Artery Academy

Done By Farah Albadareen

Drugs Used in Parkinsonism

Pharmacology II

Dr. Heba Khader

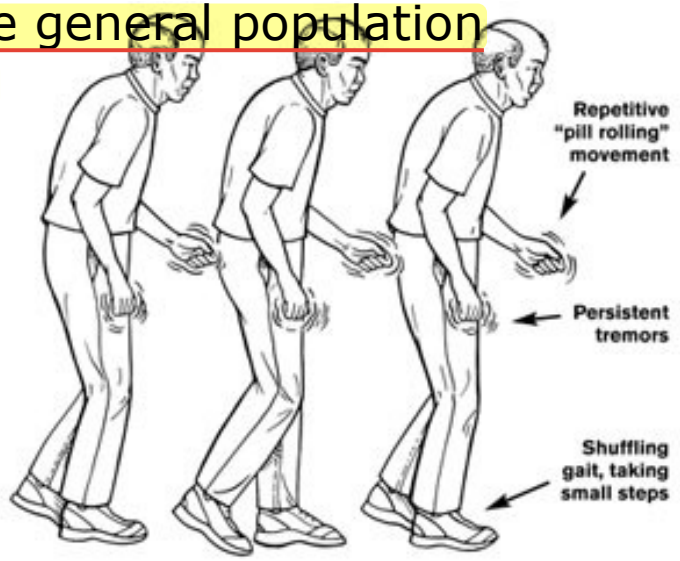
Parkinsonism

- Parkinsonism (Parkinson's disease): A progressive neurological disease characterized by tremor, rigidity, bradykinesis (sluggish neuromuscular responsiveness) and postural instability.

- It is first described by Dr. James Parkinson in 1817 as "shaking palsey".

- It has a prevalence of 1-2 per 1000 of the general population and 2 per 100 among people > 65 years.

- Generally occurs between age 50 and 65.



هون رح نبدأ نحكي عن مرض ال parkinsons.
هو مرض عصبي progressive+(يعني كل مازاد الوقت على المرض، كل مازاد الحال سوءاً).

_أعراضه عادةً إلها علاقة بالحركة:
1. الtremor :رجفه، رعاش
2.الrigidity: صلابة بالعضلات
3.الbradykinesis:بطء الحركة
4.الpostural instability:وقفه غير ثابته

_أُكتُشِف هاذ المرض، على يد الدكتور James parkinson(اسم المرض نسبةً لاسمه)، وأطلق عليه أو وصفه بأنه (shaking palsey).

_معدل انتشار هاد المرض (1_2) من بين 1000 شخص، و 2 من كل 100 شخص فوق ال 65 سنه..
_عادةً يُصيب الناس يلي أعمارهم من (50_65).

الأعراض الثانوية للمرض :

PARKINSON'S DISEASE

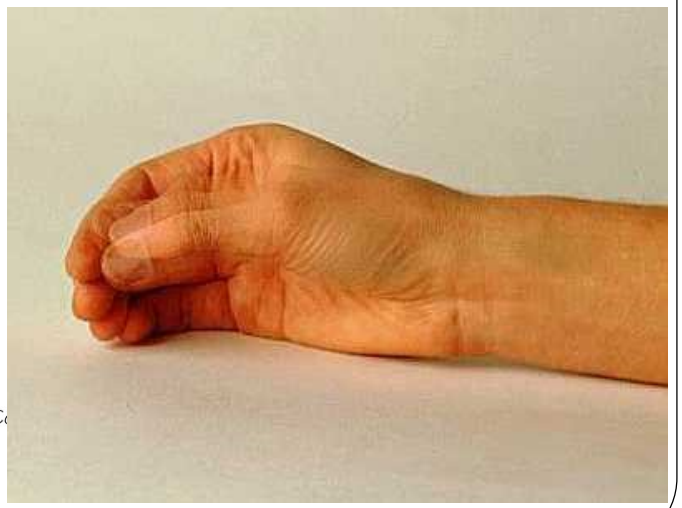
- Onset usually gradual, after age 50. (Slowly progressive)
- Mask-Like, Blank Expression
- Stooped Posture
- Pill Rolling Tremors
- Shuffling, Propulsive Gait
- Possible Mental Deterioration
- Depression
- Rarely Occurs In Black Population

Bradykinesia
- Loss of normal arm swing while walking
- ↓ Blinking of the eyelids
- Loss of ability to swallow
- Blank expression
- Difficulty initiating movement

Tremor
- Commonly in hands and arm
- Pill rolling motion with the fingers
- Occurs most often at rest
- May involve diaphragm, tongue, lips and jaw
- Increases with stress

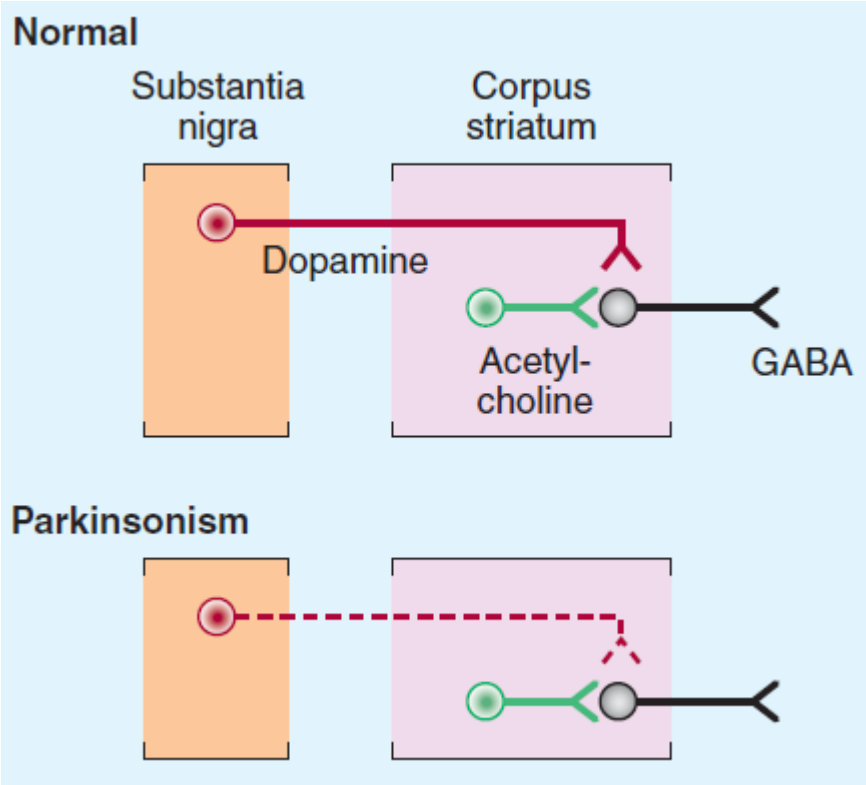
Muscle Rigidity
- ↑ Resistance to passive movement
- Cog wheel, jerky slow movement

©2007 Nursing Education C



- Many of the symptoms of parkinsonism reflect an imbalance between the excitatory cholinergic neurons and the greatly diminished number of inhibitory dopaminergic neurons.

- Therapy is aimed at restoring dopamine in the basal ganglia and antagonizing the excitatory effect of cholinergic neurons, thus reestablishing the correct dopamine/acetylcholine balance.



هون رح نحكي عن سبب حدوث الparkinsons:
imbalance between the excitory cholinergic neurons و
inhibitiory dopaminergic neurons.

عنا منطقه اسمها substantia nigra تحتوي ع خلايا تفرز الدوبامين.
ومنطقة اسمها corpus striatum (جزء من basal ganglia)، تحتوي على
خلايا تفرز الاستيل كولين، وخلايا تفرز ال GABA..
بدنا نعرف إنه :
inhibitiory neurotransmition هي: GABA

excitory neurotransmition كلاهما: Acetylcholine+dopamine
بالوضع الطبيعي عنا توازن بين إفراز الاستيل كولين وإفراز الدوبامين (يلي
اصلآ هم الثنين يروحوا يشتغلوا ع الخلايا يلي تفرز GABA)
ف مارح يصير تثبيط كبير ل GABA ولا تحفيز كبير لالها.

