

30 5 1 07

2 VII.

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE SUPPLEMENTUM

XXVII. ÉVFOLYAM
1—80. OLDAL

BUDAPEST, 1974. ÁPRILIS

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

A MAGYAR IDEG- ÉS ELMEORVOSOK TÁRSASÁGA,
A MAGYAR IDEGSEBÉSZEK TÁRSASÁGA
ÉS A MAGYAR ELEKTROENCEPHALOGRAPHIAI TÁRSASÁG KÖZLÖNYE

Főszerkesztő: Környey István

A kéziratokat és leveleket kérjük dr. Juhász Pál, 1083 Budapest, Balassa u. 6. címre küldeni

TARTALOM

<i>Dr. Juhász Pál és dr. Molnár Gyula:</i> A parkinsonismus gyógyszeres kezelése az l-dopa bevezetése óta	3
<i>Dr. Magyar István:</i> A Parkinson-betegség kezelése l-dopával és amantadinnal ...	11
<i>Dr. Molnár Gyula:</i> Az l-dopa helye az összetett antiparkinsonos terapiában	32
<i>Dr. Gaszner Péter:</i> Parkinsonos betegek huzamos ideig tartó Dopaflex (l-dopa) terapiájáról	41
<i>Dr. Tóth Szabolcs:</i> A Dopaflex (l-dopa) és a stereotaktikus műtéti kezelés közvetlen összehasonlítása parkinsonismusban	48
<i>Dr. Boczán Gábor:</i> A magyar amantadin (Viregyt) hatása parkinsonos betegek extrapyramidalis tüneteire	54
<i>Dr. Boczán Gábor, dr. Borus Ferenc, dr. Rózsa László:</i> A Dopaflex és Viregyt hatása operált és nem operált parkinsonos betegek járási és tartási rendellenességeire	64
A parkinsonismus terapiája. (1972. június 29-i Kerekasztal Konferencia összefoglalása)	69

INHALT

<i>P. Juhász und Gy. Molnár:</i> Die Behandlung von Parkinsonismus mit Arzneimiteln seit Einführung des L-Dopa	3
<i>I. Magyar:</i> Die Behandlung der Parkinson-Kranken mit L-Dopa und Amantadin	11
<i>Gy. Molnár:</i> Die Stellung von L-Dopa in der kombinierten Parkinson-Therapie ...	32
<i>P. Gaszner:</i> Über die anhaltende Dopaflex-(L-Dopa)-Therapie bei Parkinson-Kranken	41
<i>Sz. Tóth:</i> Dopaflex-(L-Dopa)-Behandlung und stereotaktische Operationen beim Parkinsonismus	48
<i>G. Boczán:</i> Die Wirkung des Amantadin (Viregyt) auf die extrapyramidalen Symptome Parkinson-Kranker	54
<i>G. Boczán, F. Borus und L. Rózsa:</i> Die Wirkung von Dopaflex und Viregyt auf die Geh- und Haltungsstörungen	64
Therapie von Parkinsonismus (Zusammenfassung des Rundtischgespräches vom 29. 6. 1972)	69

IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

SUPPLEMENTUM

MAGYAR
TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
KÖNYVTÁRA

*A Semmelweis Orvostudományi Egyetem II. sz. Neurológiai és Psychiatriai
Klinikájának (igazgató: dr. Juhász Pál egyetemi tanár) közleménye*

A parkinsonismus gyógyszeres kezelése az l-dopa bevezetése óta

JUHÁSZ PÁL DR. ÉS MOLNÁR GYULA DR.

Napjainkban a parkinsonismus pharmakotherápiája nem mondható szegényesnek, ha a rendelkezésre álló gyógyszerek számát, a gyógyszer-féleségek gazdag skáláját tekintjük. Nem ilyen vigasztaló a kép, ha sok éves klinikai tapasztalatok tükrében elemezzük a parkinsonismus konzeratív kezelését.

Ez a kettősség világossá válik, ha áttekintjük az eddigi gyógyszeres terápiát, s meghatározzuk annak egyes állomásait, figyelembe véve a kórképekről alkotott ismeretanyag fejlődését. Ez a bővülő ismeretanyag jelentős, de nem kevésbé fontos az antiparkinsonos therápia mai szintjének kialakulásában a kísérletes pathophysiológiai és pharmakológiai módszerek ugrásszerű fejlődése.

Száz évvel ezelőtt, amikor még csak alig többet tudtunk a Parkinson-kórról, mint amennyit *Parkinson* leírt 1817-ben a paralysis agintansra vonatkozóan, — *Charcot* és tanítványa *Ordenstein* felismerte a belladonna alkaloidok antiparkinsonos hatását. Abból a jól megfigyelt jelenségből indultak ki, amit ma paraszmpatikus hyperaktivitásnak nevezünk. Ezt a tünetet megkísérelték belladonnával befolyásolni. Azóta lényegében ez volt a therápiás alapállás, a kiindulópontja minden kutatásnak. Az atropin, scopolamin, stramonium jó antiparkinsonos szernek bizonyult, elterjedtsége pusztán empirikus alapon is, széles körű volt. *Feldberg* tanulmánya világított rá először az idegrendszeri acetylcholin-atropin antagonizmus jelentőségére a belladonna alkaloidok therápiás hatásában. Az elméleti alap tisztázása ugrásszerűen maga után vonta az anticholinerg hatású szerek elterjedését.

A szintetikus vegyületek nagy részében a therápiás effektus meghaladta a természetes alkaloidák hatását. Pharmakológiai alaptulajdonságaik hasonlóak és közös jellemvonásuk az erős anticholinergiás character. E szerekkel szerzett klinikai tapasztalatok megerősítették a pharmakológiai vizsgálatok alapján várt perifériás és centrális anticholinergiás hatásokra vonatkozó adatokat. A mellékhatások, toxicus tünetek elemzésében ezeknek az ismereteknek fontos szerepe volt.

A szintetikus anticholinergiás szerek elterjedésével párhuzamosan kerültek bevezetésre a különböző mértékű, antihistamin hatással rendel-

kező vegyületek. Több szintetikus gyógyszer egyesíti az anticholinergiás és antihistamin tulajdonságot. Bevált a belladonna származékok és antihistaminok kombinált alkalmazása.

Tekintsük át röviden az anticholinergiás, antihistamin és kombinált hatású szintetikus gyógyszerek sorát (I. táblázat).

