

Parkinson-kór az alapellátásban

[Dr. Kovács Norbert, PhD]

Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs

A Parkinson-kór ugyan jellemzően az idősebb korosztály betegsége, azonban egyre gyakrabban találkozhatunk a harmincas-negyvenes éveikben járó betegekkel. A jelenség hátterében feltehetőleg a környezeti ártalmak terjedése állhat, például a növényvédő vegyszerek ivóvízkészletbe való bejutása; azonban a legtöbb beteg esetében a kiváltó okot nem lehet egyértelműen meghatározni. A tünetek hátterében a substantia nigra dopamintermelő sejtjeinek fokozott pusztulása áll, ami a bazális ganglionok neurotranszmitter rendszerének felborulásához vezet.

Parkinson-kór diagnózisának felállítása

Amikor a Parkinson-kór első tünetei megjelennek, a substantia nigra sejtjeinek már 70–80%-a elpusztult és az általuk termelt dopamin szintje jelentősen lecsökkent. Ez a jelenség nemcsak az agyunk bámulatos kompenzációs képességére utal, hanem feltételezi egy több éves-évtizedes preklinikus állapot jelenlétét. Számos vizsgálat próbálja azonosítani a Parkinson-kór preklinikus állapotát a korai, feltételezetten neuroprotektív hatású gyógyszeres kezelés kiaknázása érdekében. Legújabb feltételezések szerint a kockázatkerülő életmód, a szaglás képességének csökkenése és az alvás során megjelentő felkiáltások és nagyobb végtagmozgások (az úgynevezett REM Behavior Disorder) predisponálhatnak a Parkinson-kór évekkel későbbi kialakulására.

Elszomorító, hogy Magyarországon a legtöbb beteg esetében csak évekkel az első parkinsonos tünetek kialakulása után kerül felállításra az idiopátiás Parkinson-kór diagnózisa. A tévhit ellenében nem a nyugalmi tremor az első tünet a betegek döntő többségében, hanem az izommerevség és az ezzel együtt járó fájdalmas izomgörcsök. Gyakran találkozunk olyan Parkinsonos betegekkel, akik évekig a reumatológiára vagy ortopédiára jártak féloldali végtagfájdalmaikkal mielőtt a betegségük diagnosztizálásra került volna. Háziorvosoknak felbecsülhetetlen szerepük van a beteg megfelelő helyre történő beutalásával. Ugyanis ha valaki féloldali végtagfájdalommal jelentkezik és a fájdalom inkább az izmokra (pl. a vádlira, a bicepszre) lokalizálódik mintsem az ízületekre, akkor fel kellene merülnie a Parkinson-kór lehetőségének is. Különösen igaz ez akkor, ha rákérdezve a beteg elmondja, hogy az érintett végtagja ügyetlenebb lett, írása megváltozott, mozgása kissé meglassult és nehezebbé vált.

A betegség diagnózisának felállítása a klinikai tüneteken alapul, mert jelenleg nem ismert olyan laboratóriumi vagy képalkotó vizsgálat (CT, MRI, PET), ami a Parkinson-kórra jellegzetes és megbízható eredményt adna. Ezen vizsgálatok jelentősége inkább a Parkinson-kórhoz hasonló tünetekkel járó egyéb megbetegedések (pl. hydrocephalus, Wilson-kór) kizárásában rejlik.

Parkinson-kór motoros és nem motoros tünetei

A nyugalmi kézremegés csak a betegek kisebb részénél jelenik meg, a legtöbbjüknek a meglassultság, az izommerevség és az izomgörcsök jelentik a legnagyobb problémát. Mivel a dopamin nemcsak a mozgás gyorsaságának szabályzásában játszik szerepet, hanem az öröm megélésében és a hangulat szabályzásában is (mesolimbikus pályák), ezért a Parkinson-kór tünetei igencsak szerteágazóak lehetnek. Depresszív hangulat, örömtelenség érzet, apátia, frusztráltság, bűntudat csak néhány a Parkinson-kórra jellegzetes hangulati élet változásai közül. Gyakori alvászavar miatt megjelenő fáradékonyság és a koncentrációs képesség csökkenése a betegek munkaképességét jelentősen képes korlátozni. Előrehaladott esetekben a kognitív hanyatlás, a vizeleti és székelési problémák megjelenése, az erektilis diszfunkció, a nemi vágy csökkenése, a fokozott nyálfolyás és veritékezés, illetve a testtartási instabilitás (gyakori megbotlások és elesések) szintén nagymértékben ronthatja a beteg életminőségét. Ezen úgynevezett nem-motoros (nem mozgással kapcsolatos) tünetek felismerésében a háziorvosoknak jelentős szerep jut, hiszen a betegek az érzelmi és a nemi élet problémáit könnyebben osztják meg a háziorvosukkal, mint a neurológusukkal.