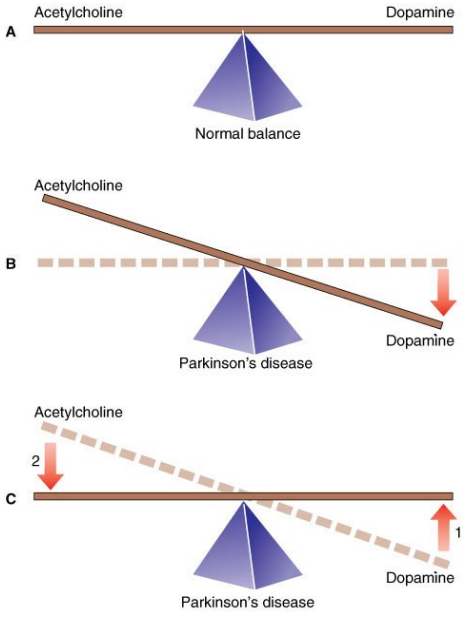
بحالة ال Parkinson :
ببطل في إفراز للدوبامين ، مع وجود افراز لل للاسيتل كولين، بهيك وضع رح يصير تحفيز كبير كبير ل الخلايا يلي تفرز GABA، ورح يصير عنا صعوبة بالحركة يعني هاد المرض..
طبعآ بالسلايدز مش موضح وين تروح GABA وشو تثبط والخ.. بس بالنهاية عدم التوازن ب إفراز GABA بحيث إنه تكون كميتها كبيرة، رح تسبب هاد المرض

العلاج :
إستعادة أو تصحيح التوازن بين الدوبامين والأسيتل كولين.
بعد هاد السلايد حنشوف الأدوية يلي بتعمل هاد الاشي.

Drug Therapy of Parkinsonism

- Strategies of drug treatment of parkinsonism involve increasing dopamine activity in the brain, decreasing muscarinic cholinergic activity in the brain, or both.

1. Levodopa/Carbidopa
2. Dopamine receptor agonists
3. Monoamine oxidase (MAO) inhibitors
4. Catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitors
5. Amantadine
6. Antimuscarinic drugs



A, Normal balance of acetylcholine and dopamine in the CNS.
B, In Parkinson's disease, a decrease in dopamine results in an imbalance.
C, Drug therapy in Parkinson's disease is aimed at correcting the imbalance between acetylcholine and dopamine. This can be accomplished by either
1. increasing the supply of dopamine or
2. blocking or lowering acetylcholine levels.

Fig. 14-1. The neurotransmitter abnormality of Parkinson's disease.

Mosby items and derived items © 2007, 2005, 2002 by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc.

الاستراتيجيه المُتبعه لتخفيف أعراض المرض وليس علاجه :
زيادة الدوبامين بالدماغ أو تقليل الأسيتل كولين، أو كلاهما.

الأدوية يلي تعمل هاد الاشي، حطيت عليهم هايلايت بالأصفر.

ملاحظة :الحركات الايرادية زي مسكة التلفون، تحدث عن طريق الدوبامين.

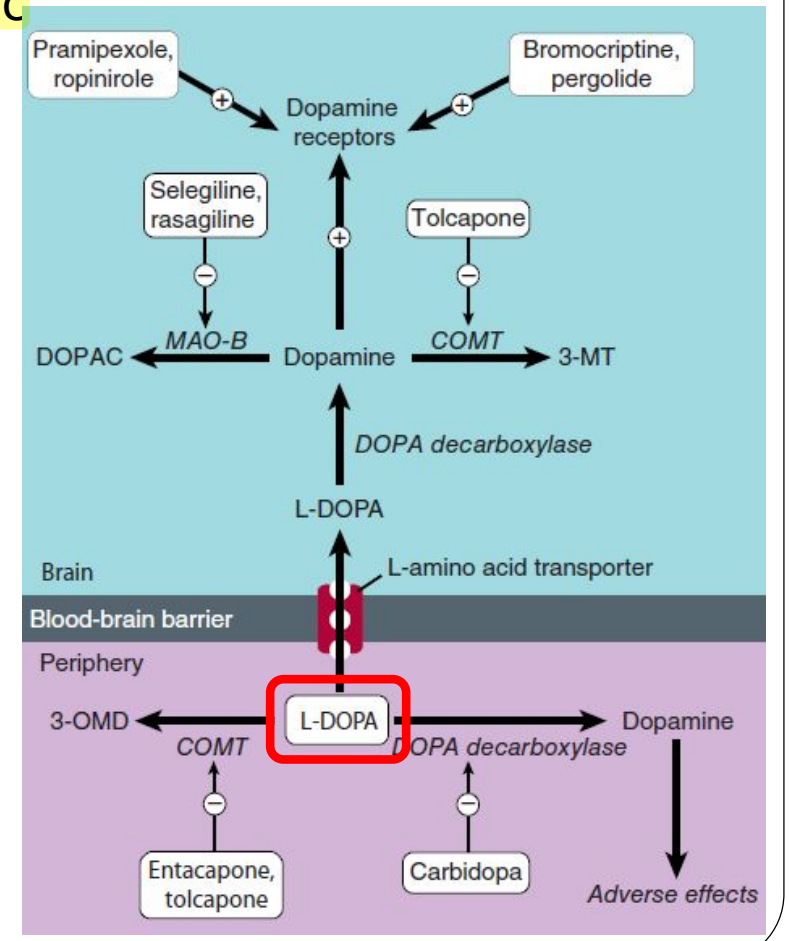
طيب ليش مانعطي دوبامين بشكل مباشر ونحل المشكلة ؟
لأنه الدوبامين لا يعبر **BBB**، وأصلاً ما يُعطى غير **IV**، ولو عطيناه مارح يعمل أي تأثير علاجي (لانه ما يعبر **BBB**)، ورح يعمل **side effects**.

قبل لا نبدأ بالأدوية، بدنا نعرف كيف يتم تصنيع الدوبامين ب الخلايا العصبية :
يبلش من عند ال **amino acids** (تايروسين)، هاد التايروسين يتحول عن طريق إنزيم معين ل **Levodopa**، وهاد يتحول عن طريق إنزيم (**dopa decarboxylase**) ل **dopamine**..

1. Levodopa

- Dopamine does not cross the blood-brain barrier and if given into the peripheral circulation has no therapeutic effect in parkinsonism.

- However, **levodopa,** the immediate metabolic precursor of dopamine, does enter the brain (via an L -amino acid transporter, LAT), where it is decarboxylated to dopamine by the enzyme aromatic L-amino acid decarboxylase (dopa decarboxylase), which is present in many body tissues, including the brain.



بدي ابلش أحكي ايش السبب يلي خلاهم يستخدموا ال levodpba:

1.لأنه precursor of dopamine:

يعني رح يتحول ل الدوبامين

2.يقدر يعبر BBB، عن طريق ناقل (L_amino acid transporter)، وداخل الدماغ يتحول ل دوبامين عن طريق (DOPA decarboxylase) الموجود بالدماغ وبأنسجة كثيرة من الجسم.

لاكن لو ننتبه ع الرسمه، نلاقيها جزئين :

1.الأول يلي بالدماغ وشرحت ايش بصير وكيف يدخل ال Levodpba ويتحول ل دوبامين..

2.الثاني مش بالدماغ (periphery) :

بهاد الجزء تحديداً، المشكله يلي خلتهم إنهم يعطوا carpidopa من ال Levodpba.

شو هي؟؟

هسه إحنا حكينا إنه ال **Levodpba** نعطيه عشان يتحول ل دوبامين عن طريق انزيم اسمه (**DOPA decarboxylase**)، المشكله إنه هاد الانزيم مش موجود بس بالدماغ بحيث يتحول ال **Levodpba** ل دوبامين داخل الدماغ ويصير يلي بدنا ياه. لأ هوا كمان موجود بأنسجه كثير بالجسم، ف رح يتحول ال **Levodpba** ل دوبامين لكن خارج الدماغ(رح يعطينا **adverse effects**) ، وهاد الاشي مو هدفنا و مابدنا ياه يصير.
الحل إنهم يعطوا ال **carpidopa** تزامناً مع ال **Levodpba**، لأنه يعمل تثبيط لتحويل ال **Levodpba** ل دوبامين خارج الدماغ .