I. táblázat

A parkinsonizmus terápiájában alkalmazott alap-gyógyszerek és adjuvansok

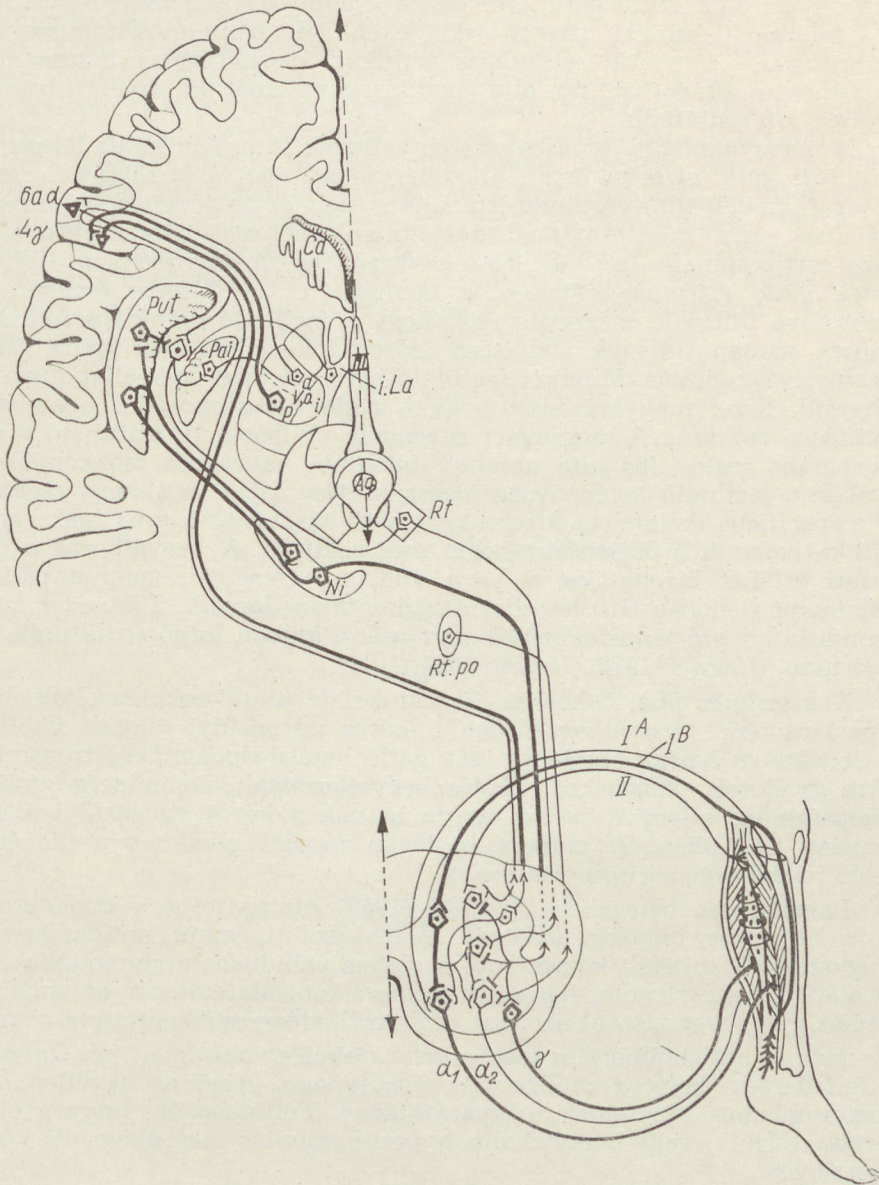
I. Alapgyógyszerek	Dosis/nap
Alkaloidák	
Atropin sulfat	0,3—1,5 mg
Scopolamin	
Szintetikus tropan származékok	
Benzotropin mesylat (Cogentin, Cobrentin)	1—4 mg
Ethylbenzatropin (Ponalide)	1—4 mg
Piperidyl vegyületek	
Trihexyphenidyl (Parkan, Artane)	1—20 mg
Cycrimin (Pagitane), Procyclidin (Kemadrin)	1—20 mg
Phenothiazinok	
Diethazin (Aparkazin), Ethopropazin	50—200 mg
Diparcol, Antipar, Dimezin	50—200 mg
Dexetimid	0,75—1,5 mg
Thioxanthen (Tremaril)	15—45 mg
Dopaminergias hatású szer (l-dopa, Dopaflex)	2—6 g
II. Adjuvans szerek	
Antihistaminok	
Diphenhydramin (Benadryl, Antamin)	25—200 mg
Orphenadrin (Disipal, Mephenamine)	25—200 mg
Amantadin (Viregyt, Symmetrel)	100—300 mg
Alfa-methyl-dopa	0,1—0,5 mg
Iminodibenzylek	0,1—0,5 mg
Imipramin (Tofranil, Melipramin)	30—150 mg
Amitriptylin	30—150 mg
Amphetaminok	
Amphetamin sulfat (Benzaline)	5—15 mg
Dextroamphetamin sulfat (Dexedrine)	5—15 mg
Methamphetamin (Methedrine, Epoxine)	20—30 mg
Monoamin-oxidase gátlók	
Tranlycypamin (Pranate)	30—75 mg
Isocarboxazid (Marplan)	30—75 mg
Nialamid, Nuredal	50—75 mg
Decarboxylase inhibitorok	
N/DL-seryl/-N/2,3,4-trihydroxybenzyl/-hydrazin; Ro 4-4602	25—50 mg
Alfa-methyl-dopahydrazin	

Látjuk, hogy a gyógyszeres kombinációra számtalan lehetőség van, de ugyanakkor számolni kell a legkülönbözőbb gyógyszeres együtthatásokkal, mind a terápiás hatás, mind a mellékhatások helyes értékelésében.

A gyógyszeres és élettani kutatások eredményei érthetőbbé tették az antiparkinsonos szerek hatásmechanizmusát, de még sok a homályos pont. Fel kell tételezni egy centrális hatást, amely az extrapyramidalis reverberáló körök olyan pontján, vagy pontjain érvényesül, amelyek a gyógyszerek várt farmakoterápiás hatásában kiemelhetők mint valószínű támadáspontok.

A parkinsonizmus három cardinalis tünetének megértéséhez, mindhárom tünetre egységes magyarázatához még egyetlen hipotézis sem fogadható el véglegesen, így a klinikai hatásmechanizmus tekintetében

az újabban ismertetett mechanizmusok is még a hypothezisek szintjén mozognak. A Parkinson syndromában észlelt rigid tónusfokozódás magyarázatában az ismert hypothezis viszonylag egységes és elfogadható segítséget jelent a pharmakotherápiás effectusok valószínű magyarázatára (1. ábra, Hassler szerint).