Parkinson-kórt utánzó egyéb kórképek

A Parkinson-kór diagnózisának felállítása neurológus szakorvosi feladat, mert számos olyan betegség ismeretes, ami képes parkinsonos tüneteket okozni. Parkinson Plusz Szindrómák alatt a parkinsonismussal járó neurodegeneratív megbetegedések összességét értjük. Jelentőségük abban áll, hogy ezen kórképek gyors progressziót mutatnak, levodopa kezelésre csak mérsékelten vagy egyáltalán nem reagálnak és a beteg életkilátásait jelentősen

csökkentik. Ezzel szemben másodlagos parkinsonismust többek között koponya trauma (pl. boksztolás), hydrocephalus, stroke, encephalitis okozhat.

Parkinson-kórban használatos főbb gyógyszerek

MAO-B gátlók

Háziorvosi gyakorlatban leggyakrabban indikált Parkinsonos gyógyszer a selegilin. Gyakran találkozunk olyan idős betegekkel, akiknek kis fokú remegés megjelenésekor a háziorvos kezdte el a kezelést. A selegilin egy irreverzibilis MAO-B enzim-gátló készítmény, aminek aktív metabolitja az amphetamin és a metamphetamin. Nem meglepő tehát, hogy idősebbekben alvászavart, agitáltságot, hallucinációt idézhet elő. További előnytelen tulajdonsága, hogy a számos antidepresszánsal (pl. triciklikus antidepresszánsok, szelektív szerotonin reuptake gátlók, moclobemid) interakcióba léphet szerotonin-szindrómát vagy sajtreakciót váltva ki.

A *rasagilin* egy újabb fejlesztésű MAO-B gátló, ami már a selegilinnél jelentősebb mértékben hat a motoros tünetekre. Klinikai vizsgálatok alapján felmerül, hogy a betegség progresszióját késleltetni képes (neuroprotektív hatású). Mivel lebomlása során nem keletkezik amfetamin-származék, ezért kevésbé okoz agitáltságot, alvászavart.

Antikolinerg gyógyszerek

Magyarországon elérhető metixen, biperidin, procyclidin legfontosabb indikációja a nyugalmi tremor csillapítása. Általában csak elenyésző mértékben képesek a többi motoros tünetet (pl. bradikinéziát, rigort) javítani. Alkalmazását számos kolinerg mellékhatás limitálja: kognitív teljesítményromlás, vizelet- és székletrekedés, látászavar, szájszárazság, zárt-zugú glaucoma, agitáltság vagy zavartság.

NMDA-receptor antagonisták

Amantadin az antivirális hatása mellett mérsékelt fokban képes a Parkinson-kór motoros tüneteit enyhíteni. Általában kombinációként alkalmazzák, főleg a levodopa késő mellékhatásainak megjelenését követően. Zavartságot, irritáltságot, alvászavart, szédülékenységet provokálhat.

Levodopa

Már az 1960-as évek óta rendelkezésünkre áll a Parkinson-kór jelenleg is leghatásosabb, azonban a legtöbb hosszú távú mellékhatást okozó gyógyszere a levodopa. A levodopa a dopamin-termelés előanyaga, melynek az alkalmazásával főleg a mozgással kapcsolatos tüneteket javíthatjuk. Rövidtávú mellékhatásai közül kiemelendő a perifériás dopaminerg tünetek megjelenése (hányinger, hányás,

szimptomás orthostasis, hypotensio), melyek dekarboxiláz gátló (carbidopa, benserazid) alkalmazásával, megfelelő titrálással és szükség esetén átmeneti domperidon adásával kivédhetők. Ezen kívül idősebb betegeknél esetében hallucinációt és agitáltságot is provokálhat.