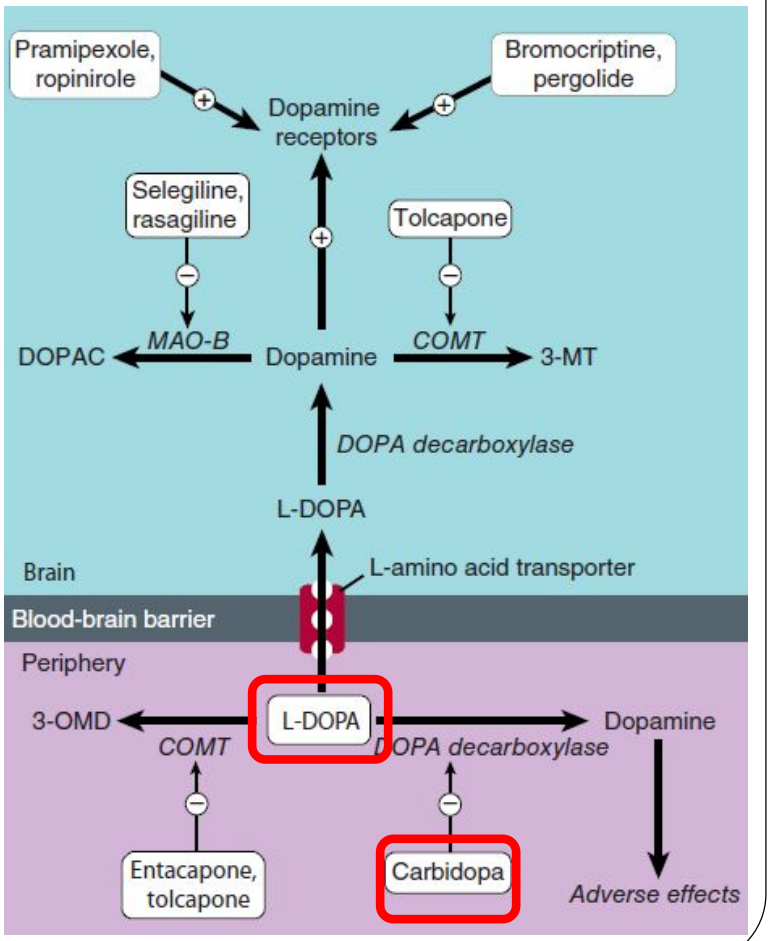
طيب هيك معناته برضه يعمل تثبيط لهاد التحويل بالدماغ؟؟
فعلياً لأ، لأنه برضه هوا مايقدر يعبر **BBB**.

ملاحظة :
ال **Levodpba**، أقوى الأدوية لتخفيف أعراض المرض.
بس مش الخيار الأول، لأنه إله **sides effects** كثير + مايستخدم بالحالات المُبكرة.

1. Levodopa

- Levodopa is usually given with **carbidopa** (a peripheral dopa decarboxylase inhibitor that does not cross the blood brain barrier), which diminishes the metabolism of levodopa in the gastrointestinal tract and peripheral tissues but not in the CNS, thereby increasing the availability of levodopa to the CNS.

- With this combination:
  - the plasma half-life is prolonged
  - lower doses of levodopa are effective
  - and there are fewer peripheral side effects.



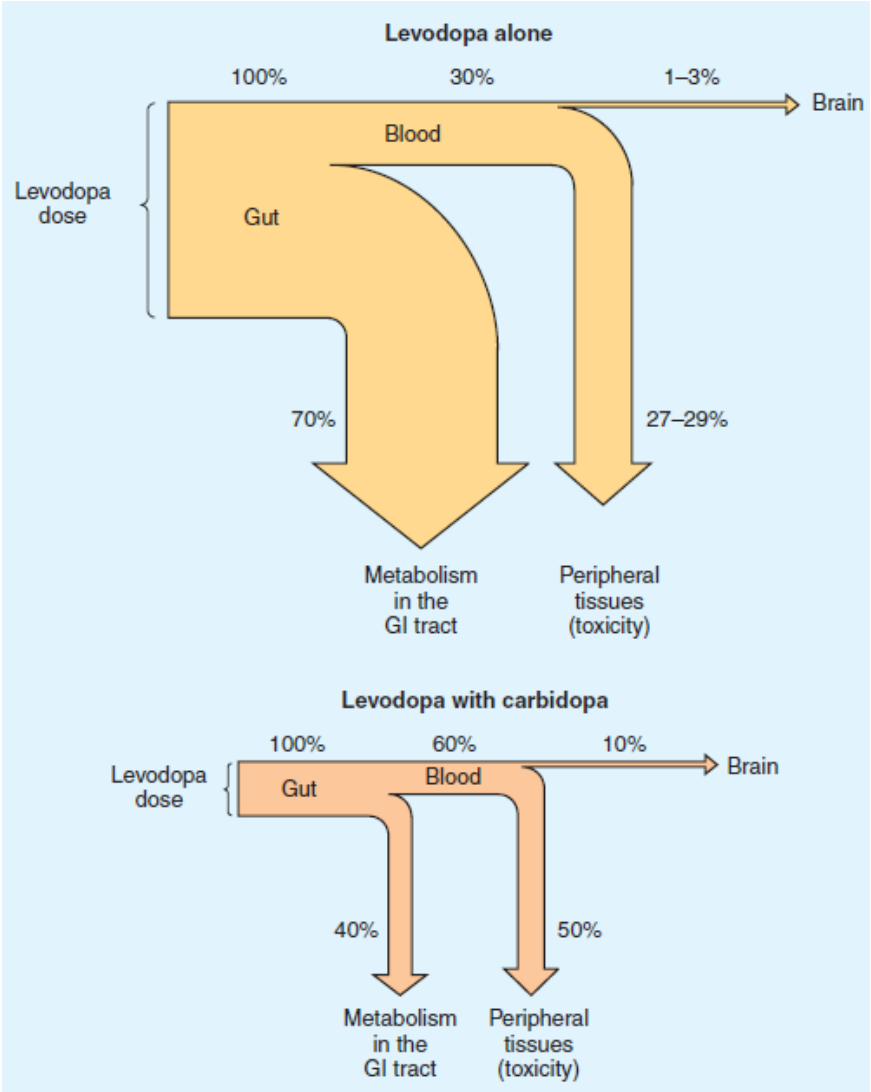
هون نفس الشي يلي شرحته بالسلايد يلي قبل تقريباً.
إيش هو ال **carpidopa**؟؟
مُثبط لل الانزيم(**DOPA decarboxylase**) يلي بحول ال **Levodpba** ل دوبامين، يلي(الانزيم) بكون موجود الأطراف والجهاز الهضمي وليس الدماغ.
لهيك رح يصير عنا :
increasing the aviability of Levodpba to the CNS
يعني مارح يصيرله تحويل غير بالدماغ، ولا رح يتعرضله حدا بطريقه للدماغ.

_ شو فائدة هاد ال **Combination**؟
1. يزيد ال**half_life** ل ال **Levodpba** بالبلازما
2. الجرعات القليلة من ال **Levodpba** بتكون فعّاله، (لأنه كله بده يتجه للدماغ، ويتحول داخله)
3. أقل **side effects**: لأنه ال **carpidopa** رح يمنع انه يصير تحويل ال **Levodpba** ل دوبامين(هاد التحويل يلي ب الأطراف والجهاز الهضمي، يلي يعمل **adverse effects**)

1. Levodopa

- When levodopa is given alone, only about 1–3% of administered dose actually enters the brain unaltered.

- Concomitant administration of a peripheral dopa decarboxylase inhibitor such as carbidopa may reduce the daily requirements of levodopa by approximately 75%.



هون بوضح الفرق، لما أعطي ال **Levodpba** لحاله.
ولمّا أعطيه تزامناً مع ال **carpidopa**..
طبعاً لما أعطيه لحاله، رح يدخل حوالي(**1_3**) %.
ولما اعطية مع **carpidopa** رح احتاج جرعة أقل بحوالي (**75%**). ورح يدخل **10%** للدماغ..

استفدت إنه :
جرعة أقل، والكمية الواصله للدماغ أكبر.

1. Levodopa

Absorption and metabolism:

- The drug is absorbed rapidly from the small intestine (when empty of food).
- Ingestion of food delays the appearance of levodopa in the plasma.
- Moreover, certain amino acids from ingested food can compete with the drug for absorption from the gut and for transport from the blood to the brain.
- Thus, levodopa should be taken on an empty stomach, typically 30-60 minutes before a meal.