A parkinsonos rigiditás a substantia nigra pars posteriorjának sejt-kiesése miatt következik be. Ugyanezen sejtek funkcionális inaktivációjának (pl. reserpinnel) átmeneti következménye a rigid tónusfokozódás. Ezekben az állapotokban a descendáló nigro-(reticulo-)spinalis rostokon

keresztül a dinamikus gamma-neuronok excitációs állapota csökken és ezáltal az izmokon érvényesülő szervomechanizmus zavart szenved. A gyors mozgások kezdeti fázisukban megakadnak, a Jendrassik műfogás reflex-fokozó hatása elmarad. A dinamikus gamma-controll inactivatiojának következménye az, hogy az izomtenzió agonista-antagonista működésének szervomechanizmusa hiányosan funkcionál. Az efferens nigrális aktivitás hiányossága csökkenti a gátló effectust a 1. tonusos alfa motoneuronokon és 2. a tonusos (feszülési) stretch reflexeken, két szinten. A tonusos alfa motoneuronok a pontin retikuláris aktivitás fokozódásának hatása alatt, gátlásmentes állapotban, ún. alfa rigiditást alakítanak ki, amely független a reflex afferentációtól.

A polysynapticus, tonusos stretch reflexek interneuronális láncát két szinten is gátló effectus éri: 1. distalis szinten ahol a facilitáló cholinergias pallido-reticulo-(vestibulo-)spinalis rostok az interneuronokhoz kapcsolódnak, és 2. még proximálisabb szinten, ahol a 6a alfa areából származó corticospinalis facilitáló rostok végződnek. A nigro-reticulo-spinális rostok gátló effectusa csökken, a facilitáló és inhibitoros tevékenység egyensúlya felborul, mégpedig úgy, hogy a facilitáló domináns marad, a tonusos stretch reflexek aktivitása erősen fokozódik. Ezzel létre jön a parkinsonos rigiditás. Mindkét facilitáló befolyás csak éber állapotban érvényesül. Ezzel magyarázható, hogy a rigid tonusfokozódás alvás alatt jelentősen csökken. A megzavart egyensúly elvileg helyreállítható a corticospinalis rostok (6a alfa areából) facilitáló hatásának csökkentésével, továbbá a facilitáló tevékenység megszüntetése útján úgy, hogy csökkentik a specificus thalamicus afferentatio aktivitását a 6a a area felé, vagy a pallido-thalamikus összeköttetéseket megszakítják. A beavatkozások gyakorlati értékét bizonyítják a V.o.a. thalamus magban, vagy a pallido-thalamikus regioban (H₁) létrehozott stereotaxias laesioik. Több ezer műtét bizonyítja a rigid tonusfokozódás javulását a szóban forgó strukturák laesioja után. (Hassler 1972., Hullay 1967.)

A kísérletes farmakológia és klinikai tapasztalatok igazolták, hogy a parkinsonoid *tonusfokozódásban* a kóros egyensúlyi állapot javítható az excitátoros hatású cholinerg és a gátló hatású dopaminerg transzmitterekre gyakorolt farmakoterapiás beavatkozással; a cholinerg gátló és a dopaminerg effectust javító szerek hatnak a kóros egyensúlyi állapot javulása irányában. A pathophysiologiai modell alkalmas a biokémiai laesio jelentőségének megértésére is.

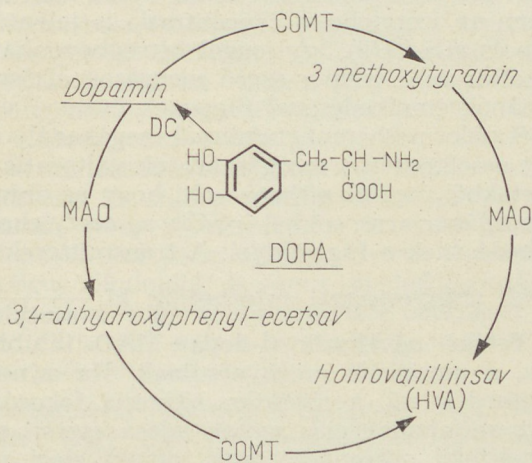
Parkinsonos betegeken Nashold (1959) bizonyította a cholinergias-anticholinergias hatások szerepét. Acetylcholint, majd anticholinergias gyógyszereket injiciált közvetlenül a globus pallidusba a stereotaxias műtét alatt. Az acetylcholin fokozta a *tremort* kontralateralisan, az anticholinergias gyógyszer viszont azonnal, regisztrálhatóan csökkentette a tremort.

Már az anticholinergias mechanizmus elméletének hívei (pl. Duvoisin) is felfedezték, hogy a cholinergias túlsúly nem lehet az egyetlen ok a parkinsonismus tüneteinek magyarázatában. Feltételezték, hogy a cholinergias túlsúly, vagy acetylcholin hypersensitivitás másodlagos és következményes.

Előtérbe került a *dopaminergias mechanizmus elmélete*. A dopamin (3-, 4-dihydroxyphenylethylamin) egyike az emlősökön természetes előfordulású, 3 fontos catecholamin származéknak [az l-dopa-ból (3-,4-dihydroxyphenylalanin) történő synthézist és a lebontást mutatja vázlatosan a 2. ábra].

1957 óta ismert a dopamin specifikus funkciójának koncepciója. Jellegzetes a megoszlása az agyban. A striatumban 100-szor nagyobb koncentrációban fordul elő, mint a noradrenalin. A többi régióban észlelt igen különböző dopamin-noradrenalin megoszlás és „turnover” arány az ellen szól, hogy a dopamin csupán precursor szerepet játszana a transmitter anyag synthézisében. Physiológiai vizsgálatok igazolták a substantia nigra (pars compacta) eredő és finom ágakkal a caudatumban és putamenben szétszórtan végződő neuronrendszert. Egyértelműen bizonyították, hogy ezek a neuronok dopamint tartalmaznak. További bizonyítékokat szolgáltatott ezen neuronok „dopaminergiás” természetére *McLennan* mélyelektrodás vizsgálatokkal, macskán. Feltehető, hogy a dopamin inhibitoros synapticus transmitter a nucleus caudatusban. Amióta *Ehringer* és *Hornykiewicz* (1960), meghalt parkinsonos betegek basalis ganglionjaiban is csökkent dopamint szintet talált az l-dopa antiparkinsonos terapiája új biokémiai alapot nyert. *Birkmayer* és munkatársai (1961), majd *Barbeau* és munkatársai (1962) sikerrel alkalmazták az l-dopát extrapyramidális megbetegedésekben. A chronicus oralis l-dopa kezelés hatásosságáról először *Cotzias* (1967) közölt meggyőző adatokat. Azóta az l-dopa kezelés gyors elterjedésének vagyunk tanúi.