Több éves alkalmazása során a levodopa hatástartama lerövidül (*wearing off*): Amíg kezdetben 4–5 órán keresztül szinte tünetmentes állapot érhető el, addig később már csak 3, aztán 2 órán keresztül képes a tüneteket javítani. Ez gyakorlatban azt jelenti, hogy a gyógyszerbevitel után egy átmeneti jó mozgásállapot érhető el, azonban a gyógyszer kiürülésével párhuzamosan a rossz mozgásteljesítmény tér vissza (*on-off fluktuáció*). Ráadásul a későbbiekben a gyógyszerhatás alatt akaratlan túlmozgás (*dyskinesia*) is megjelenhet, ami fárasztó jellege miatt szintén megkeseríti a betegek életét. Mivel a jó és a rossz mozgásállapot váltakozása a legtöbb esetben nem előre megjósolható módon jelentkezik, ezért a beteg élete kiszámíthatatlanná válik.

Háziorvosi gyakorlatban kiemelt fontosságú, hogy a neurológus által felírt levodopa készítmények nem egyenértékűek egymással (azaz 250 mg Madopar és 250 mg Sinemet nem feltétlenül rendelkezik azonos hatékonysággal és mellékhatás-profilal), illetve az azonos gyógyszernévvel rendelkező, de eltérő formulájú készítmények farmakokinetikai tulajdonságai jelentősen eltérnek egymástól. Gyakori hiba, hogy a neurológus által javasolt T. Madopar helyett a háziorvos (vagy asszisztense) a beteg számára Madopar vízdékonny tablettát ír fel. Míg a vízdékonny forma negyed óra alatt felszívódik és kb. fél órán keresztül hat, addig a „standard” Madopar felszívódása jóval lassabb, de hatása több órán keresztül érvényesül. Ez a csere azért is különösen súlyos hiba, mert kizárólagosan vízdékonny tablettát alkalmazásával tartósan jó tüneti kontroll általában nem érhető el!

Dopaminagonista

A késői levodopa mellékhatások megjelenésének késleltetése, illetve kezelése szempontjából kulcsfontosságú eszköz a dopaminagonista gyógyszerek alkalmazása. Kezdődő Parkinson-kór esetében monoterápiában, míg az előrehaladott esetekben levodopával kombinálva alkalmazhatók.

A dopaminagonisták a Parkinson-kór tüneteit jelentős mértékben javítják, azonban általában csak több hét alatt titrálhatók fel a megfelelő klinikai hatást elérő dózisig. Ezért nagyon fontos, hogy elmagyarázzuk a betegnek, hogy lényegi javulás csak a fenntartó dózis elérésekor várható.

Ropinirol két típusban érhető el, gyors hatóanyag leadású formában és retard készítményként. A gyors leadású ropinirol naponta legalább 3 alkalommal kell alkalmazni. A hosszú hatású forma új lehetőségeket nyitott az éjszakai mozgásteljesítmény és görcsök kezelésében a 24 órás hatásával. A *pramipexol* jelenleg csak gyors hatóanyag leadású formában érhető el hazánkban, azonban dopa-

minerg hatás mellett bizonyított antidepresszáns hatással is rendelkezik.

Dopaminagonista gyógyszerekre hasonló mellékhatások jellemzők, mint a levodopa tartalmú készítményekre, azzal a különbséggel, hogy sokkal gyakrabban alakul ki a feltitrlási szakban hányinger és hányás. Ezen tünetek azonban átmeneti domperidon használat mellett elkerülhetők. (Fontosnak tartom megjegyezni, hogy metoclopramidot Parkinsonos betegnél sose alkalmazzunk antiemetikumként, mivel képes a motoros tüneteket rontani!)

A betegeket tájékoztatni kell, hogy a feltitrlás során aluszékonyság alakulhat ki, ami negatívan befolyásolhatja a vezetési képességeket. Igen ritkán előfordulhat hirtelen elalvás bármilyen előjel vagy napközbeni álomosság nélkül, ezért fel kell hívni a figyelmüket, hogy saját és mások biztonságát veszélyeztetheti, ha ez gépjárművezetés vagy gépek üzemeltetése közben fordul elő. Ha a beteg napközben álomosságot érez vagy időnként elalszik tevékenykedés közben, nem vezethet járművet és nem végezhet egyéb veszélyes tevékenységet.

Nagy dózisú dopaminagonista használat mellett ritka, de kezelhető mellékhatás lehet a patológiás játékszenvedély, a hypersexualitas és a „punding” (azaz értelmetlen cselekvéssorozatok kényszeres végzése). A háziorvos szerepe ezen állapotok korai észlelése és a beteg szakorvoshoz történő irányítása.