بحكيلنا إنه لازم نوخذ ال **Levodpba** على معدة فاضية (قبل الأكل بنص ساعه أو ساعة).
ليش؟
لأنه يحدث امتصاص ل **Levodpba** بالجهاز الهضمي ويدخل للدماغ. بالحالتين عن طريق **amino acids transporter**، والاكل فيه بروتينات يلي اصلآ رح تتكسر وتعطينا أحماض أمينية، هاي الأحماض بدها تنافس ال **Levodpba** ع الناقل، لأنهم الثنين يستخدموا نفس الناقل..
بالتالي رح يتأخر ظهور ال **Levodpba** ب البلازما

1. Levodopa

- **Clinical Use**
- The best results of levodopa treatment are obtained in the first few years of treatment. The benefits of levodopa treatment often begin to diminish after about 3 or 4 years of therapy:

1. This is sometimes because the daily dose of levodopa must be reduced over time to avoid adverse effects at doses that were well tolerated initially.
2. In other cases, some patients become less responsive to levodopa, perhaps because of loss of dopaminergic nigrostriatal nerve terminals.

أفضل نتيجة يعطيها ال **Levodpba**، بأول بضعة سنوات من العلاج.
بعد هيك بتقل، تقريباً بعد حوالي من **(3_4)** سنوات من بدء العلاج.
ايش السبب؟؟
لأنه الطبيب يبلش يخفف من الجرعات أول بأول، لحتى المريض يقدر يتحمل ال **sides effects**. لحد مايوصل لجرعات يادوب إلها فعالية بتخفيفه.
ثاني سبب :
بعض المرضى بتصير الإستجابة عندهم بتقل، لأنه النهايات العصبيه للخلايا يلي موجودة ب **nigrostriatal**، ف رح يقل إفراز الدوبامين على الخلايا الموجودة ب **carpus striatum**.

1. Levodopa

Pharmacologic effects:

- Effective in eliminating most of the symptoms of parkinson disease
  - Bradykinesia and rigidity respond quickly
  - Reduction in tremor effect with continued therapy
  - Handwritting , speech, facial expression and interest in life improves gradually

ال **Levodpba** فعّال التخلص من مُعظم أعراض مرض ال **parkinson**:
_ال **bradykinesia** + ال **rigidity** :بتخف بشكل سريع
_ال **tremor**: مع الاستمرار على العلاج بتقل (يعني بدها شوية وقت).

_باقي الأعراض (يلي مذكورين بالنقطة الثالثة): الكتابة، التحدّث، تعابير الوجه، الإهتمام بالحياة، رح تتحسن بشكل تدريجي.

1. Levodopa

Adverse effects:

1. **Peripheral effects**:
    1. Anorexia, nausea, and vomiting due to stimulation of the chemoreceptor trigger zone of the medulla.
    2. Tachycardia result from dopaminergic action on the heart.
    3. Hypotension may also develop.

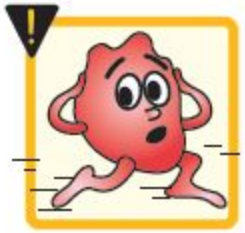
2. **CNS effects**: Visual and auditory hallucinations, mood changes, depression, and anxiety.

3. **Dyskinesia and response fluctuation:** "On-Off phenomenon" off-periods of marked akinesia (loss or impairment of voluntary movement) alternate over the course of a few hours with on-periods of improved mobility but often marked dyskinesia (abnormal involuntary movements).

Anorexia

Nausea

Tachycardia



Hypotension

Psychiatric problems

هون بدنا نعرف تأثيرات ال **Levodpba** السلبية :

A. على ال **peripheral effects :**

1.فقدان للشهيه، غثيان، استفراغ، لأنه الدوبامين يعمل تحفيز ل ال **chemoreceptor** ب **zone of medulla.**

2.تسارع بدقات القلب، بسبب تأثير الدوبامين على القلب

3.انخفاض ضغط الدم.

B. على ال **CNS:**

تعمل هلوسه سمعيه وبصريه، اضطرابات بالمزاج، إكتئاب، قلق.

C. ال **dyskinesia and response fluctuation** (اضطرابات بالحركة، وتذبذب بالإستجابة) :

خلينا نشوف ايش يعني ظاهرة **on_off**؟

فترات ال**Off**(اول مايوخذ ال **Levodpba**) ، تتميز بال **akinesia**(عدم القدرة على الحركة)، بهاي الحالة بده يفقد أو يصير عنده ضعف ب الحركة الايرادية..

بعد كم ساعة يدخل ب (**On_periods**)، فيها تتحسن القدرة على الحركة (**mobility**)، بس هاي الحركة بتكون مضطربه(**dyskinesia**) (حركه غير إراديه غير طبيعيه)

1. Levodopa

Drug interactions:

1. Pharmacologic doses of **pyridoxine (vitamin B6)** enhance the extracerebral metabolism of levodopa and may therefore prevent its therapeutic effect unless a peripheral decarboxylase inhibitor is also taken.

2. Levodopa should not be given to patients taking **monoamine oxidase A inhibitors**, such as phenelzine, or within 2 weeks of their discontinuance because such a combination can lead to hypertensive crises.

هون رح نحكي عن الأدوية يلي مالازم نوخذها تزاماناً مع ال Levodpba :
1. الجرعات العلاجية من فيتامين B6(يعني مش موجود الموجود بالأكل وهيك). ليش؟
لأنه هاد الفيتامين يعمل metabolism ل ال Levodpba خارج الدماغ (extracerebral)،
وهيك رح يمنع الفائدة يلي بدنا ياها من ال Levodpba (إنه يزيد الدوبامين ب الدماغ).. ف
الحل إنه نوخذ معهم أدوديه مثبطه(مثل ال carpidopa) ل ال decarboxylase inhibitor
الموجود خارج الدماغ.

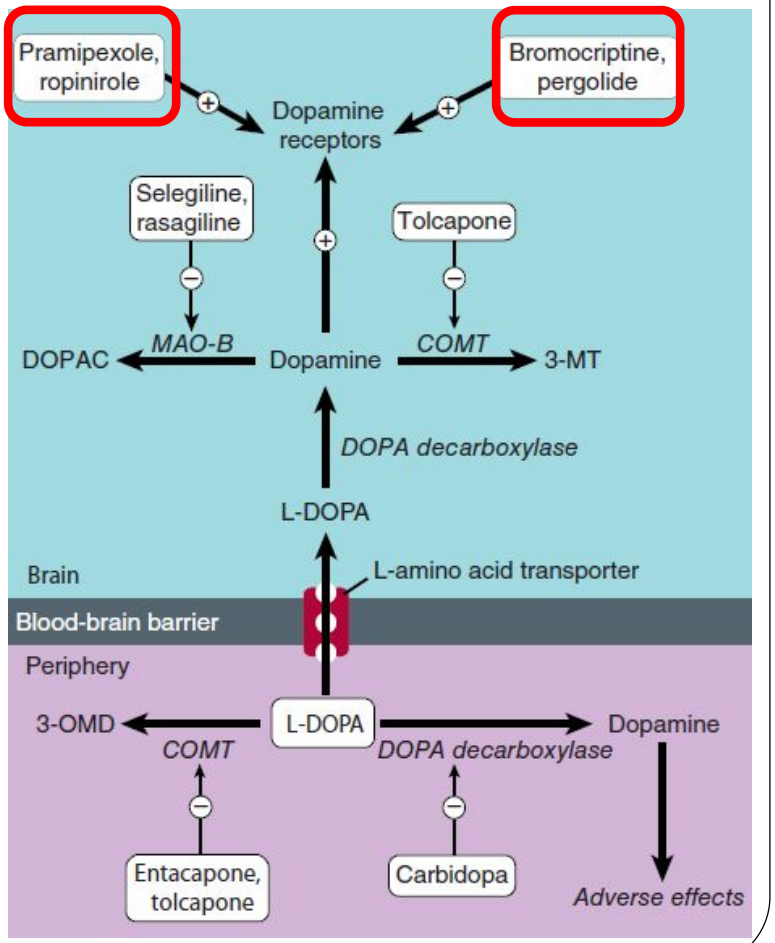
2. مالازم نوخذه مع ال monoamine oxidase A inhibitor أو خلال اول اسبوعين من تركه.
أول شي.. ايش هاد ال monoamine oxidase A?
هاد يعمل metabolism لل الدوبامين (يعني بقلله).
لمّا اوخذ المثبط ل ال monoamine A، رح تزيد كمية الدوبامين، وانا اصلآ بوخذ ال
Levodpba يلي تعطيني دوبامين..
ف هيك زادت الكمية كثير ورح تسبب ب ارتفاع ضغط الدم..

