraginkortasun terapeutikoa txikiagoa
- Eratorri ergotikoen eragin desiragaitzak gehiago dira lebodopak eragiten dutenekin alderatuz, batez ere, gastrointestinalak, kardiobaskularrak eta psikiatrikoak
- Arazo motore gutxiago (diskinesiak eta *on-off* gorabeherak)

2. Parkinsonen gaixotasunaren terapeutika

2.1 Galera dopaminergikoaren birjarpena

Selegilina

- MAO-B-ren inhibitzailea
- Dopaminaren metabolismoa murrizten du (%80 NSZean)
- Dopamina kantitatea handitu
- Lebodoparekin konbinazioak dosi murriztea baimentzen du
- *De novo* gaixoetan lebodoparen tratamenduaren hasiera atzeratzen du
- Eragin neurobabeslea (oraindik egiaztatu barik)

Amantadina

- Antibirikoa
- Agonista dopaminergikoa ez zuzena. Dopaminaren askapena estimulatzen du
- Erabilgarria diskinesien tratamendurako eta Parkinsonen gaixotasunaren hasierako aldietan. Aldi baterako eragina
- **Eragin desiragaitzak:** haluzinazioak, ikusmen lausoa, begi lehortasuna...

2. Parkinsonen gaixotasunaren terapeutika

2.2 Oreka kolinergikoaren berrezarpena

Farmako antikolinergikoak

- Hobetu: zurruntasuna eta dardarak
- Gaixotasunaren lehenengo aldietan erabilgarria

Biperideno: antimuskariniko zentrala

- **Eragin desiragaitzak:** aho lehortasuna, ikusmen lausoa, gerneru-euspina, idorreria...

NSZ-ren gainean: oroimen galera, nahasmendua...

- ☹ 65-70 urtetako nagusietan

3. Kontsiderazioak fisioterapian

- Ohikoa da Parkinsonen gaixotasun aurreratua pairatzen duten gaixoetan levodopa erabiltzea. Honen erabilera diskinesien agerpenarekin erlazionatzen da. Horregatik, fisioterapeutak arreta jarri behar dio diskinesia horien agerpenari eta horrekin, tratamenduaren bilakaeraren jarraipena egin.