

➤ PARKINSON HASTALIĞI  
tedavisinde  
DOPAMİN AGONİSTLERİ

# DOPAMİN AGONİSTLERİ

- 1. Erken evrede MONOTERAPİ
- 2. İleri evrelerde KOMBİNASYON  
TX

- Bromokriptin: ergot alkaloid DA
- Güçlü D2 R agonisti, zayıf D1 R antagonistisi.
- $t_{1/2}$ : 4-7 s , doz: 2.5 - 40 mg
- Pergolide: güçlü D2R agonisti, zayıf D1 R agonisti.
- $t_{1/2}$ : 20-27 s

- Promipeksol: non-ergot DA. D2 R ailesine (D2, 3, 4) yüksek affinitesi var.
- t<sub>1/2</sub>: 7-9 s, doz: 0.125 tid. - 1.5 tid.
- Kabergolin: ergot tip DA
- t<sub>1/2</sub>: >65 saat, doz: 0.5 - 3.0 mg

*Table 1 Dopamine agonists: pharmacokinetics and dosing range*

Drug	T <sub>1/2</sub>	Dosage (mg/d)	Clearance
Bromocriptine	6 h	7.5–30	Hepatic
Pergolide	12–27 h	1.5–12	Hepatic
Cabergoline	65+ h	2–5	Hepatic
Pramipexole	8–12 h	1.5–4.5	Renal
Ropinirole	4–6 h	9–24	Hepatic

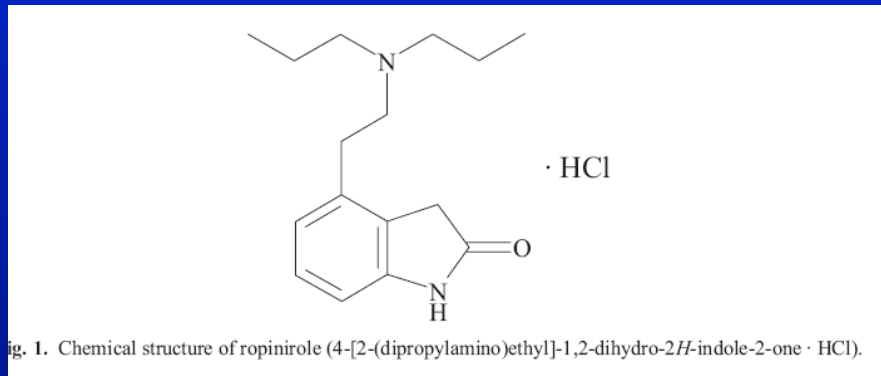
T<sub>1/2</sub> = half-life.

	Typ	D1	D2	D3	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta$	5-HT	HLT (h)	Clearance
Bromocriptine	ergot	-	++	+	+	+	?	+	6	hepatic
Cabergoline	ergot	+	+++	++	+	+	?	+	68	hepatic
$\alpha$ -DHC	ergot	$\pm$	+++	?	+	+	0	+	16	hepatic
Lisuride	ergot	$\pm$	+++	+++	$\pm$	$\pm$	?	$\pm$	2-3	hepatic/renal
Pergolide	ergot	+	+++	+++	$\pm$	++	+	+	16	hepatic/renal
Pramipexole	non-ergot	0	+++	+++	0	+	0	0	8-12	renal
Ropinirole	non-ergot	0	+++	++	0	0	0	0	6-9	renal

$\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  adrenergic receptor subtypes;  $\beta$  adrenergic receptor;  $D1$ ,  $D2$ ,  $D3$  dopamine receptor subtypes; 5-HT serotonergic receptor; HLT plasma half-life; - antagonist; + agonist with low affinity; ++ agonist with medium affinity; +++ agonist with high affinity;  $\pm$  partial agonist; 0 agonist with very low affinity; ? no information available;  $\alpha$ -DHC  $\alpha$ -dihydroergocriptine [adapted from 10]

# ropinirol

- Non-ergoline DA
- Monoterapi ve kombinasyon tx' sinde etkin
- Kimyası: indol derivatı



# ropinirol

- **Farmakokinetik:**
- oral alımdan sonra hızlı emilim
- Tepe plazma kons: 1.5 saat
- Biyoyararlanım: %50-55
- Kişiler arasında farklılık gösteren farmakokinetik
- Ortalama eliminasyon zamanı: 6 (3.4-10.2)saat



# ropinirol

- Plazma seviyesi:
- oldukça lineer bir farmakokinetik
- T max: 1.5 (0.5-6) saat
- T  $\frac{1}{2}$ : 6 saat
- Doz ve plazma seviyesi arasında lineer ilişki..