طيب مهو لما درسنا ال sides effects ل ال Levodpba(يلي هو يعطينا دوبامين) ،، حكينا
إنه يغفل إنخفاض بضغط الدم.. كيف هسه ارتفاع كمية الدوبامين عملت إرتفاع؟.
طبعاً ارتفاع او إنخفاض، حيكون بالإعتماد على كمية الدوبامين.
إذا كانت كبيرة، حيكون إرتفاع، والعكس صحيح.

2. Dopamine Receptor agonists

- This group of anti-Parkinson compounds includes:

  - **Bromocriptine** and **pergolide**, are ergot derivative (rarely used).
  - **Ropinirole, pramipexole**, a newer, non-ergot drugs.
  - **Rotigotine** delivered daily through a skin patch, is approved for treatment of early Parkinson's disease.



هاد الدواء الثاني، زي كإنه دوبامين، بروح يعمل تحفيز ل مستقبلات الدوبامين.
_ال **Bromocriptine and pergolide:**
هدول مستخلصين من ال **ergot** (من أنواع الفطريات)، ونادر ما يستخدموهم.

_ال **Ropinirole, pramipexole:** هدول أجدد، وغير مستخلصين من الفطريات.

_ ال **Rotigotine:** يُستخدم ك لصقه ع الجلد، وفي الحالات المُبكرة للمرض.

2. Dopamine Receptor agonists

- These agents have durations of action longer than that of levodopa and, thus, have been effective in patients exhibiting fluctuations in their response to levodopa.

- However, these drugs are ineffective in patients who have shown no therapeutic response to levodopa.

- **Apomorphine** is a potent dopamine receptor agonist, apomorphine injected **subcutaneously** may provide rapid (within 10 min) but temporary relief (1–2 h) of "off-periods" of akinesia in patients on optimized dopaminergic therapy.

_ال duration of action ل هدول ال agonist، أطول من ال duration ل ال Levodpba. علشان هيك هدول ال agonist، فعالين بالمرضى يلي عندهم تذبذب بالإستجابة(fluctuation in response) ل ال Levodpba.

_هدول ال agonist، غير فعالين للمرضى يلي ما استجابوا ل ال Levodpba

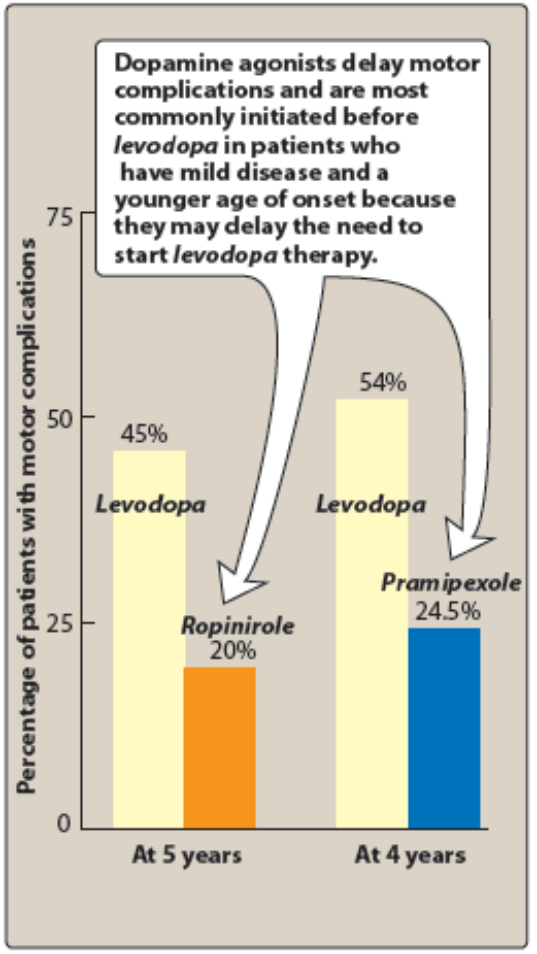
_ال Apomorphine:
1.من أقوى ال agonist.
2.يُعطى subcutaneously.
3.مفعوله سريع، ومؤقت بتخفيف ظاهرة ال off_periods(عدم القدره على الحركة، akinesia)، بالمرضى يلي يوخذوا dopaminergic therapy (خصوصًا ال Levodpba).

2. Dopamine Receptor agonists

Pharmacologic Effects:

- Dopamine agonists may delay the need to use levodopa therapy in early Parkinson disease and may decrease the dose of levodopa in advanced Parkinson disease.

- Apomorphine is meant to be used for the acute management of the hypomobility "off" phenomenon.



كيف بتاثر هاي ال agonist؟؟
1.بتأخر الحاجه لاستخدام ال Levodpba، في الحالات المُبكرة للمرض.

2.بخلي الأشخاص يلي عندهم هاد المرض بمراحل متقدمة ، يحتاجوا جرعة أقل من ال Levodpba.
أكيد يعني يوخذوا علاجين لنفس المرض، ف الجرعة يلي بحتاجها من ال Levodpba لحالة، رح تكون أكبر من لما اوخذ معك دواء ثاني لنفس المرض.

_الApomorphine، يُستخدم بحالة عدم القدرة على الحركة يلي بتصير فجأه.

off ظاهرة ال=Loss of mobilit=hypomobility

الحكي يلي ب الرسمه:ال agonist بتأخر مضاعفات الحركة(مثل ال Off_periods).
وتُستخذم بشكل شائع أكثر من ال Levodpba، بالناس يلي لسا المرض خفيف وببدايته.
و بتأخر الحاجة ل العلاج ب ال Levodpba

2. Dopamine Receptor agonists

Adverse Effects:

- **Gastrointestinal Effects**
  - Anorexia and nausea and vomiting may occur when a dopamine agonist is introduced and can be minimized by taking the medication with meals.
- **Cardiovascular Effects**
  - Postural hypotension may occur, particularly at the initiation of therapy.
- **Dyskinesias**
  - Abnormal movements similar to those introduced by levodopa may occur and are reversed by reducing the total dose of dopaminergic drugs being taken.
- **Mental Disturbances**
  - Confusion, hallucinations, delusions, and other psychiatric reactions are potential complications of dopaminergic treatment and are more common and severe with dopamine receptor agonists than with levodopa.
  - various impulse control disorders (such as gambling disorders or compulsive shopping)

Sedation

Hallucinations

Confusion

Nausea

Hypotension

بدنا نحكي عن ال **adverse effects** ل ال **agonist** :

1.على ال GI:

فقدان الشهيه، غثيان، استفراغ.

نقدر نقلل من هاي الأعراض، عن طريق تناول ال **agonist** مع وجبات الأكل.

2.على ال CV:

يحدث **Postural hypotention** (انخفاض ضغط الدم يلي بصير مع تغيير الوضعيه، مثلاً كان نايم و وقف ونزل ضغطه).

تحدث خصوصاً ب بداية العلاج.

3.ال dyskinesia :

حركات غير طبيعية، تشبه يلي بتصير لما نوخذ ال **Levodpba**.

ممكن نقللها عن طريق :نقلل جرعة ال **dopaminergic drugs**(سواء ال **Levodpba** أو ال **agonist**، وهون المقصود ال **agonist**) .

4.اضطرابات عقلية (أكثر وحده بتميز ال **agonist**) :ارتباك، هلوسه، أوهام، ومشاكل نفسية أخرى.

هدول المشاكل، بتكون شائعه وقوية مع ال **agonist** أكثر من ال **Levodpba**.