COMT-gátlás

A dopamin lebontás egyik kulcsenzime a COMT, melynek gátlásával a levodopa biohasznosulásának mértéke javítható. Elsősorban a késői levodopa mellékhatások megjelenésekor (wearing off, fluktuáció) használhatók, azonban újabb vizsgálatok a korai alkalmazásának előnyeire is utalnak. Entecapon önálló és levodopával kombinált készítményként is elérhető. A tolcapone alkalmazását a ritkán megjelenő fulmináns májkárosodás megjelenése limitálja. Megemlítendő, hogy COMT-gátlók mellett a vizelet elszíneződik, ami „normális” jelenség és nem igényel további teendőt.

Mély agyi stimuláció

A 20 éves múlta visszatekintő mély agyi stimuláció jelentős áttörést hozott a gyógyszer-rezisztens mozgászavarok kezelésében. A stimuláció a hatását bizonyos kórosan túlműködő magvak funkcionális gátlásával feje ki. Előnye, hogy a stimulációs paraméterek az aktuális állapothoz adaptálásával a beteg saját maga is képessé válhat az optimális életminőség elérésére. A módszer évek óta Magyarországon is elérhető, biztonságos és költséghatékony alternatívát jelentve a gyógyszeresen kellő effektivitással nem kezelhető esszenciális tremor, Parkinson-kór és primer disztónia tüneteinek enyhítésére.

A mély agyi stimuláció főleg olyan esetekben jön szóba, amikor a betegség tünetei jól reagálnak a levodopa kezelésre, de a késői mellékhatások (wearing off, fluktuáció, diszkinézia) a beteg életvitelét negatívan befolyásolja. Ilyen esetben javasolt a beteg beutalása egy műtétet végző Parkinson Centrumba, ahol egy részletes kivizsgálás elvégzése szükséges, hogy a klinikai diagnózist, a betegség súlyosságát, a műtét kontraindikációk fennállását és a várható klinikai hasznot megítélhessük. Multicentrikus, nemzetközi tanulmányok alapján Parkinson-kórban a szubtalamik mag kétoldali stimulációja során nemcsak a betegség bizonyos tünetei (meglassultság, izommerevség, remegés, levodopa mellékhatások) javulnak, hanem az életminőség és a munkaképesség is.

Alvászavar Parkinson-kórban

Az életminőséget befolyásoló egyik legjelentősebb probléma a napközbeni fáradékonyság, aminek a hátterében gyógyszer-mellékhatáson kívül alvászavar is állhat. A Parkinson-kór felborítja a normális alvásszabályozást: Az elalvás nehezebbé válik, a mélyebb alvás stádiumok ideje lerövidül és gyakorivá válik a felébredés is. Ezáltal az alvás pihentető jellege elvész, ami a nappali aluszékonyságban és fáradékonyságban nyilvánul meg. Speciális problémát jelent, amikor az éjszakai alacsony gyógyszer szint miatt fokozódik az izommerevség fájdalmas izomgörcsök megjelenéséhez, illetve felébredéshez is vezetve. Ilyen esetben a hosszú hatású (retard) dopaminagonisták alkalmazhatók, ezáltal javul az éjszakai mozgásteljesítmény, illetve minimalizálható az izomgörcsök kialakulása is.

Teendők akinetikus krízis esetén, a neuroleptikus malignus szindróma

Az *akinetikus krízis* egy súlyos, potenciálisan életveszélyes állapot, ezért intézeti kezelést igényel. Leggyakrabban a nem megfelelő gyógyszeresedés, illetve a gyógyszeres kezelés hirtelen abbahagyása okozza. Típusos példa, hogy a beteg egyéb problémák (pl. hányinger, hányás, gastroenteritis) miatt nem tudja szedni a Parkinsonos gyógyszereit és 1-2 nappal később mozgásképtelen állapotba kerül. Bizonyos esetekben kivédhető a probléma, ha átmenetileg vízdékonny levodopa készítményt is adunk a betegnél, ami nagyon hamar képes felszívódni.

A dopaminerg gyógyszerelés hirtelen elhagyása akinetikus krízis mellett egy másik potenciális életveszélyes szövődést is okozhat, a *neuroleptikus malignus szindrómát*. Súlyos fokú izom rigiditás, rhabdomyolysis, hyperthermia és fluktuáló tudatzavar jellemzi a képet, amit emelkedett CK, GOT, GPT, LDH és veseelégtelenség is kísérhet. Gyanú esetén is azonnali (neuro)intenzív ellátás szükséges a tünetek kezelése és a mortalitás csökkentése érdekében.