# ropinirol

- **Metabolizma:**
- İnaktivasyon: karaciğer, ekskresyon: idrar
- **Reseptör affinitesi:**
- oldukça selektif D2 R agonisti
- Önemsiz derecede az D1 R, 5-HT2 ve adrenerjik R affinitesi
- Santral ve periferik Dopamin R'lerine bağlanır.
- Hem presinaptik hem postsinaptik R'lere bağlanır.

## R bağlanma profillerinin karşılaştırılması:

- D3 20X > D2
- Alfa ve beta adrenoR ve çoğu serotonerjik R affinitesi yok
- 5HT1A R ' ünü minör affinite
- Ergot türevi DA daha az selektif:  
Diğer Monoaminerjik R' lere affinitesi daha yüksek

- 5HT<sub>2</sub> R affinitesi **lisuride** ve **kabergolinde** yüksek
- Alfa adreno R bağlanması **pergolid**, **bromokriptin** ve **lisuridde** yüksek
- H<sub>1</sub> histaminik R ... **Lisuride**
- **Ropinirol**..... **Promipeksol**
- ..... **Kabergolin** ve **pergolid**
- ( Millan, 2002)

## Ropinirole is Effective on Motor Function When Used as an Adjunct to Levodopa in Parkinson's Disease: STRONG Study

**TABLE 2.** *Adverse events with an incidence of 5% or more in either treatment group*

	Ropinirole group (n = 121)		Placebo group (n = 122)	
	N	%	N	%
Any adverse event	102	84.3	80	65.6
Nausea	30	24.8	14	11.5
Somnolence	15	12.4	10	8.2
Nasopharyngitis	14	11.6	8	6.6
Dyskinesia	14	11.6	2	1.6
Hallucination	12	9.9	2	1.6
Thirst	10	8.3	3	2.5
Headache	9	7.4	5	4.1
Creatine kinase increase	8	6.6	5	4.1
Vomiting	7	5.8	4	3.3
Dizziness	7	5.8	10	8.2
Stomach discomfort	6	5.0	1	0.8

# A FIVE-YEAR STUDY OF THE INCIDENCE OF DYSKINESIA IN PATIENTS WITH EARLY PARKINSON'S DISEASE WHO WERE TREATED WITH ROPINIROLE OR LEVODOPA

**TABLE 2.** REPORTS OF ADVERSE EVENTS OCCURRING IN 10 PERCENT OR MORE OF EITHER GROUP IN THE INTENTION-TO-TREAT ANALYSIS.

ADVERSE EVENT*	ROPINIROLE (N=179)	LEVODOPA (N=89)
	no. (%)	
Nausea	87 (48.6)	44 (49.4)
Somnolence	49 (27.4)	17 (19.1)
Insomnia	45 (25.1)	21 (23.6)
Aggravated Parkinson's disease	40 (22.3)	18 (20.2)
Dyspepsia	37 (20.7)	15 (16.9)
Dizziness	36 (20.1)	17 (19.1)
Hallucinations	31 (17.3)	5 (5.6)
Vomiting	29 (16.2)	10 (11.2)
Tremor	29 (16.2)	11 (12.4)
Abdominal pain	27 (15.1)	13 (14.6)
Depression	26 (14.5)	20 (22.5)
Headache	25 (14.0)	16 (18.0)
Edema of the legs	25 (14.0)	5 (5.6)
Ataxia	25 (14.0)	8 (9.0)
Anxiety	21 (11.7)	8 (9.0)
Postural hypotension	21 (11.7)	11 (12.4)
Constipation	17 (9.5)	11 (12.4)
Dyskinesia†	16 (8.9)	23 (25.8)
Dystonia	12 (6.7)	11 (12.4)
Increased sweating	11 (6.1)	9 (10.1)

## Long-term studies of dopamine agonists

Jean P. Hubble, MD

**Table 4** Common adverse events in the dopamine agonist vs. levodopa studies

Adverse events	Pramipexole		Ropinirole		Cabergolide		Pergolide	
	DA	L-dopa	DA	L-dopa	DA	L-dopa	DA	L-dopa
Nausea	36.4	36.7	39	32	37.4	32.2	40	20
Somnolence	32.4	17.3	22	12	26.5 <sup>a</sup>	28.4 <sup>a</sup>	3	0
Hallucinations	9.3	3.3	17	6	4.3	4.8	10	5

DA = dopamine agonist.