A dopamin metabolizmusa



- = *Monoamino-oxidase,*
- = *Decarboxylase*
- = *Catecholamine-O-methyl transferase*

Számos közlemény — köztük, ebben a kiadásban összegyűjtött munkák is — igazolják, hogy az l-dopa méltán vívott ki előkelő helyet az antiparkinsonos szerek sorában. Elterjedtsége azzal magyarázható, hogy hatásossága felülmúlja az eddig alkalmazott antiparkinsonos gyógyszerekét.

Az l-dopa alkalmazása azonban nem szorította ki az egyéb anti-parkinsonos szerek használatát és a bevált műtéti megoldásokat sem szorította háttérbe (Tóth 1968). Ez érthető, ha figyelembe vesszük, hogy a dopaminergias mechanizmusok hypothezise sem magyarázza meg önmagában sem a parkinsonismus klinikai képét, sem a terápiás hatásmódot.

Az ismert *transzmitterek egyensúlyának hypothezise* már több ismert jelenség pharmacologiai alapjaira mutat rá. A gyógyszeres hatások és mellékhatások értelmezéséhez már nagyobb információhalmaz áll rendelkezésünkre, mint a pathophysiologiai történésekre vonatkozóan. A gyógyszeres parkinsonoid és ennek kísérleti modelljét tanulmányozva közelebb jutunk a kombinált kezelések hatásának és mellékhatásának megértéséhez is. A reserpin depletálja nemcsak a dopamin, hanem a többi catecholamin és az indolamin reserveket is. Electronmicroskopos metszeteken a raktározási helyek sötét kontúrú vesiculumok formájában tűnnek elő, amelyek reserpin adás után kiürülnek (Bak 1967), l-dopa és MAO-inhibitor alkalmazása után pedig újra feltöltődnek, megnagyobbodnak (Kassler és Bak 1966). A reserpin, miközben depletálja a catecholaminokat, acetylcholin concentratio emelkedést eredményez a striatumban. Ebben a jelenségben a dopamin és az acetylcholin reciprok működése nyilvánul meg. Kísérleti állaton rigiditás és tremor-szerű mozgászavar egyaránt kiváltható harmalinnal (Sourkes; Poilier és mts 1966), sőt súlyos akinesis idézhető elő. A három jelenség létrejöttében a serotonin szint emelkedésnek is jelentőséget tulajdonítanak. Harmalin adása után azonban nemcsak a serotonin, hanem az acetylcholin concentratio is jelentősen növekszik a striatumban (Kim és mts 1970). Így joggal kétségbevonható, hogy a kísérleti akinesis, rigiditás és a tremor-szerű mozgások elsősorban a striatum serotonin tartalmának emelkedésével függenek össze. Ha a serotonin tartalom emelkedését chlormethamphetaminnal megakadályozták és a strialis acetylcholin szint emelkedett, a mozgászavarok változatlanul megjelentek. Ezekből a kísérletekből megállapítható volt, hogy az akinesis, rigiditás és a tremor-szerű mozgászavarok sokkal inkább az acetylcholin, mint a serotonin szint emelkedésének a függvényei. A transzmitterek egyensúlyi állapotát a következő arányossággal fejezhetjük ki:

acetylcholin; serotonin
Ha a számláló értéke növekszik (l-dopa+MAO inhibitor), a rigiditás akinesia csökken, a mozgások meggyorsulnak. Ha a nevező értéke (pl. acetylcholin emelkedés) nő, a rigiditas, akinesia fokozódik, a mozgások meglassulnak. Az anticholinergias szerek adása esetén elméletileg létrehozható olyan mértékű arányváltoztatás, amely eléri vagy megközelíti a dopamin szint emelkedéssel létrehozható egyensúly változást (l-dopa adása). Az extrapyramidalis zavarokban nem tisztázott még a gamma-aminovajsav (GABA) szerepe. Azt tudjuk, hogy a substantia nigra, amely kulcsszerepet tölt be az izomtonus és a mozgássebesség szabályozásában, az említett transzmittereken kívül GABA-t is tartalmaz, magas koncentracióban (Fahn és Coté 1969, Okada et al. 1971). A GABA a strionigralis neuronok axon terminalisain kimutatható a substantia nigrában (Kim és mts. 1971). A striatum és nigra közötti összeköttetések teljes megszakítása után a nigra GABA concentratioja mintegy 50%-kal csökken, míg a striatumban változatlan marad. Harmalin emeli a GABA concentratiót mintegy 70%-kal és az amantadin is 25%-os concentratio emelkedést vált ki a substantia nigrában (Bak és mts 1972). Megállapították, hogy a GABA-ban gazdag neuronok gátolják a nigra idegsejtjeit, beleértve a dopaminer-

giás neuronokat, amelyek axon terminalisai a striatumban vannak. A GABA-ban gazdag neuronok kimutatásával kiegészült az a reverberáló kör, mely a striatum és nigra között zárul. A GABA tartalmú strio-nigralis neuronok a nigrostrialis neuronok gátlásával iktatódnak be a reverberalis functionalis körbe.

Ha elfogadjuk, hogy parkinsonismusban a substantia nigra degeneratív elváltozása constans, valószínűleg primaer, ebből érthető bizonyos mértékű dopaminergiás denervatio a striatumban. Ha a striatum neuronjai mind dopaminergiás, mind cholinergiás innervatiót kapnak és hatásuk antagonistikus, akkor az egyik rendszer laesioja elegendő az egész systema egyensúlyának felborulásához. A dopaminergiás rostok érintettségét parkinsonismusban bebizonyították. Másrészt a műtetre került parkinsonos betegek ventricularis liquorában a dopamin lebomlási termékét, a homovanillinsavat alacsony szintűnek találták. Az első vizsgálatok óta bebizonyosodott, hogy az alacsony homovanillinsav concentratio a liquorban nem specificus ugyan, de rendszerint kimutatható parkinsonos betegeknél (Rinné 1971). A nem kezelt parkinsonos betegek autopiásan vizsgált agyszövetében következetesen alacsonynak találták a dopamin, a homovanillinsav concentratioját. Ez az eltérés elsősorban a striatumra vonatkozott. Az l-dopával kezelt betegek autopiás anyagát vizsgálva megállapítható volt, hogy a basalis ganglionok dopamin tartalma alacsony, de néhány esetben megközelíti a kontroll szövetek dopamin tartalmát (Rinné 1973). Kimutatták továbbá, hogy parkinsonismusban nincs változás az agyi cholinesterase aktivitásban. Feltehető tehát, hogy a dopaminergiás effectus selectiv csökkenése jelenti a biokémiai defectust parkinsonismusban. A dopaminergiás gátlás csökkenése mellett a cholinerg rendszer ép marad. Az így létrejövő egyensúly zavarral számos megfigyelés megmagyarázható. Az l-dopa ellensúlyozza a reserpin hatást, mert ez utóbbi csak a raktárokat üríti ki (catecholaminok, indolaminok) és érintetlenül hagyja a cholinerg rendszert. A chlorpromazin és a haloperidol valószínűleg blockolja a dopamin receptor helyeket, ezért nem lehet hatásukat jól ellensúlyozni l-dopával. Az anticholinerg szerek — esetleg az antihistaminok —, syntheticus alkaloidok és egyes phenothiazinok antiparkinsonos hatása pedig abból állna, hogy az ép cholinerg rendszert gátolva egy alacsonyabb szintre „állítanák” azt: a már sérült, vagy bizonyos mértékig blockolt dopaminergiás rendszer szintjére.