Teendők agitáció, hallucináció megjelenésekor

Az idős kor, a kognitív hanyatlás megjelenése és a hosszú betegség tartam predisponálhat agitáltságot, zavartságot, illetve hallucináció megjelenésére is. A betegek és hozzátartozójuk általában először a háziorvost keresik fel ezen panaszukkal, akinek el kell döntenie, hogy a súlyosságtól függően intézményi vagy ambuláns kezelést alkalmaz-e.

Enyhébb esetben megkísérélhető a gyógyszeres kezelés ambuláns revíziója, ugyanis a különböző gyógyszer-csoportok eltérő mértékben képesek zavartságot, agitáltságot és téveszméket indukálni. Első sorban azon gyógyszereket kell elhagyni vagy lecsökkenteni, melyek a mozgásteljesítményre kisebb mértékben hatnak viszont gyakran okoznak pszichiátriai mellékhatást. Az esetek döntő többségében az *antikolinerg* gyógyszerek (metixen, biperiden, procyclidin), a *selegilin* és az *amantadin* (Viregyt-K, PK-Merz) elhagyása elegendő lehet a tünetek megszüntetésére és a tremort leszámítva a betegek mozgásteljesítménye sem romlik lényegesen. Amennyiben a fenti gyógyszerek elhagyása sem szünteti meg a pszichotikus állapotot, még enyhe esetekben is javasolt neurológiai szakvizsgálata, mert a dopaminagonista és levodopa kezelés módosítása a mozgásteljesítményt jelentősen befolyásolhatja. Amennyiben a Parkinson-ellenes gyógyszerelés racionalizálása sem szünteti meg a pszichotikus tüneteket, szükségessé válhat benzodiazepin, illetve tartós antipszichotikus kezelés alkalmazása is. Mivel a legtöbb típusos és néhány atípusos antipszichotikumról ismert, hogy a parkinsonos tüneteket rontja, az alkalmaz-

ható gyógyszerválaszték erősen limitált (pl. quetiapine, clozapine) és szakavatott pszichiáter bevonását kívánja.

Fontosnak tartom kihangsúlyozni, hogy a pszichotikus tünetek megjelenésekor háziorvosi kompetenciaként (gyors megoldásként) csak az antikolinerg gyógyszerek, a selegilin és az amantadin elhagyása vagy dózis csökkentése javasolt. A dopaminagonista vagy levodopa gyógyszerek csökkentése vagy elhagyása akinek állapotához, súlyosabb esetben akár neuroleptikus malignus szindróma megjelenéséhez is vezethet!

Összefoglalás

Az orvostudomány robbanásszerű fejlődésének köszönhetően a Parkinson-kór mára már jól kezelhető betegséggé vált. Megfelelő gyógyszeres és szükség esetén mély agyi stimulációs kezelés mellett a betegek munkaképessége, életminősége sokáig megőrizhető. Azonban nem lehetünk teljesen elégedettek, hiszen további fejlesztések szükségesek, hogy a betegség nemcsak kezelhetővé, hanem gyógyíthatóvá váljon.

Köszönetnyilvánítás

A szerző munkáját a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai ösztöndíja segítette.

E-mail: norbert.kovacs@aok.pte.hu

Tel.: +36 72 535-900, fax: +36 72 535-911

1. táblázat. A Parkinson-kór kezelésére használt, Magyarországon elérhető gyógyszerek

Gyógyszer csoport
Antikolinerg gyógyszerek
Metixen (Tremaril tabl.)
Biperiden (Akineton tabl., retard tabl., inj.)
Procyclidin (Kemadrin tabl.)
MAO-B gátló gyógyszerek
Selegilin (Jumex tabl., Selegilin Merck tabl., Selegilin-Chinoin tabl.)
Rasagilin (Azilect tabl.)
NMDA-receptor antagonisták gyógyszerek
Amantadin (Viregyt-K kapszula, PK-Merz tabl. és infúzió)
Dopaminagonista gyógyszerek
Ropinirol (Requip tabl., Requip Modutab (retard) tabl., Romyl tabl., Ropinirol orion tabl.)
Pramipexol (Mirapexin tabl., Opryme tabl.)
COMT gátló gyógyszerek
Entecapon (Comtan tabl.)
Tolcapon (Tasmar tabl.)
Levodopa és dekarboxiláz gátló kombináció
Levodopa és benserazid (Madopar tabl., Madopar HBS kapszula, Madopar dispersible vízdoldékony tabl.)
Levodopa és carbidopa (Sinemet CR tabl.)
Levodopa, dekarboxiláz gátló és COMT gátló kombináció
Levodopa, carbidopa, entecapon (Stalevo tabl.)