

Dr. Klivényi Péter, Dr. Jakab Katalin, Prof. Dr. Vécsei László

A Parkinson-kór kezelése

Összefoglalás

A Parkinson-kór oka nem pontosan ismert, ezért a betegség kezelése komplex feladat, amely magában foglalja a farmakoterápiát, a gondozást és a követést is. A jelenleg Magyarországon forgalomban levő, és hozzáférhető gyógyszerek közül deprenyillel és amantadinnal, majd a betegség előrehaladtával dopamin agonistákkal javasolt a kezelést elindítani. Amennyiben a beteg állapota rosszabbodik L-DOPA szubsztitúciós terápia bevezetése indokolt. Sajnos a tartós szubsztitúciós kezelésnek komoly mellékhatásai lehetnek. A mozgás során letapadások, különböző dyskinesziák és legsúlyosabb esetben akinetikus krízis jelentkezhet. A fokozatosan bevezetett, egymásra épülő kombinációk kialakításával (hosszú hatású készítmények alkalmazásával) e szövődmények gyakorisága csökkenthető („slow and low” elv). Az alábbi összefoglalóban ezen terápiás lehetőségeket tekintjük át. Javasoljuk, hogy a kórkép diagnózisának felállítása és a beteg terápiás vezetése ez irányban szakosodott neurológiai centrumokban történjék.

Terápiás lehetőségek

Mivel a Parkinson-kór oka nem ismert, így hatásos oki terápiával sem rendelkezünk. Az ideális gyógyszer a betegség progresszióját megállítaná, a mozgásteljesítményt fenntartaná, a motoros fluktuációkat kiküszöbölné, a tremort, a vegetatív és a pszichés tüneteket megszüntetné. A fenti jellemzőkkel egyetlen egy farmakon sem rendelkezik önmagában, ezért a Parkinson-kór kezelésére gyógyszer-kombinációkat kell használni¹.

Monoamino oxidáz (MAO) enzim gátlása

Az axonterminálisokon felszabadult, majd újrafelvevődött dopamin a monoamino oxidáz-B segítségével

Dr. Klivényi Péter, Dr. Jakab Katalin,
Prof. Dr. Vécsei László
Szegedi Tudományegyetem,
Neurológiai Klinika,
6725 Szeged, Semmelweis utca 6.

bomlik le. Elméleti megfontolások alapján ennek az enzimnek a gátlása emelheti a szinaptikus transzmitter koncentrációt. Az ez idáig ismert legszelektívebb MAO-B bénító molekula a deprenyl, amelynek kifejlesztésében Knoll József professzor vezetésével, magyar kutatóknak volt kiemelt szerepe (Knoll J., Magyar K., Vizi E. S., Ecsery Z.)² Ezzel a farmakonnal végezték az egyik legnagyobb klinikai vizsgálatot a DATATOP (deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism) programot³ Ennek során azt állapították meg, hogy a deprenyillel kezelt betegekben szignifikánsan később vált szükségessé az L-DOPA szubsztitúciós kezelés.

A nemzetközi tapasztalatnak megfelelően a deprenyl adása a Parkinson-kór kezdeti stádiumában javasolt csak monoterápiában^{4,5,7,8,9}. Alkalmazásával az L-DOPA szubsztitúciós bevezetésének ideje kitolható, a fluktuációk ritkábbak és szabadon kombinálható egyéb antiparkinson szerekkel. Mellékhatásként leggyakrabban zavartság, dezorientáció és más pszichés tünetek jelentkezhetnek, amely miatt esti adása nem javasolt¹.

Amantadin

Kontrollált vizsgálatok adatai alapján az amantadin kedvezően befolyásolta a rigort és a hipokinezist,

de kevésbé volt hatásos a tremorra^{10,11}. Javasolt dózisa 100-300 mg 2-3 részre elosztva.

Az elfogadott gyakorlat szerint az amantadin alkalmazása a betegség kezdeti tüneteizény formájában javasolt deprenyillel kombinálva, de későbbiekben is szabadon kombinálható egyéb antiparkinson készítményekkel. Leggyakoribb mellékhatásai a zavartság, hallucinációk, rémálmok, bokaödéma, szájszárazság és látászavarok. Ezek a tünetek főleg idősebb korban és kombinációs kezelés során jelentkeztek. A gyógyszer hirtelen megvonása súlyos pszichés panaszokat okozhat, ezért abbahagyása csak fokozatosan javasolt^{1,4,5}.