Az l-dopa, dopaminná alakulva a striatum receptorain hatva, létrehozza az elégtelen vagy hiányzó physiologiás effectust. Az l-dopával szerzett klinikai tapasztalatok alátámasztják ezt a hypothezist. Tudjuk, hogy a kellő therapiás hatás csak viszonylag magas l-dopa adagokkal érhető el. Ennek egyik oka az, hogy a felszívódott l-dopa gyorsan dopaminná alakul, még mielőtt az l-dopa nagyobb mennyiségben bejutna az agyba. A dopamin ugyanis nem jut át a vér-agyigáton. Magas l-dopa szintet kell elérni a vérben ahhoz, hogy viszonylag nagyobb hányad jusson át a vér-agyigáton az agyszövetbe. A magas l-dopa szint úgy is elérhető, hogy viszonylag kisebb mennyiségű l-dopát adunk olyan szerekkel kombinálva, melyek elősegítik a magasabb l-dopa vérszint kialakulását. Az alpha-methyl-dopa egyidejű adása is ezt a célt szolgálja, óvatosságra int azonban ez utóbbi szer vérnyomást csökkentő hatása. Ígérete-sebbnek látszik az l-dopa kezelés kiegészítése decarboxylase inhibitorral. Ez utóbbi készítmények extracerebralisán gátolják a dopamin képződését l-dopából, így viszonylag rövid idő alatt kisebb l-dopa adaggal magas

l-dopa szint érhető el. Irodalmi adatok szerint ez a kombinált kezelés eredményes, mert a kedvező therapiás effectus gyorsabban elérhető és az általános mellékhatások gyakorisága jelentősen csökkenthető (Mars 1973, Marsden 1973 és mások).

Keveset tudunk az l-dopa+amantadin együttes hatásának klinikopharmacológiájáról. Az amantadint (Viregyt) kipróbáló hazai intézmények munkaközösségei alapos elemzést végeztek a Viregyt antiparkinsonos hatásának felmérésére. A tanulmányok kitérnek az l-dopa+Viregyt együttes alkalmazásának lehetőségeire, amelyeket szűkre szabnak a viszonylag gyakran fellépő mellékhatások.

A pharmacologiai és klinikai tapasztalatokra támaszkodva jelenleg a cholinerg-dopaminerg antagonizmus tényére kell alapoznunk a mindennapi racionalis antiparkinsonos therapiát. Igaz, hogy ezzel a modellel sem magyarázhatók meg a kórfolyamat és a kezelés alatti történések. Nem világos, hogy az anyagcserelánc mely pontjain lehetséges még structurális és biokémiai defectus, milyen enzymekek csökkent vagy hiányzó aktivitása állhat fenn, milyen a biokémiai és structurális laesio dynamikája a hosszsan tartó chronicus betegség lefolyása során. — Amint az antiparkinsonos therapiában szerzett — e kötetben is ismertetett — tapasztalatok is rámutatnak, az l-dopa és az anticholinergiás szerek összetett alkalmazását szorgalmaznunk kell, meg kell határozni és betegenként mérlegelnünk kell a műtéti indicatiokat elsősorban a súlyos tremorok eseteiben. Az l-dopa és legjobb kombinációi is viszonylag nehezen befolyásolják a közepes és súlyos parkinsonos tremorokat. További tapasztalatokat kell szereznünk a gyógyszer-interakciók tanulmányozásában. Fel kell készelnünk az enzym-inhibitorokkal kombinált kezelések helyes értékelésére. Meg kell határozni az optimális kombinációkat az egyes tünetekre nézve a különböző Parkinson-syndroma csoportokban. A hatás-mellékhatás arányainak vizsgálatában messzemenően figyelembe kell venni az individuális betegség-karaktert, a tűrőképesség egyéni változásait. Az a tény, hogy chronicus, esetleg több évtizedes kezelés stratégiájáról van szó, csak aláhúzza ezeket a szempontokat. A betegség prognosisa ezeknek az ismereteknek a birtokában minden bizonnyal javul majd, mert a racionalis therapia eredményei már most arra jogosítana fel minket, hogy a parkinsonismus prognosistát kedvezőbbnek ítéljük, mint az l-dopa therapia és a műtéti kezelések kora előtt volt.

A FELHASZNÁLT MONOGRÁFIÁK:

1. *J. Siegfried (editor):* Parkinson's Disease (Hans Huber Publishers Bern Stuttgart Vienna) Vol. 1: R. Hassler: Physiopathology of rigidity. 20—45. o. 1972. Proceedings of the Fourth International Symposium on Parkinson's Disease, Zurich, 1972.
2. *Hullay J.:* Az extrapyramidalis mozgászavarok stereotaxias sebészete. (Doktori értekezés) Debrecen, 1967.
3. *Tóth Sz.:* A mozgászavarok műtéti kezelése. (A mozgató rendszer élettanának és kórélettanának néhány kérdése.) Kandidátusi értekezés. Budapest, 1968.

П. Юхас, Д. Молнар: Медикаментозное лечение паркинсонизма со времени применения L-допа.

P. Juhász und Gy. Molnár: Die Behandlung von Parkinsonismus mit Arzneimitteln seit Einführung des L-Dopa.

Magyar Néphadsereg Egészségügyi Szolgálatának közleménye

A Parkinson-betegség kezelése l-dopával és amantadinnal*

MAGYAR ISTVÁN DR.