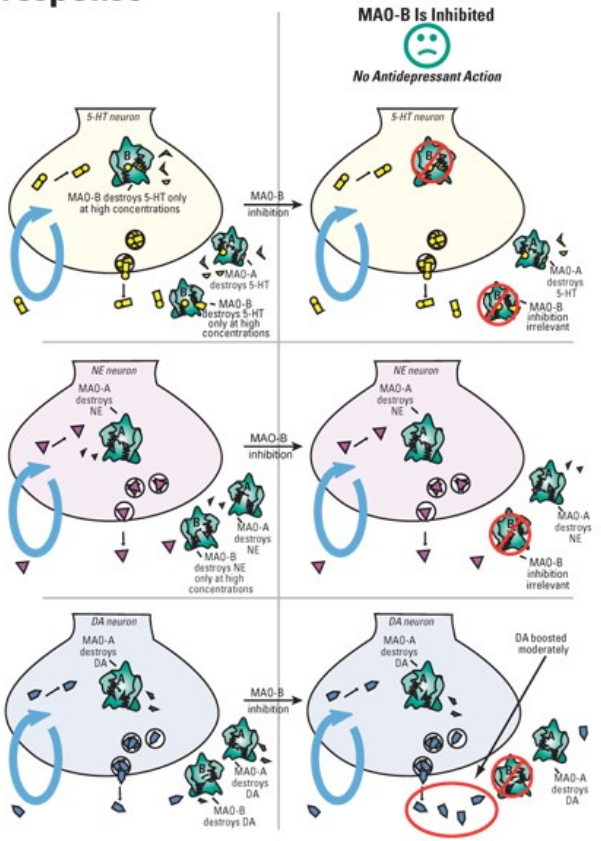
+

اضطرابات التحكم بالأفعال (مثل إنه يصير يلعب قمار وهوا اصلآ مو هيك، والتسوق القهري :يعني يضل يشتري شغلات اصلآ مو محتاجها وما إلها فائدة)

3. MAO-B Inhibitors

- Two types of monoamine oxidase have been distinguished in the nervous system:
  - **Monoamine oxidase A** metabolizes norepinephrine, serotonin, and dopamine.
  - **Monoamine oxidase B** metabolizes dopamine selectively.

FIGURE 2.
Selective MAO-B inhibition cannot produce an effective antidepressant response*



* This is due to the selectivity of MAO-B for DA metabolism (bottom panel) compared with 5-HT metabolism (top panel) and NE metabolism (middle panel), plus the fact that MAO-A continues to metabolize DA when MAO-B is inhibited selectively. Thus, selective inhibition of MAO-B has somewhat limited effects on DA concentrations (red circle, bottom panel), apparently insufficient to exert antidepressant actions but sufficient to boost the actions of DA from levodopa administration in Parkinson's disease.

MAO=monoamine oxidase; 5-HT=serotonin; NE=norepinephrine; DA=dopamine.

Stahl SM, Felker A. *CNS Spectr.* Vol 13, No 10. 2008.

بالبداية بدنا نعرف إنه عنا نوعين من ال MAO :
1.ال**MAO_A**:هاد يعمل **metabolism** ل 3 شغلات (**norepinephrine, sertonin, dopamine**)

2.ال**MAO_B**: بعمل **metabolism** فقط ل الدوبامين. (**dopamine selectively**).
طيب معناها هوا بقلل من الدوبامين، وإحنا مابدنا هاد الاشي يصير، بالعكس بدنا نزيد كميته، عشان هيك نستخدم مثبط ل هاد الانزيم عشان ما يكسّر الدوبامين.

3. MAO-B Inhibitors

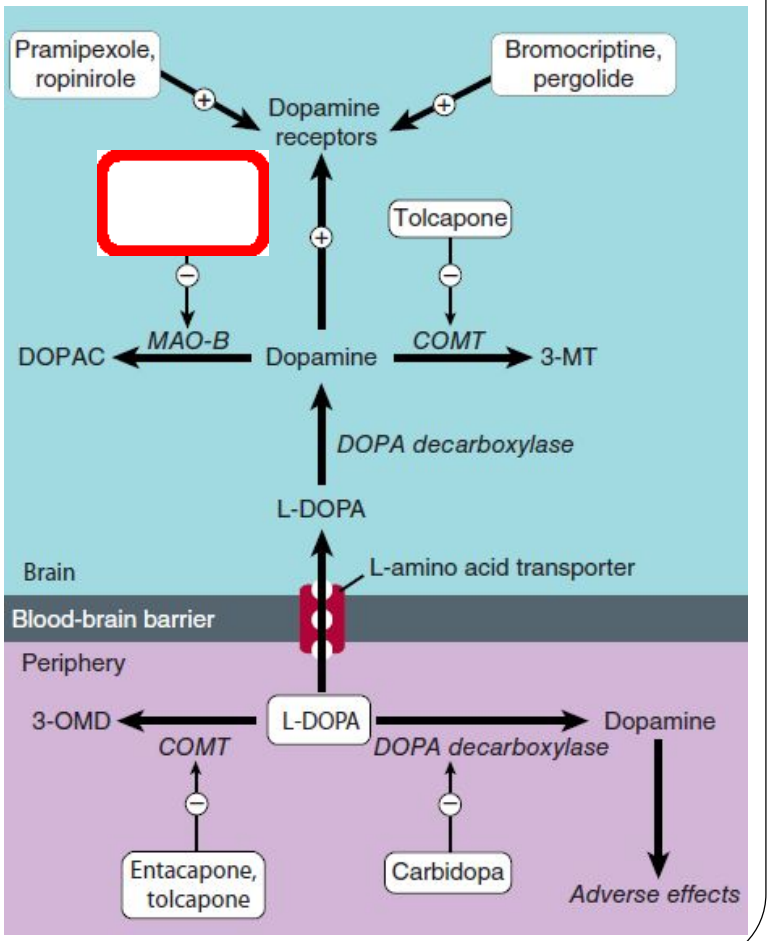
- **Selegiline** and **rasagiline** are selective inhibitors of monoamine oxidase type B, the form of the enzyme that metabolizes dopamine.

Clinical uses:

- Selegiline has minimal efficacy in parkinsonism if given alone but can be used adjunctively with levodopa.
- Rasagiline is more potent and has been used as monotherapy in early symptomatic parkinsonism as well as in combinations with levodopa.

Adverse effects:

- Adverse effects of monoamine oxidase inhibitors include insomnia, mood changes, dyskinesias, gastrointestinal distress, and hypotension.



إحنا هون بدنا ندرس عن ال مثبطات ل MAO_B:
1.ال Selegiline:فعاليته قليله لما نعطيه لحاله، لهيك نعمل combination مع ال Levodpba.

2.ال Rasagline:هاد أقوى، نقدر نستخدمه لحاله في المراحل المبكره من المرض، ونقدر نوخذه مع ال Levodpba.

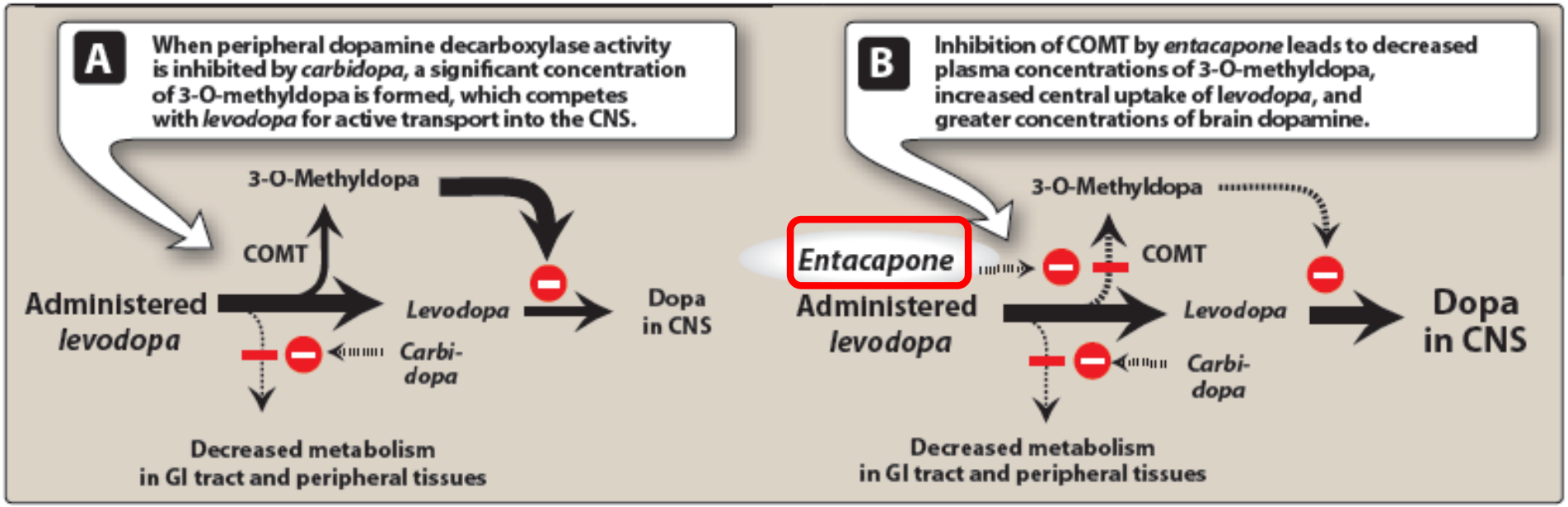
_ال adverse effects :
الأرق، اضطرابات بالمزاج، اضطرابات بالحركة، اضطرابات بال GI، وانخفاض ضغط الدم.