Dopamin receptor agonisták

Miután a betegség neurokémiai alapja a dopamin hiány, elvi megfontolások alapján a dopamin receptor agonistáknak terápiás hatásúaknak kell lenniük. Az agonistáknak számos előnyük van a L-DOPA-val szemben. Mivel a farmakonok direkt módon a postszinaptikus receptorokra hatnak nem szükséges metabolikus átalakításuk aktív molekulává és így nem függenek a megmaradt dopaminerg sejtek működésétől¹. Kedvező hatású az is, hogy az agonisták metabolizmusa során nem keletkeznek szabad gyökök, míg a dopamin lebontásakor igen¹. A bromocriptin volt az első ergot típusú agonista, amelyet számos újabb ge-

1. ábra

A dopamin agonisták receptor specificitása Jelenleg Magyarországon a bromocriptin, a pramipexol és a ropinirol van forgalomban.

agonista	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	5-HT _{1,2}	? _{1,2}
bromocriptin	-	++	++	+	+	++	++
cabergoline	0	+++	?	?	?	0	0
lisuride	+	++	?	?	?	0	0
pergolide	+	+++	++++	+	+	++	++
pramipexole	0	++	++++	++	?	0	+
ropinirole	0	++	++++	0	0	0	0

nerációs és eltérő szerkezetű molekula követett (1. ábra).

A jelenlegi dopamin receptor agonisták 2 csoportba sorolhatók: anyarozs-származékokra (ergot származékok) és nem ergot származékok. Ergot típusú agonisták a bromocriptin, lisurid, pergolid, dihidroergocriptin, cabergolin, míg nem ergot típusúak a ropinirol és a pramipexol. Ugyancsak agonista hatású az apomorfín, hányást indukáló és egyéb mellékhatásai miatt dromperidonnal célszerű kombinálni. Az agonisták mellékhatásai hasonlóak az L-DOPA-éhoz, hányinger, hányás, vérnyomás-ingadozás, fáradtság, székrekedés, pszichiátriai tünetek jelentkezhetnek. Az ergot származékok esetén leírtak még pulmonális ill. retroperitoneális fibrózis, Raynaud-szerű tüneteket is. Ezek a panaszok általában csak átmenetiek voltak, és a fokozatosság elvét betartva (lassan és alacsony dózisban) kiküszöbölhetőek.

Klinikai vizsgálatok alapján a dopamin receptor agonisták közül monoterápiában csak ropirinolt, a pergolidot, és a pramipexolt célszerű alkalmazni. Kifejlődött kórképpen szabadon kombinálható egyéb antiparkinson szerekkel. Alkalmazásuk a fokozatosság elvét betartva szinte minden esetben megkísérelhető. Magyarországon jelenleg a bromocriptin, a pramipexol és a ropinirol van forgalomban^{1,4,5,12,13}.

Antikolinerg szerek

Egészséges embereknél a bazális ganglionokban a dopamin és az acetilkolin közel állandó egyensúlyban van. Parkinson-kórban a substantia nigra dopamin tartalmának csökkenése egy relatív acetilkolin túlsúlyt okoz. Így a centrálisan ható antikolinerg szerek (biperiden, procyclidin, trihexyphenidyl, metixen, benztropin) kedvező hatásúak. Az antikolinerg szerek alkalmazása a szubsztitúciós terápia bevezetéséig a betegség szinte egyedüli kezelési lehetősége volt^{14,15}.

Mellékhatásaik sajnos elég gyakoriak és emiatt sokszor alkalmazásukat abba kell hagyni. A legfontosabbak a memóriadeficit, zavartság és hallucinációk, amelyek gyakrabban idős betegeken jelentkeznek, de fiatalokon is előfordulhatnak. Egyéb központi idegrendszeri mellékhatások a szedáció, a dysphoria és az orobuccalis diszkinézia. Va-

lósínúsítható, hogy a hosszú távú antikolinerg kezelés hajlamosít L-DOPA indukált diszkinézisek kialakulására¹.

Perifériás antimuszkarinerg mellékhatások a szájszárazság, látászavar, hányinger, székrekedés, vizeletretenció és a tachycardia. A terápia megkezdése előtt keresni kell a prosztata hipertrófiára és a zárt zúgú glaukómára utaló klinikai jeleket, mely az indikációt módosíthatják.

Az antikolinerg szerek alkalmazása a Parkinson-kór kezelésében főleg a fiatal betegeken, tremor domináns formában ajánlott. A mellékhatások miatt mind a beállításnál, mind az elvonásnál a fokozatosság elvét javasolt betartani^{1,4,5}.