Bevezetés

Kapp és Leichert statisztikai adatai szerint a népesség 1⁰/₀₀-e szenved Parkinson-betegségben. Az NSZK-ban mintegy 150 000 ilyen beteg van és ehhez évente 800 friss megbetegedés társul. Az USA-ban 1,2 millió a Parkinson-betegek száma és az 1966-os adatok szerint ebben az évben 40 000 új megbetegedést regisztráltak, Kapp és Leichert munkájukban részletesen ismertetik a Parkinson-kór és kezelés történetét. A betegséget James Parkinson írta le 1817-ben az „An Essay on the Shaking Palsy” c. munkájában. Oppolczer közölte az első autopsziás vizsgálat eredményét (1861), majd 1895-ben Brissaud hívta fel a figyelmet a subthalamicus területek jelentőségére és írta le az arteriosclerotikus eredetű Parkinson-szindrómát. Lewy 1913-ban a n. nigerben fellelhető, róla elnevezett Lewy-testeket ismertette. C. és O. Vogt alapos histológiai vizsgálatai kimutatták a striatum szerepét a megbetegedésben. A betegség hereditaer alakját Leroux írta le 1880-ban; Leichtenstern a postencephalitis és egyéb infectiosus eredetű Parkinson-szindrómát ismertette 1890-ben. A toxikus okokra visszavezethető kórkép felismerése Edsall és mtsai nevéhez fűződik (1919). Ugyanezen évben Tretiakoff pathológiai vizsgálataiban megerősíti a n. niger döntő szerepét a betegségben.

A Parkinson-betegség therapiás befolyásolása is visszanyúlik a múlt századba. 1867-ben Ordenstein bevezette a belladonna-kezelést. Brown-Sequard báriumkloridot alkalmazott (1874). 1921-ben Avezzu alkalmazta először a belladonna- és scopolamin-kombinációt; Kleemann vezette be az atropin-kezelést (1929), majd később került sor az ephedrin alkalmazására (1937). Az első szintetikus antiparkinsonos szert 1964-ben állították elő. A sebészi kezelés kezdete 1919-re nyúlik vissza (V. Horsley) és 1947-ben történt az első stereotaktikus beavatkozás (Spiegel és Wycis). A stereotaktikus műtétek alkalmával először Nashold végzett objektív vizsgálatokat az acetylcholinnal és anticholinerg készítményekkel. A globus pallidusba injiciálva az acetylcholint, ill. anticholinerg szereket, azt észlelte, hogy az előbbi fokozta a tremor-aktivitást, az utóbbi jelentősen redukálta azt. Az amerikai Duvoisin írta le először, hogy a betegség pathomechanismusában a dopaminnak van nagy jelentősége.

A Parkinson-betegség és a dopamin kapcsolata 1946-tól kezdve tisztázódott. Magát a dopamint 1911-ben C. Funk, 1913-ban T. Torquati és M. Guggenheim izolálták. 1946-ban Euler mutatta ki a katecholaminok jelentős szerepét a központi idegrendszerben; Montague a dopamin jelentőségére hívta fel a figyelmet (1957). Egy évvel később Carlsson, Lindquist, Mag-

* Az EGYT által gyártott l-dopa: DOPAFLEX; az amantadin: VIREGYT néven került forgalomba. A két vegyület klinikai vizsgálatait 12 intézetben történtek és ezek egységes szempontok szerinti feldolgozása képezi a jelen munka alapját.

nusson és Waldeck kimutatták, hogy az agytörzs basalis ganglionjai magas koncentrációban tartalmaznak dopamint; 1959-ben Bertler és Rosengren állatkísérletben a corpus striatumban találtak legmagasabb koncentrációban dopamint. Ilyen előzmények után Ehringer és Hornykiewicz 1960-ban elhalt Parkinson-betegeknél kimutatták, hogy az agytörzs basalis ganglionjaiban jelentősen megfogyatkozott a dopamin. Degkwitz és mtsai l-dopával reserpin-kezelt betegen ún. „Weckeffekt”-et tudott kiváltani. 1961-ben indultak meg az l-dopa klinikai vizsgálatai, mely munka főbb képviselői — és mintegy annak állomásait jelzik — Birkmayer (Bécs), Barbeau (Kanada), Tissot (Svájc), Cotzias (Upton) és még mások.

Stetter és mtsai 1960-ban az A₂ influenzavírus gátlását célzó készítményt állítottak elő: az amantadint. Schwab és mtsai 1969-ben egy parkinsonos nőbetegen az influenza prophylacticumaként adagolt amantadinszedés során a parkinsonos tünetek (rigor, tremor és akinesia) jelentős javulását észlelték és ez az észlelés indította el az amantadin-therapiát a Parkinson-betegségben.

Methodika

1970—1971-ben végeztük el az l-dopa és az amantadin klinikai vizsgálatait. A két készítményt az EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár bocsátotta rendelkezésre. 12 intézet (I. és II. Neurologiai és Psychiatriai Klinika, Budapest; Ideg-Elmeklinika, Debrecen; Ideg-Elmeklinika, Szeged; Orvostovábbképző Intézet Ideggyógyászati Tanszék, Budapest; Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest; István Kórház Idegosztálya, Budapest; János Kórház Idegosztálya, Budapest; Róbert Károly körüti Kórház Idegosztálya, Budapest; MNKK Idegosztály, Budapest, Péterfy Sándor utcai Kórház Idegosztálya, Budapest; Balassagyarmati Kórház, Idegosztály). Az intézetek két csoportban, a kísérleti idő első periódusában az egyik, majd a másodikban a másik készítménnyel végeztek vizsgálatokat és a vizsgálati idő letelte után adtak összefoglaló értékelést a készítményekről. Az eredményeket statisztikai feldolgozásra alkalmas kérdőíven gyűjtöttük és az egyes intézetek vezetői szubjektív véleményt is alkottak. A betegek között Parkinson-betegség és különféle (postencephalitis, infectiosus, arteriosclerotikus, intoxicációs és posttraumás) Parkinson-syndromák szerepeltek. A betegek kora 39—80 év volt; közel azonos eloszlásban férfiak és nők. A vizsgálatok kezdetén megfigyeltük a két szer tiszta hatását, majd később kombinációkat alkalmaztunk, részben a már ismert „klasszikus” antiparkinsonos szerekkel, részben kísérletet tettünk az l-dopa + amantadin kombinált kezeléssel. A továbbiakban elsősorban a két készítmény önálló értékét szeretnénk bemutatni a klinikai és statisztikai adatok tükrében.

I.

Az l-dopa therapiás értékelése

Az utóbbi években a biogen aminok, különösen a dopamin jelentősége egyre inkább tisztázódott az extrapyramidalis mozgászavarok pathológiájában. A hagyományos antiparkinsonos szerek feltehetően az acetylcholin synaptikus neurotransmitter-aktivitásának csökkentésével hatnak. Az elmúlt 10 évben egyre több tapasztalat szól amellett, hogy a dopamin — az adrenalin és noradrenalin praecursora — sajátosan magas koncentrációban van jelen az extrapyramidalis mozgászavarokban jelentős szerepet játszó corpus striatumban és szintén neurotransmitter-aktivitással bír.

