



### III./3.1.1.1. A Parkinson-kór gyógyszeres kezelése

A Parkinson – kór gyógyszeres kezelésének legutóbbi, 2006 – ban (EFNS, AAN, NICE) és 2011-ben összefoglalt (EFNS) irányelveit követjük Magyarországon is.

Az evidenciák nem sugallnak kötelező gyakorlatot, a guideline-ok irányt mutathatnak, de a tapasztalat alapján hatékony szereknek is megvan a helyük. A kezelést végül is a beteg és kezelőorvosa együtt választja meg.

#### **A korszerű gyógyszeres kezelésnek az alábbi két problémát kellene megoldania:**

**I.** A betegség korai stádiumában lassítani a progresszió ütemét (neuroprotektív terápia ill. ún. betegség lefolyást módosító hatás (disease modifying effect), és késleltetni vagy kivédeni a levodopa okozta motoros fluktuáció kialakulását vagy azok kockázatát (pl. dopaminagonistákkal),.

**II.** A már kialakult motoros fluktuáció enyhítése/megszüntetése (COMT gátlókkal), valamint a késői stádium nem dopamin hiánnyal magyarázható tüneteinek (pl. freezing, tartási instabilitás, dementia) a javítása. (A motoros fluktuáció kialakulásáért a levodopa pulsatív hatását, a dopamin tárolás megváltozását ill. a dopamin receptorok érzékenységének a változását teszik felelőssé.)

**III.** A nem – motoros és késői motoros/nem-motoros tünetek kezelése.

A gyógyszeres kezelésben a dopaminagonisták és a COMT gátlók jelentősége növekedett az elmúlt években. A betegség progresszióját lassító vagy a betegség lefolyását módosító (disease modifying effect) terápia (az ún. második generációs MAO-B gátló razagilin) nagy fordulatot hozott. Adása a diagnózis felállításától indokolt.

A **levodopa** bevezetése óta a leghatékonyabb szer („gold standard”). Csökkentette a funkciózavart, tartós munkaképességet biztosított, javította a betegek életkilátását és életminőségét, csökkentette a betegség mortalitását. Több, mint harminc éven át bizonyított hatékonysága – evidence based medicine /EBM/ vizsgálatok nélkül is - nyilvánvaló és elfogadott, a levodopa hatékonyságát nem kellett klinikai vizsgálatokkal igazolni. Kiderült, hogy a levodopa csak akkor toxikus, ha gliasejtek nincsenek jelen, azonban astrocyták jelenlétében nem. In vivo bizonyíték a levodopa toxicitása ellen, hogy a krónikus kezelés alatt nem csökken a dopamin neuronok száma a substantia nigrában.

A levodopa nem idézi elő a substantia nigra sejtjeinek a pusztulását: levodopával kezelt és kezeletlen esetekben nem találtak különbséget a substantia nigra sejtjei között. Egészséges egyéneknek adva levodopát nem észlelhető a substantia nigra sejtjeiben degeneratív károsodás.

A levodopa kezelés korlátját a krónikus alkalmazás során kialakuló diszkinéziák és motoros fluktuáció jelenti. További hátrány, hogy nem javítja az ún. késői motoros tüneteket (freezing, tartási instabilitás, esések), nem akadályozza meg a betegség progresszióját, és psychosist okozhat.

Ezért van helye minden levodopa késleltető ill. spóroló (levodopa dózist csökkentő) stratégiának.

Az ELLDOPA vizsgálat a levodopa dózisfüggő protektív hatására enged következtetni.

#### **A levodopa kezelés megkezdése egyedi, a funkciózavar mértékétől függ.**

A funkciózavart befolyásolja, hogy a tünetek a dominans vagy subdominans kézen jelentkeznek – e először, a beteg munkaképes életkorban van -e vagy sem, munkaképességét hogyan befolyásolják a betegség tünetei.

A korszerű kezelés a módosított levodopa terápiát jelenti, amivel a tartós levodopa

kezelés fent említett hátrányait próbáljuk meg elkerülni ill. késleltetni.

Dopaminagonisták: a nigrostriális pálya megkerülésével, direkt hatnak a dopamin receptorokon. Az ergotamin származékok (bromocriptin, pergolid, cabergolin) igen hatékony antiparkinson hatással rendelkeznek, de kedvezőtlenek a mellékhatásaik (retroperitoneális fibrosis, erythromelalgia, szívbillenytű fibrosis).