L-DOPA szubsztitúció

A betegség lényege a dopamin hiány a dopaminerg neuronokban, így elvi megfontolások alapján a dopamin pótlása lenne szükséges, azonban a dopamin nem jut át a vér agy gáton. A dopamin szintézis intermedier anyaga az L-DOPA, amely szabadon bejut az idegrendszerbe, és az aminosav dekarboxiláz enzim alakítja dopaminná. Az L-DOPA bevezetése alapvetően megváltoztatta a Parkinson-kór kezelését és a betegek életminőségét. Az eltelt évtizedek elenére (bár vitákkal kövezeve) ez a kezelés mai napig is az „arany standard”¹⁷. Mivel a perifériás vér is tartalmaz dekarboxilázt, ezért a szisztémásan adott L-DOPA jelentős része még a központi idegrendszerbe való bejutás előtt átalakul dopaminná és így súlyos cardiovascularis hatásai lehetnek. Ezért az L-DOPA kezelést mindig kombinációban kell alkalmazni egy perifériás karboxiláz gátlóval (carbidopa, benserazid). Ezáltal a bejuttatott L-DOPA nagy része az idegrendszerben alakul át dopaminná, és így lényegesen enyhébb a perifériás hatása. A szintetizálódott dopamin jelentősen javítja a beteg mozgásteljesítményét, csökkenti a tremorát és egyéb extrapyramidális tüneteit. Az alkalmazásának korai stádiumában kiderült hogy a túladagolásának komoly mellékhatásai lehetnek. Orális bevétel után a plazma és a liquor koncentráció párhuzamosan emelkedik, a beteg mozgása javul. A maximális vérszint mellett (főleg magasabb dózisok esetén) megjelennek az L-DOPA indukált hiperkinézisek, tartósabb szedés esetén pszichés tünetek is,

majd a vérszint csökkenésével a túlmozgások elmúlnak és visszatér a hipokinetikus állapot¹. Vagyis az L-DOPA klinikai hatása nagymértékben függ a koncentrációjától az agyban. Ez az egyik lehetséges oka az L-DOPA indukálta motoros fluktuációknak. Ezért volt jelentős lépés az elhúzódó hatású, lassú felszívódású L-DOPA készítmények előállítására (szintén perifériás dekarboxiláz bénítókkal kombinálva). Ezekkel a korszerű készítményekkel sokkal egyenletesebb vérszint érhető el, csökkenthető az L-DOPA okozta centrális mellékhatások¹. Hasonlóan fontos lépés volt a gyors felszívódású formulák előállítása is, amely a reggeli, vagy más napszakokban jelentkező hipokinézis kezelésében fontos szerepet tölt be. E szubsztitúciós terápia bevezetése óta tart annak vizsgálata, hogy az L-DOPA adása befolyásolja-e a betegség előrehaladását, esetlegesen toxikus hatású-e? Nagy nemzetközi kontrolált vizsgálatok igazolták e kezelés kedvező effektusát a Parkinson-kórban¹⁷. Az is ezekből a vizsgálatokból derült ki, hogy a súlyos, olykor terápia rezisztens indukált hiperkinézisek egyértelműen a szubsztitúció számlájára írhatók.

A klinikai gyakorlatban éppen a motoros komplikációk miatt a szubsztitúciós kezelést mindig más antiparkinson szerekkel kombinálva, a szükséges legkisebb dózisban, hosszú hatású készítményekre építve javasolt alkalmazni¹⁴. Rövid, vagy ultrarövid hatású L-DOPA készítmények főleg a reggel, vagy más napszakokban jelentkező akinéziák esetén javasoltak. Adagolásánál messzeemenően figyelembe kell venni a kórkép történetét,¹ a páciens szociális környezetét, az egész napos mozgásteljesítményét, mellékhatásokat és egyéb betegséget is^{1,4,5}.

Katekol-o-metil transzferáz enzim gátlása (COMT)

A katekol-o-metil transzferáz enzim mind a L-DOPA mind a dopamin lebontásában részt vesz a központi és a perifériás idegrendszerben. Az ezideig ismert COMT inhibitorok (entacapone és a tolcapone) a periférián gátolják az enzimet, bár a tolcapone-nak van centrális hatása is. Farmakokinetikai vizsgálatok igazolták, hogy a COMT inhibitorok eme-

lik az L-DOPA plazma koncentrációját. Vagyis a COMT inhibitorok egyenletesebb és magasabb L-DOPA hozzáférhetőséget biztosítanak, mint az L-DOPA egyedül¹⁶.

A nemzetközi vizsgálatoknak megfelelően ezen gyógyszerek adása motoros komplikációk, fluktuációk jelentkezése esetén javasolt^{1,4,5}. Mivel a COMT inhibitorok növelik az L-DOPA idegrendszeri és plazmaszintjét, dopaminerg mellékhatások jelentkezhetnek (diszkinézis, neuropszichiátriai tünetek), ezért az L-DOPA dózis csökkentése is szükségessé válhat. E szerek farmakokinetikája hasonló a L-DOPA-éhoz, ezért minden L-DOPA dózis mellé COMT gátlót is kell adni. Magyarországon csak az entecapone van forgalomban. A tolcapone használatát több országban, így Magyarországon is a hepatotoxicitása miatt nem engedélyezték.