Biokémia

A dopamin (3-hidroxitriptamin) biogen amin a noradrenalinval és az adrenalinval együtt a catecholaminok csoportjába tartozik. A peripherián a dopamin a legtöbb tesztben hasonlóan viselkedik, mint az előbb említett két catecholamin. Sympathicomimetikus hatása valamivel kisebb. A dopa-

min a dopából (dioxifenil-alanin) képződik dekarboxilálódás útján. A központi idegrendszerben a dopamin csupán kis százalékban alakul át noradrenalinná, ezzel szemben itt bontódik le. A dopamin lebontásának két fő útja van; legfontosabb metabolitja az emberi vizeletben kimutatható homovanilinsav (HVA), de egyes esetekben, különösen pathológiás állapotokban 4-hidroxid-3-metoxi-feniltejsav (VLA) is megjelenhet az emberi vizeletben. *Ehringer* és *Hornykiewicz* már 1960-ban igazolták, hogy a nucleus caudatus és a putamen dopamin-tartalma Parkinson-kórban elhalt betegekben igen alacsony. Ezek a mások által is megerősített észlelések arra mutattak, hogy extrapyramidalis mozgászavaroknál a substantia nigrában, a pallidumban és a striatumban az acetylcholin mint izgató neurotransmitter szerepel, míg a dopamin ezeken a területeken gátló hatást fejt ki. Ebből adódott az a feltételezés, hogy a parkinsonismus e két transmitter-rendszer felborult egyensúlyára, a cholinergiás aktivitás relatív túlsúlyára és a dopamin-rendszer relatív csökkenésére vezethető vissza. A hagyományos antiparkinsonos szerek hatása központi anticholinergiás tulajdonságukkal magyarázható. Új típusú antiparkinsonos hatást érhetünk el tehát az agyi dopamin-szint emelésével. Ez a teória minden eddigénél alaposabban közelíti meg a parkinsonismus biokémiai alapjait, és alátámasztja azt a tapasztalatot, hogy a cholinergiás és dopamin-rendszer megzavart egyensúlyának helyreállítása kedvezően befolyásolja az extrapyramidalis panaszokat. A therapiás megközelítés egyik módja tehát az, hogy emeljük a striatum dopamin-szintjét. Miután a dopamin nem hatol át a vér-agy gáton, ezért praecursorát, a dopát alkalmazzuk.

Klinikai tapasztalatok

Az első klinikai megfigyelések viszonylag kis mennyiségű l-dopa orális vagy parenteralis alkalmazásához kapcsolódnak. *Degkwitz*, *Birkmayer* és *Hornykiewicz* 25—150 mg l-dopát adtak lassú intravenás injekcióban és a parkinsonos betegek akinesijának jelentős javulását észlelték. A tremor és a rigiditas nem változott. Az ún. dopa-hatás 2 vagy 3 órával az injekció után érte el tetőpontját és kb. 24 óráig tartott. *Barbeau* orálisan adott 200 mg l-dopát és az akinesia csökkenése mellett a rigiditas kiefokú csökkenéséről is beszámolt. A tremor egy esetben rosszabbodott, a többi esetben változatlan maradt. A következő években *Friedhoff* és *mtsai*, *Gerstenbrand* és *mtsai*, *Baumann* és mások hasonló eredményekről számoltak be. A későbbiekben *Birkmayer* és *Hornykiewicz* 200 beteg 3 éves megfigyeléséről számoltak be. Ezek a betegek hetente 2—3 alkalommal intravenás l-dopát kaptak. A betegek 20%-án az akinesia jelentősen csökkent, további 50%-án kisebb funkcionális javulás következett be; 30% nem mutatott semmilyen javulást. Több szerző megismételte a therapiás kísérleteket és kétségbe vonta a viszonylag kis l-dopa-adagok therapiás hatékonyságát (*Rinaldi* és *mtsai*, *Greer* és *Williams*, *Fehling*). *McGeer* és *Zeldowicz* 10 parkinsonos beteg placebo-kontrollos kezeléséről tudósítanak. Napi 1—5 g DL-dopát adtak és a betegek felén kiefokú javulást észleltek. (Több kísérletet végeztek DL-dopával: a racém alak biológiailag kevésbé aktív, de lényegesen olcsóbb.) Elsőnek *Cotzias* és *mtsai* (1967) számoltak be nagyobb adag (4—18 g) DL-dopa tartós alkalmazásáról (16 beteg). 8 betegen igen jelentős javulást észleltek, de a mellékhatások sem voltak elhanyagolhatók (gyomorpanaszok, leukopenia, athe-

tosis). A későbbi vizsgálatok l-dopára vonatkoznak; itt lényegesen kedvezőbb a terápiás hatás és kisebb a mellékhatások veszélye. *Calne* és *mtsai* postencephalitikus parkinsonizmusban szenvedő 40 beteget 6 hétig kezeltek és eredményeiket dupla vak kontrollal ellenőrizték. Az l-dopát napi 1 g-os dosisban kezdték el adagolni és a tűrőképesség határáig növelték az adagot. 20 eset közül 7 jelentősen, 3 mérsékelten javult l-dopa hatására. Leginkább az akinesia javult. Mellékhatásként hányinger, nyugtalanság, orthostaticus hypotensio jelentkezett. *Godwin-Austen* 18 beteget kezelt abulanter l-dopával. 3, ill. 8 g l-dopát adott naponta a parkinsonos betegeknek. 15 betegen szignifikáns javulást észlelt. Leginkább a mozgások ügyelensége csökkent, az akinesia jobban javult mint a rigiditas, a tremor nem változott. A kezelés megszakítása után 3 héttel még jó terápiás eredmények mutatkoztak, de a 7. héten visszaesést tapasztaltak. A leggyakoribb mellékhatás a hányás, hypotensio és akaratlan mozgás volt. A mellékhatások a dosis nagyságától és egyéni toleranciától függtek. *Duvoisin* és *mtsai* (1969) 100 parkinsonos betegnek 18 hónapig adtak l-dopát viszonylag nagy adagokban, per. os. Valamennyi parkinsonos tünet csökkent a kezelés hatására, de a javulás különböző mértékű volt. Több esetben előnyösen kombinálták az l-dopát anticholinergiás szerekkel. Mellékhatások: hányinger, hányás, hypotensio, szívritmus-zavarok, átmeneti leukopenia. *Timberlake* és *mtsai* 40 parkinsonos beteget kezeltek l-dopával. Betegeik 1/4-ének állapota jelentősen javult. Hetente tesztelték a betegeket ergographfal, íráspróbával, a járás megfigyelésével. A tremort Grass-féle accelerometerrel mérték. Legkevésbé a tremor változott. Mellékhatás: orthostaticus hypotensio, nausea, kiefokú szorongás és mozgásnyugtalanság. *Yahr* és *mtsai* (1969) 60 parkinsonos betegen végeztek dupla vak klinikai-pharmacologiai vizsgálatot l-dopával. A betegek különböző súlyosságú tünetekben szenvedtek. Szignifikáns javulást észleltek 49 betegen (81⁰/₀); kiefokú a tremor is javult. További 12 hónapos kezelés nemcsak a javult esetek számát növelte (91⁰/₀), hanem a javulás mértékét is, sőt a korábbi közleményekben nehezen befolyásolhatónak leírt tremor is javult. Általában napi 3—8 g l-dopát adtak. Az optimális napi adagot individuálisan állapították meg. A kúra kezdetén gyakori volt a hányinger, cardialis arrhythmia, hypotensio. A későbbiek során choreo-athetotikus mozgászavar is jelentkezett néhány betegen. A szerzők az l-dopát a jelenleg ismert leghatékonyabb antiparkinsonos szernek tartják. *Mawdsley* (1970) 32 parkinsonos beteg l-dopa-kezeléséről számolt be. 9 jelentősen, 14 mérsékelten javult. 20 beteg jól tolerálta a szert, határozott javulást mutatott és 6 hónapos kezelést kapott. A javulás akkor sem csökkent, amikor a kezdő nagy adagokat a chronikus kezelés során csökkentették. A dosis nagyságától függő mellékhatások (hányinger, hypotensio, szívritmus-zavar, étvágytalanság, feszültségérzés) 25 betegen jelentkeztek. A dosis csökkentésével a mellékhatások mérséklődtek vagy eltűntek. Megállapítják, hogy az l-dopa kedvezően befolyásolja hosszabb időn át a parkinsonos tüneteket, de nem változtatja meg a betegség természetes lefolyását. Hangsúlyozzák az individuális adagok szükségességét.