<sup>a</sup> Includes sleep disorders and insomnia.

<sup>a</sup> Includes sleep disorders and insomnia.

DA = dopamine agonist.

BİR DA' DEN DİĞERİNE  
GEÇMEK:



# Bir DA' den diğesine geçmek:

I. Yan etki

II. Semptomatik etkinliğin yetersizliği

III. Spesifik bir motor veya non-motor  
semptomun tedavisi

- 61 yaşında kadın hasta, öğretmen
- 1.5 yıldır sağ kolda ve bacakta yavaşlama, sağ bacakta geri kalma
- kabergolin başlanarak doz titrasyonu yapılmış (3.0 mg / gün)
- Mitral kapak fibrotik değişiklik...
- 1. promipeksol: 2.250-3 mg / gün
- 2. ropinirole: 12 mg - 15 mg/gün

Pergolide	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5
α-DHC	30	60	90	120						
Lisuride	0.5	1	1.5	2						
Cabergoline	0.8	1.5	2.25	3	3.75	4.5	5.25	6		
Pramipexole*	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	
Ropinirole	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
Bromocriptine	5	10	15	20	25	30				

Promipeksol = pergolid

Promipeksol : 4-5 X ropinirole

Kabergolin: 0.75 -1 X promipeksol

- 55 yaşında kadın hasta , 3 yıldır sol başlangıçlı tremor ve bradikinezi
  - Promipeksol 3 X 0.750 mg.
  - Semptom kontrolü yeterli değil. Doz PRX 3X1.0 mg a kadar çıkılıyor.
- 6 ay sonra sol ayakta ödem.....

Ropinirole 12 -15 mg / gün



DA lerini kombine etmek için:

# DA' lerini kombine etmek:

- 1. DA monoterapisinde genç hasta optimum dozda DA1' i kullanıyor. Semptomatik yararlanım azaldı. DA1' i dozu önerilen max dozda, veya doz arttırımı etkinlik değil yan etki ortaya çıkarıyor. **DA2 eklenebilir.**

# DA' lerini kombine etmek:

- 2. DA1 + levodopa kullanan hastada gece problem yaratan motor bulgular.
- Gece dozu, uzun  $t_{1/2}$  li DA2 eklenebilir.

# DA' lerini kombine etmek:

- 3. Levodopa ve DA1 tedavisi altında doz sonu hafif motor yavaşlamalar tarif eden hasta. Tepe doz diskinezileri kısmen kontrol altında.

DA1 dozu arttırıldı: diskineziler arttı.  
Levodopa dozu arttırıldı: diskinetik  
DA2 ( uzun etkili küçük doz ) eklenebilir.



# DA' lerini kombine ederken;

- Bir non-ergo DA ile ergo DA' ni kombine etmek
- Örn: ropinirole + kabergolin veya
- Ropinirole/ promipeksol + pripedil
  
- DA yan etkilerine dikkat!!!

Fabrizio Stocchi  
Laura Vacca  
Alfredo Berardelli  
Marco Onofri  
Mario Manfredi  
Stefano Ruggieri

## Dual dopamine agonist treatment in Parkinson's disease

**Table 2** Comparison between entire group of patients treated with levodopa and ropinirole/pramipexole at

N <sup>o</sup>	DA agonist	Age (years)	Duration of PD (years)	Levodopa (mg/daily)	Drug doses (mg/daily)	CRG (mg/daily)
18	Pramipexole	59.5 ± 7.32	10.6 ± 4.48	479 ± 253	3.61 ± 0.82	45 ± 2.42
17	Ropinirole	60.9 ± 6.07	9.96 ± 2.98	500 ± 1.44	1.678 ± 5.38	40 ± 1.2.4