نلاحظ أنه لحد الآن كل ماندرس دواء نلاقي الadverse effects متشابهه كثير كثير.

الSelegiline، احفظوها سلق لين (كأنها بيضه 🙂)
الrasagiline، رزق لين (ربنا رزقها) 🙆‍♀️

4. COMT Inhibitors

- Normally, the methylation of levodopa by catechol-O-methyltransferase (COMT) to 3-O-methyldopa is a minor pathway for levodopa metabolism.
- However, when peripheral dopamine decarboxylase activity is inhibited by carbidopa, a significant concentration of 3-O-methyldopa is formed that competes with levodopa for active transport into the CNS.



هون بدي أشرح شغلات بعدين ابلش بهاي السلايده..
هسه إحنا حكينا إنه بشكل عام الهدف من الأدوية لهاد المرض، هوا إنه احنا نخفف من الأعراض. والآليه إنه نزيد تركيز الدوبامين..
لحد الآن درسنا 3 أدويه وكان هيك هدفها..
الرسمه يلي بالسلايدز قبل هاد، لو ننتبه عليها شوي. نلاقي إنه الادويه يلي درسناها لحد هسه ويلي رح أشرحه هسه، آليتهم زيادة الدوبامين عن طريق تثبيط لانزيمات بتحول الدوبامين سواء بصورة مباشرة أو لأ ل مركبات مش هدفنا، لأنه إحنا بدنا الدوبامين.

لو نطلع على الجزء ال **peripheral**، رح نلاقي إنه عنا شغلتين بدنا نخلص منهم :
1. ال **dopa decarboxylase** (عن طريق **carpidopa**)
2. ال **comt** (عن طريق ال **Entacapone, Tolcapone**)

وهدول اشتغلوا على ال **Levodpba** (يعني بالنهاية اثروا ع الدوبامين)

طيب خلينا نشوف الجزء الموجود بالدماغ :
بدنا نخلص من شغلتين:
1. ال **MAO_B** : عن طريق لين.
2. ال**comt**: هون عن طريق ال **Tolcapone** فقط. بما انه هاد الدواء استخدمناه **Peripheral** وبالدماغ.. فهو أقوى من **Entacapone**.

زي ما شفنا لحد الآن الشغل كله ع الانزيمات.

هاي السلايده بتحكي :
ال**COMT**؛ يمسك مجموعة ميثل، يحطها على ال **LEVODPBA**، ف يتحول ال **LEVODPBA** إلى **OMD _3**(بالعكس).
هاد مش ال **Pathway** الرئيسي ل ال **Levodpba**، ولا يلي بدنا ياه اصلآ.
ف لما ييجي الانزيم (**DOPA decarboxylase**) يلي خاص بتثبيط تحويل ال **Levodpba** ل دوبامين الأطراف..
رح تزيد كمية ال **Levodpba** المتوفره ل الانزيم **COMT** ف ال **LEVODPBA** تتحول ل **OMD_3** وهاد هوا يلي رح ينافس ال **LEVODPBA** من ناحية مين بده يركب الناقل ويدخل الدماغ.

4. COMT Inhibitors

- Inhibition of COMT by **entacapone** or **tolcapone** leads to decreased plasma concentrations of 3-O-methyldopa, increased central uptake of levodopa, and greater concentrations of brain dopamine. Both of these agents have been demonstrated to reduce the symptoms of "wearing-off " phenomena seen in patients on levodopa–carbidopa.

- Tolcapone has both central and peripheral effects, whereas the effect of entacapone is peripheral.

- Tolcapone is slightly more potent and has a longer duration of action.
  - Tolcapone is taken in a standard dosage of 100 mg three times daily; some patients require a daily dose of twice that amount. By contrast, entacapone (200 mg) needs to be taken with each dose of levodopa, up to five times daily.

هون بدنا نعرف الأدوية يلي بتوقف عمل الانزيم COMT :
entacapone, tolcapone
هدول الثنين يقللوا من ظاهرة ال OFF، بالأشخاص يلي يوخذوا Levodpba _carbidopa.
1.ال tolcapone:نحفظه كإنه واحد يحكي طول الكابون (يلي يشتروا فيه وهيك).
هوا أقوى لهيك بشتغل ع الدماغ و peripheral.. واله duration of action أطول مقارنة ب entacapone.
2.ال entacapone :احفظوها انت كابون، نستخدمه peripheral فقط.

_بالنسبة لجرعاتهم:
ال tolcapone:
ثلاث مرات باليوم بجرعة (100mg)، بعض المرضى يحتاجوا مضاعفة لهاي الجرعة (200mg)

الentacapone:
Levodpba. مع كل جرعة من ال (200mg)
ف ممكن توصل عدد الجرعات ل 5 باليوم.

4. COMT Inhibitors

Clinical uses:

- COMT inhibitors are used as adjuncts to levodopa-carbidopa, decreasing fluctuations and improving response.
- A formulation combining levodopa, carbidopa, and entacapone is available, simplifying the drug regimen.

Adverse effects:

- Adverse effects related partly to increased levels of levodopa include dyskinesias, gastrointestinal distress, and postural hypotension.
- Levodopa dose reductions may be needed for the first few days of COMT inhibitor use.
- Other side effects include sleep disturbances and orange discoloration of the urine.
- Tolcapone increases liver enzymes and has reports of fatal liver toxicity, necessitating routine monitoring of liver function tests.

الاستخدامات :

1. يقلل التذبذب بالإستجابة (decreasing fluctuation).

2.مساعد ل ال Levodpba_carbedopa.
(لو ننتبه ع صورة الدواء وتركيبه، نلاقيه يتكون من ال, entacapton, Levodpba, carbidopa... كلهم بنفس حبة الدواء). وهاد الاشي سهّل على المريض، بدال ما يوخذ أكثر من دواء، وصار نظام الجرعات سهل بالنسبه اله.

3.يحسن الإستجابة.

_ال adverse effects :

1.يُحسن مستويات ال Levodpba، ونتيجة ل ارتفاعها، رح تسبب :

A. dyskinesia

B. GI_distress

C. postural hypotention

عشان هيك نحتاج إنه نخفف من جرعة ال Levodpba، خصوصًا بالأيام الأولى من استخدام هاي ال مثبطات.

2.اضطرابات بالنوم (sleep disturbances)

3.لون البول بصير برتقالي (orang discoloration of the urine)

4.ال tolcapone، بزيد انزيمات الكبد، مسبباً تسمم بالكبد.

عشان هيك لازم نعمل مراقبه ع انزيمات الكبد، لأنها بتدل اذا حيصير تسمم بحال ارتفعت مستوياتها.

5. Amantadine

- **Amantadine**, an antiviral agent, was by chance found to have antiparkinsonism properties.
- Its mode of action in parkinsonism is unclear, but it may potentiate dopaminergic function by influencing the synthesis, release, or reuptake of dopamine.
- The drug also has muscarinic blocking actions, requiring a decrease in the dosage of the anticholinergic drugs when amantadine is added.

Pharmacologic effects:

- **Amantadine** may improve bradykinesia, rigidity, and tremor but is usually effective for only a few weeks.
- The standard dosage is 100 mg orally two or three times daily.