A nem ergotamin származékú vegyületeknek (pramipexol, ropinirol, rotigotin) mellékhatás profilja kedvezőbb, és különböző farmakodinámiás hatásuk (a különböző dopamin receptorokon nem egyforma mértékben hatnak) is előnyös lehet.

A ropinirol versus levodopa kezelést folytatva a betegség korai stádiumában a ropinirol - PET vizsgálattal követve - emberben is mérsékli a betegség progresszióját, valamint csökkenti a levodopa okozta diszkinéziák kialakulásának a kockázatát. Hasonló eredményt mutattak ki pramipexollal kezeltékben beta-CIT SPECT vizsgálattal. Az apomorphin ún. rescue – drug a gyógyszerbevételtől független, ún. random motoros fluktuációk kezelésére . A rotigoin.....

A dopaminagonisták indikációja: monoterápia a betegség korai szakaszában és kombinált terápia (együttadva levodopával és minden más antiparkinson szerrel).

A dopaminagonisták nagy előnye elsősorban a fiatal betegek között figyelhető meg: több évet lehet nyerni, amíg szükség lehet a levodopára. Dózisukat bátran kell emelni, hiszen nem toxikusak, ki kell használni a terápiás ablakot. A betegség későbbi stádiumában s motoros fluktuációban a dopaminagonisták beállításával csökkenteni lehet a napi levodopa mennyiséget.

Új lehetőség a controlled release felszabadulású ropinirol és pramipexol, ami 24 órán át egyenletes plazmaszintet biztosít, így a tartós dopaminerg stimuláció irányában hat.

COMT gátlók: az egyszeri levodopa dózis jobb biológiai hasznosulását, így a folyamatos dopaminerg stimulációt (CDS = continuous dopaminergic stimulation) biztosítják.

A motoros fluktuáció kockázatának a csökkentésében egyre inkább kiemelik a CDS jelentőségét. Ezért tanácsolják például kezdetben a controlled release levodopa készítmények beállítását, bár a motoros fluktuáció késleltetésére nincsenek evidenciák. Motoros fluktuációban (már wearing off-ban is!), a levodopa kezelés kezdetétől ajánlott a COMT gátlók adása. A levodopa kezelés legújabb formája az egy tablettában adott levodopa + perifériás dekarboxiláz gátló + COMT gátló.

Súlyos motoros fluktuációk igen kedvezően befolyásolhatók napi hat – nyolc, kis dózisú levodopa + COMT gátló adásával. A CDS elérését célozza az a törekvés, hogy Parkinson – betegeknek a levodopát + COMT-gátlót kezdetől napi négy alkalommal kell adni.

Ha a levodopát kezdetől COMT-gátlóval adjuk együtt, bátrabban adhatók adjuvánsként a dopaminagonisták is, mert kisebb a diszkinéziák kockázata, mint COMT – gátló nélkül.

MAO-B gátlók (selegilin, rasagilin) a betegség kezdetén monoterápiában és késői kombinációban bármikor és bármivel együttadhatók. A DATATOP vizsgálat alapján a selegilin neuroprotektív hatása sejthető. A kezdetől selegilint szedő betegek szignifikánsan később igényeltek levodopa kezelést a kontroll csoportokkal (tokoferol, placebo) szemben.

A rasagilin második generációs, irreverzibilis, szelektív monoaminoxidáz – B (MAO-B) gátló. Fokozza a dopaminerg aktivitást, így javítja a Parkinson – kór tüneteit. Lebomlása során nem képződnek amfetamin metabolitok, ami előny a selegilinnel szemben. Fő lebomlási termékének, az aminoindannak tulajdonítják a betegség lefolyását megváltoztató, azaz neuroprotektív hatását, aminek szerepe lehet a Parkinson – kór progressziójának a lassításában. Ezt a betegség módosító hatást igazolta az ADAGIO vizsgálat. Ez azt jelenti, hogy a korán megkezdett dopaminerg kezelés rasagilinnel olyan előnyt jelent a betegek számára, amit a késleltetett – a hat hónappal később kezdett – kezelés nem tud behozni (tünetekben, progresszióban).