Összefoglalás

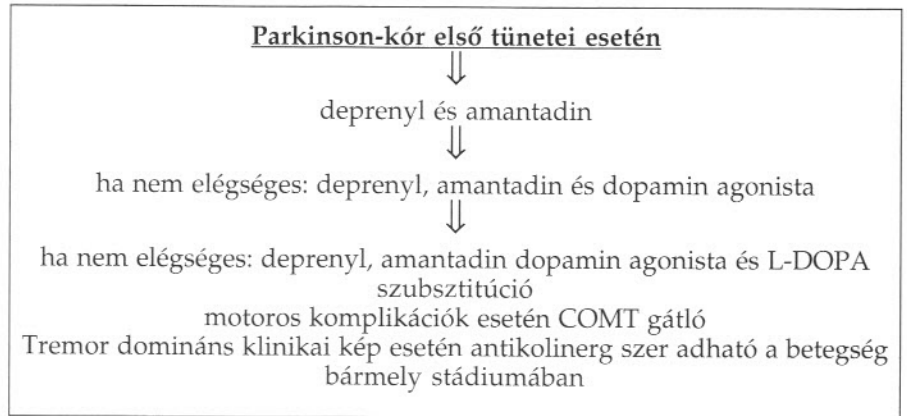
A Parkinson-kór diagnosztikája és terápiája az elmúlt évtized alatt igen jelentősen fejlődött. E kórképekben szenvedő betegek kezelése az ez irányban szakosodott neurológiai centrumokban javasolt. Az alábbi vázlatos ábra az antiparkinson kezelés strukturáját foglalja össze (2. ábra).

Irodalomjegyzék:

1. Klivényi P, Vécsei L: A Parkinson-kór farmakoterápiája: 1999. MOTESZ Magazin 1999; 2:6-12.
2. Magyar K, Vizi ES, Ecsery Z, Knoll J: Comparative pharmacological analysis of the optical isomers of phenyl-isopropyl-methyl-

2. ábra

Az antiparkinson kezelés felépítésének sémája



3. Shoulson I: Deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism (DATATOP). Parkinson Study Group. Acta Neurol Scand 1989; 126:171-175.
4. Klivényi P, Vécsei L: A Parkinson-kór modern terápiája. Gyógyszerészet 1999; 43:709-711.
5. Olanow CW, Koller WC: An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. Neurology 1998, 50(Suppl3). S1-S57.
6. Tártsy M: Selegiline. A Parkinson-kór és kezelése. Szerk.: Takács A, Szirmai I. Budapest, 1998.
7. Málly J: (-)Deprenyl (Jumex) monoterápia Parkinson szindrómában. Lege Artis Medicinae 1991; 1:1328-1333.
8. Csanda E, Tártsy M: Protective effect of selegiline in the early and late phases of Parkinson's disease. Adv Neurol 1993; 60:672-675.
9. Parkes JD, Baxter RC, Curzon G et al: Treatment of Parkinson's disease with amantadine and levodopa. A one-year study. Lancet 1971; 1:1083-1086.
10. Uitti RJ, Rajput AH, Ahlskog JE et al: Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. Neurology 1996; 46:1551-1556.
11. Uitti RJ, Ahlskog JE: Comparative review of dopamine receptor agonist in Parkinson's disease. Drugs 1996; 5:369-388.
12. Csala B: Dopaminagonisták. A Parkinson-kór és kezelése. Szerk.: Takács A, Szirmai I. Budapest, 1998.
13. Koller WC: Pharmacologic treatment of parkinsonian tremor. Arch Neurol 1986; 43:126-127.
14. Takács A: Antikolinerg szerek. A Parkinson-kór és kezelése. Szerk.: Takács A, Szirmai, I. Budapest, 1998.
15. Kurth MC, Adler CH, St Hilaire M et al: Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuation: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Neurology 1997; 48:81-87.
16. Calne DB: Treatment of Parkinson's disease. N. Eng. J. Med. 1993; 329:1021-1027.

Lapozza fel Internetes oldalainkat:

<http://www.medlist.com/HIPPOCRATES> <http://www.medlist.com/DOCTuTOR>
<http://www.medlist.com/Magyar/Orvosok> <http://www.medlist.com/Magyar/Szerzok>
 Spinerette Information Systems USA

Eredményhirdetés

1999 végén megjelentettünk az Interneten 1999/4. számunk szemészeti témaköréhez kapcsolódóan egy kvízzjátékot. Kvízzjátékunkat 329-en látogatták meg. A leggyorsabb teljesen helyes megfejtést Dr. Scheibl Klára kecskeméti háziorvos küldte be, aki így egy színes televíziót nyert rendelőjébe.