هوا اصلاً ضد الفيروسات، بس اكتشفوه بالصدفه.ولحد هسه مش واضحه آلية عمله.
لكنه يعمل على تقوية تأثير الدوبامين، عن طريق إنه يأثر على تصنيعه، إفرازه، أو ال **reaptacke** لاله.
بس بدنا نكون عارفين انه إله تأثير مهم :
murcaranic blocking action
(يعمل بلوك ل مستقبلات الاستيل كولين) .

تأثيره:
يُحسن:
1. bradykinesia
2.rigidity
3.tremor
لاكنه فّعال فقط الأسابيع الأولى من استخدامه.

الجرعة:
مرتين أول ثلاث مرات باليوم **100mg orally**.

5. Amantadine

Adverse effects:

- Amantadine has a number of undesirable central nervous system effects, all of which can be reversed by stopping the drug. These include restlessness, agitation, insomnia, confusion, hallucinations. With doses several times higher than recommended, convulsions have occurred.
- **Dermatologic reactions** include livedo reticularis, a diffuse rose-color mottling of the skin, and usually clears within 1 month after the drug is withdrawn.
- **Miscellaneous effects** may include gastrointestinal disturbances, urinary retention, and postural hypotension.
- Amantadine also causes peripheral edema, which responds to diuretics.
- Amantadine should be used with caution in patients with a history of seizures or heart failure.

ال adverse effects :
يعمل عدد من الآثار الغير مرغوبة، ممكن نتخلص أو نقللها، عن طريق التوقف عن الدواء.
طبعاً عليهم هايلايت، بس بدي انبّه إنه :
بحال اخذناه أكثر من 100mg ع 3 مرات، رح يصير عنده convulsions.
_كمان بأثر ع الجلد يعمل (Livedo reticularis)، يعني بقع زهرية ع الجلد..
بتروح هاي البقع بعد شهر من التوقف عن الدواء.
_كمان اله Miscellaneuos effects :

1.اضطرابات ب(Gastrointestinal)

2.احتباس البول (urinary retention) :
لأنه بعمل بلوك ل مستقبلات الاستيل كولين،
وأخذنا ب فارما 1، اي شي بعمل بلوك ل مستقبلات الاستيل كولين، يعمل احتباس بالبول.

3. الpostural hypotention.

4.ال peripheral edema:
الحل اعطيه diuritics.
_لازم نتعامل بحذر (cuation)، مع المرضى يلي عندهم تاريخ مسبق بالإصابة ب
seizuresأو heart failure.

6. Anti-muscarinic Drugs

- A number of centrally-acting antimuscarinics (eg, benztropine, biperiden, orphenadrine) decrease the excitatory actions of cholinergic neurons on cells in the striatum by blocking muscarinic receptors.
- **Pharmacologic effects:**
- These drugs are more effective for tremor and rigidity of parkinsonism but have little effect on bradykinesia. They are used adjunctively in parkinsonism.
- Treatment is started with a low dose of one of the drugs in this category, the dosage gradually being increased until benefit occurs or until adverse effects limit further increments.
- If patients do not respond to one drug, a trial with another member of the drug class is warranted and may be successful.

TABLE 28–1 Some drugs with antimuscarinic properties used in parkinsonism.

Drug	Usual Daily Dose (mg)
Benztropine mesylate	1–6
Biperiden	2–12
Orphenadrine	150–400
Procyclidine	7.5–30
Trihexyphenidyl	6–20

وآخر شي الأدوية يلي تعمل **Blocking** ل مستقبلات الاستيل كولين (**murcaranic receptors**).
طيب ليش؟
حكينا انه مرض الباركنسون، ناتج عن عدم توازن بين الأسيتل كولين، الدوبامين.
ف يا نزيد الدوبامين، أو نقلل الأسيتل كولين.
ولو نرجع لل رسمه يلي بأول الشابتر، رح نلاقي أنه في خليه موجودة ب **nigrostriatal**، تفرز الأسيتل كولين على خليه موجوده ب ال **stratium**، وهاي المسؤوله عن انها تفرز ال **GABA**يلي رح تسبب بهاد المرض.

ف هون رح نوخذ عدد من الأدوية (موجودين بالجدول تحت)، بدهم يعملوا بلوك لهاي العملية يلي شرحتها هسه (بلوك ل الخليه يلي تفرز الأسيتل كولين).

تأثيره :
فعّال بالتخفيف من ال**tremor, rigidity..**
لكن تأثيره خفيف على ال **bradykinesia.**

_نبدأ بجرعات قليلة، بعدين نزيد الجرعة بالتدريج، طبعاً حد الزيادة، لحتى تحدث الفائدة، أول لأكثر حد يتحمله المريض (يتحمل ال **sides effects** من هدول الادويه يلي بالجدول).

_في حال المريض ما استجاب لواحد من هدول الأدوية، ضروري يروح يجرب واحد ثاني من يلي بالجدول، يمكن يكون ناجح.

6. Anti-muscarinic Drugs

Adverse effects:

1.اله تأثير على ال CNS.

- CNS toxicity includes drowsiness, inattention, confusion, delusions, and hallucinations.
- Peripheral adverse effects are typical of atropine-like drugs which include dry mouth (hard candies may be helpful); decreased sweating, resulting in decreased tolerance to heat; urinary retention; constipation and increased intraocular pressure.
- If medication is to be withdrawn, this should be accomplished gradually rather than abruptly to prevent acute exacerbation of parkinsonism.

2.إله تأثير peripheral، يشبه تأثير atropine drugs.

_إذا بدنا نوقف الدواء، لازم بالتدريج، مش فجأه. عشان ما يتفاقم المرض (parkinsonism).

General Comments on drug management of patient with parkinsonism

- When symptomatic treatment becomes necessary, a trial of rasagiline, amantadine, or an antimuscarinic drug (in young patients) may be worthwhile.
- With disease progression, dopaminergic therapy becomes necessary. This can conveniently be initiated with a dopamine agonist, either alone or in combination with low-dose carbidopa-levodopa therapy (25/100 three times daily).
- Alternatively, especially in older patients, a dopamine agonist can be omitted and the patient started immediately on carbidopa-levodopa.
- Most patients ultimately require carbidopa 25 mg, levodopa 250 mg three or four times daily.

لما تبدأ الأعراض تظهر بالمرضى الشباب، نبدأ العلاج ب (Rasagline, amantadine, antimuscaranic).

لكن بس يتفاقم المرض، رح نبلش تعطي dopaminergic therapy، نبدأ ب dopamine agonist, وممكن نعمل combination بينه وبين ال Levodpba _carpidopa.. (بحيث تكون جرعة ال Levodpba وال carpidopa) 100/ 25 على التوالي، ب 3 جرعات يومياً.

لكن بحالة المرضى الكبار بالعمر، رح يبلشوا مباشرة ب ال Levodpba _carpidopa.
ال Levodpba =250
carpidopa=25ال
من 3 ل 4 مرات باليوم.

CASE STUDY

A 64-year-old architect complains of left-hand tremor at rest, which interferes with his writing and drawing. He also notes a stooped posture, a tendency to drag his left leg when walking, and slight unsteadiness on turning. He remains independent in all activities of daily living. Examination reveals hypomimia (flat facies), hypophonia, a rest tremor of the left arm and leg, mild rigidity in all limbs, and impaired rapid alternating movements in the left limbs. Neurologic and general examinations are otherwise normal. What is the likely diagnosis and prognosis? He is started on a dopamine agonist, which he seems to tolerate well, and the dose is gradually built up to the therapeutic range. About a year later, he and his wife return for follow-up. It now becomes apparent that he is spending large sums of money, which he cannot afford, on gambling and refuses to stop, despite his wife's entreaties. To what is his condition due and how should it be managed?

CASE STUDY ANSWER

The relation of the tremor to activity (rest tremor) in this case is characteristic of parkinsonism. Examination reveals the classic findings of Parkinson's disease—rest tremor, rigidity, bradykinesia, and a gait disturbance; an asymmetry of the abnormalities is common in Parkinson's disease. The prognosis is that symptoms will become more generalized with time. Pharmacologic treatment would involve a dopamine agonist (pramipexole or ropinirole) but may not need to be started now unless the patient is disturbed by his symptoms. The patient developed an impulse control disorder (gambling) after starting on an agonist, and this may require dose reduction or discontinuation of the agonist.

Questions??