A razagilin a selegilinhez hasonlóan adható monoterápiában. Hatékonysága monoterápiában tartós, a legújabb közlések szerint akár 6,5 év is lehet!

Kombinált kezelésben levodopával és egyéb antiparkinson szerekkel (pl. dopaminagonista, COMT-gátló) csökkenti a már kialakult motoros fluktuációban a napi „off” időtartamot, növeli az „on” időt, és javítja a betegség tüneteit. Az egyik vizsgálat (LARGO) eredménye szerint motoros fluktuációban a razagilin hatékonysága az entacaponéhoz hasonló.

A napi egyszeri adagolás – bevezető titrálás nélkül – kényelmes alkalmazást ill. beállítást biztosít. Az ADAGIO vizsgálat 2008 nyarán ismertté tett eredményei alapján, bizonyított a napi 1 mg razagilin betegség lefolyását módosító hatása: a korai kezelés előnyeit a késleltetett kezelés nem éri utol. Ennek ismeretében a razagilint a diagnózis felállításától kezdve ajánlott adni.

NMDA antagonisták (amantadin származékok): az egyetlen hatástani csoportot képviselik, amelyik nem a dopamin, hanem a glutamát rendszeren keresztül hat. Több közleményben számoltak be arról, hogy levodopa csökkentés nélkül is mérsékelhetik a diszkinéziákat. Az életveszélyt jelentő akinetikus krízisben amantadin szulfát infúzió a választandó szer. Hatékonyak kezdeti monoterápiában, később a betegség bármelyik stádiumában bármelyik antiparkinson szerrel együzzadható.

Antikolinerg szerek: indikációs területük beszűkült. Tremor domináns esetben javasolják alkalmazásukat elsősorban 65 év alatti, nem demens betegeknek. Kedvezőek gyógyszer – okozta Parkinson - syndromában, valamint egyes dystoniák kezelésében.

Ha a beteg életminősége a korszerű gyógyszeres kezeléssel már nem javítható, műtétet mérlegelhetünk. Elsősorban a mély agyi stimuláció választandó. A műtét előtt meg lehet próbálni vagy meg kell fontolni a duodenális/jejunális levodopa infúziót. Ez a módszer PEG-en keresztül folyamatosan juttatja a gél formájú levodopát a felszívódás helyére pumpa segítségével. A folyamatos plazmaszint és a folyamatos dopamin receptor stimulációval megszünteti a dyskinesziákat és a motoros fluktuációt.

Levodopa kezelés	
Előnyei	Hátrányai
A leghatékonyabb tüneti szer	A betegek többségében kialakult motoros szövődmény (diszkinézia, motoros fluktuáció, pszichiai tünetek)
Parkinson - korban mindig hatékony	Szedatív hatás
Nem toxikus, dózisfüggő neuroprotektív hatás	Nem hat minden tünetre (pl. freezing, tartási instabilitás, autonóm zavarok, demencia) nem állítja meg a betegség progresszióját
COMT – gátló kezelés	
Előnyei	Hátrányai
Megnyit „on”, csökkenti „off”	Dopaminerg mellékhatások, dyskinesziák
Csökkenti motoros fluktuációt	A vizelet sárgás elszíneződése
Jobb életminőség	Hásmenés az esetek 5 – 10% -ában
Folyamatos dopaminerg stimuláció biztosítása	
MAO-B gátló kezelés	
Levodopa spóroló hatás	Csekély tüneti hatás
In vitro neuroprotektív hatás	Neuroprotektív hatása kérdéses emberben
Betegség lefolyását módosító hatás	Az aktív metabolitok (amfetamin, metamfetamin, amfonordin) szerepe

1. táblázat: Levodopa kezelés; COMT-gátló kezelés; MAO-B gátló kezelés.

Dopaminagonista kezelés	
Előnyei	Hátrányai
Antiparkinsonos hatás mono – és kombinált terápiaiban	Hallucináció, psychosis
Csökkenti kockázatot a motoros szövődmények kialakulására	Ergotizmus (erythromalgia, ankle edema)
Metabolizmusuk során nem alakulnak ki toxikus szabad gyökök	Szedatív mellékhatás
Levodopa spóroló hatás	A motoros szövődményeket csak részben tudják kivédeni
Potenciális neuroprotektív hatás	Nem hatnak a betegség minden tüneteire (pl. freezing, tartási instabilitás, autonóm zavarok, demencia)
	Nem állítják meg a betegség progresszióját
Amantadin kezelés	
Előnyei	Hátrányai
Antiparkinsonos hatás	Korlátozott antiparkinsonos hatás
Dyskinesziát csökkentő hatás	Tolerancia kialakulása
Lehetséges neuroprotektív hatás	Kognitív mellékhatások

2. táblázat: Dopaminagonista kezelés; amantadin kezelés.

## Terápiás vázlat

### A diagnózis felállításakor vagy utána fél éven belül (a funkciózavartól függetlenül) neuroprotektív kezelés:

selegilin (2x5 mg naponta) és/vagy

razagilin (1 mg naponta) és/vagy

dopaminagonista (dózisa individuális) és/vagy

amantadin (2x100 mg amantadin hydrochlorid vagy 3x100 mg amantadinsulfat)

### Fukciózavart okozó tünetek esetében tüneti kezelés megkezdése:

dopaminagonisták, levodopa + COMT gátló (dózis individuális)

anticholinerg szerek tremor domináns formában (dózis individuális)

amantadin (2x100 mg amantadin hydrochlorid vagy 3x100 mg amantadinsulfat, utóbbi napi 600 mg-ig emelhető)

**Fokozódó funkciózavar (progresszió) esetén:**

dopaminagonista dózis emelés

levodopa emelés (individuális dózis)

dopaminagonista beállítása (késői kombináció levodopával)

**Motoros fluktuáció és diszkinéziák esetében:**

hosszú hatású és/vagy szolubilis levodopa, a levodopa napi adagjának elosztása többszöri, kisebb adagokra

dopaminagonista beállítása

amantadin beállítása levodopa dózis csökkentése nélkül

COMT gátló beállítása (entacapon esetében maximum napi 2400 mg)

duodenális/jejunális levodopa infúzió

**Műtét : gyógyszeresen nem javítható állapotban a műtétet kell mérlegelni.**

## Irodalom

Parkinson Study group: Management of Parkinson's Disease: An Evidence – Based Review. Mov Disord Vol 17/Suppl 4, 2002

W.H.Oertel, A. Berardelli, B.R.Bloem, U.Bonucelli, D.Burn, G.Deuschl, E. Dietrichs, G. Fabbrini, J.J. Ferreira, A.Friedman, P.Kanovsky, V.Kostic, A.Nieuwboer, P.Odin, W.Poewe, O.Rascol, C.Sampaio, M.Schüpbach, E.Tolosa, C.Trenkwalder. Early (uncomplicated) Parkinson's disease. In: N.E.Gilhus, M.P. Barnes and M. Brainin (szerk), European Handbook of Neurological Management. Volume 1, 2nd edition. Blackwell Publishing Ltd. 2011:217-236.

W.H.Oertel, A. Berardelli, B.R.Bloem, U.Bonucelli, D.Burn, G.Deuschl, E. Dietrichs, G. Fabbrini, J.J. Ferreira, A.Friedman, P.Kanovsky, V.Kostic, A.Nieuwboer, P.Odin, W.Poewe, O.Rascol, C.Sampaio, M.Schüpbach, E.Tolosa, C.Trenkwalder. Late Parkinson's disease. In: N.E.Gilhus, M.P. Barnes and M. Brainin (szerk), European Handbook of Neurological Management: European Handbook of Neurological Management. Volume 1, 2nd edition. Blackwell Publishing Ltd. 2011:237- 266.

Management of Parkinson's Disease: An Evidence – Based Review. The Movement Disorder Society's, September 2004, Vienna

Martin Horstink: Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. 10th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Teaching Course 1.1, Glasgow, 2006. október 18.

Nyholm D, Lewander T, Johansson A et al: Enteral Levodopa/Carbidopa Infusion in Advanced Parkinson Disease: Long-term Exposure. Clin Neuropharmacol Vol 31, No 2, April 2008-09-22

Olanow CW, Rascol O: ADAGIO: a prospective, double-blind, delayed –start study to examine the potential disease-modifying effect of rasagiline in early Parkinson's disease. Mov Dis Society 12th International Congress, 2008 Chicago, IL, USA, poszter