Újabban kísérletek történtek arra vonatkozóan, hogy az l-dopa hatását decarboxylase-inhibitor egyidejű adagolásával fokozzák. *Tissot* és *mtsai* decarboxylase-gátló egyidejű adásával már 0,5—1 g l-dopa tartós adagolása során is kedvező eredményeket ért el. 20 betege közül 10 igen jól, 8 mérsékelten reagált a kezelésre. A tünetekre gyakorolt hatás sorrendje a következő volt: akinesia, rigiditas, tremor. Mellékhatást alig

észleltek (enyhe hányinger, hypotensio). *Siegfried* és *mtsai* szintén kedvezőnek találták az l-dopa + decarboxylase-inhibitor kombinációt.

Az l-dopa-kezelés kedvező tapasztalatait a Libanonban 1971. szept. 12—16. között megtartott konferencia megerősítette. Ezen a konferencián *Barbeau* és *Tissot* legnagyobb optimizmussal beszéltek az L-dopa eredményeiről. Kihangsúlyozták, hogy decarboxylase-inhibitorral együttesen adva javulnak az eredmények, csökken a mellékhatás, kisebb adagok elegendőek az eredmény eléréséhez. Kiemelték annak jelentőségét, hogy az inhibitor meggyorsítja a vérben a dopa-szint emelkedését és methyldopakiegészítéssel a szint tartósan megmarad. Jelentősnek tartják, hogy az ilyen kombináció csökkenti a psychés zavarok jelentkezését, kevesebb a cardiovascularis probléma és ritkábbak a kóros mozgásjelenségek is. Az ő állításaikkal némileg ellentétes volt *Rondot* beszámolója, aki eseteinek 40,3%-ában elégtelen eredményt ért el a zl-dopával és 9%-ban a kezelést abba kellett hagyni. *Thomé* az L-dopa és B₆-vitamin antagonizmusáról számolt be és kifejtette, hogy több esetben a kezelés során jelentkező hirtelen rosszabbodás hátterében ez az antagonist hatás keresendő. *Boudin*, de a többi résztvevő is beszámolt arról, hogy az l-dopa minden eddigi antiparkinsonos szert felülmúl hatásában; elsősorban a rigort és akinesiót befolyásolja, a tremort kevésbé; javasolják az inhibitorral együtt való alkalmazását. *Rondot* javasolta az inhibitorokon kívül az amantadin vagy anticholinergiaszerek kombinációját is.

A klinikai anyag értékelése

1970—1971-ben, egy éves vizsgálati periódusban összesen 197, értékelő kartonnal regisztrált beteget kezeltünk: férfiak/nők: 111/86. A betegek vérszerinti rokonságában:

Parkinson-syndroma	31
Agyi érrelmeszesedés	120
Idegrendszeri betegség	18
esetben fordult elő.	

Eseteink között legnagyobb számmal a vascularis eredetű Parkinson-syndroma szerepel, ezt követi a postencephalitises eredetű körkép, a traumás aetiológiájú megbetegedés (ezen előzményi adatok gyakran keverednek, így abszolút számuk biztosan nem differenciálható); 6 betegen trauma után indult a betegség és 20 esetben sui generis Parkinson-betegséget lehetett megállapítani.

A kezelés időtartama 3—12 hónap volt. Kezdetben törekedtünk az l-dopa önálló alkalmazására, értékének pontosabb lemérése érdekében. Később, azokban az esetekben, ahol az l-dopa önállóan nem hozott eredményt, kombináltuk az ún. „klasszikus” antiparkinsonos szerekkel. Az l-dopa-tolerancia egyénenként nagy szórást mutat, sőt az esetek egy kisebb része intolerans (*Barbeau* említi, hogy az eredménytelen kezelések bizonyos százaléka ezekből adódik). Általános érvényű séma a kezelést illetően nem adható. Lehetőleg hospitalizáció mellett a kúrát kis adagokkal kell indítani (napi 1/2 g körüli mennyiséggel) és fokozatosan kell növelni egyrészt a tünetek javulását eredményező, másrészt a még tolerans mennyiségig. Mi a vizsgálati periódusban maximálisan napi 6 g-ot adtunk 3—4 részre osztva, de általában a napi maximum nem haladta meg a 3—4 g-ot. A kellő eredmény elérése után az adag lassú és egyenletes csökkentésével állítottuk be a fenntartó dosist. Igyekeztünk a lehető legkisebb adaggal folytatni a kezelést, tekintettel arra, hogy a mellékhatások szorosan kapcsolódnak az alkalmazott adagok nagyságához.

Az eredmények megbeszélése a statisztikai adatok tükrében

A kezelések klinikai tapasztalatait sok irányú statisztikai feldolgozással elemeztük és arra törekedtünk, hogy minél teljesebb képet adjunk az l-dopa therapiás értékéről. Megemlítjük, hogy az értékelő lapokon meglehetősen merev kategóriákat képeztünk a tünetek változását illetően

és így, e tekintetben, az enyhébb-közepes javulások a számok tükrében kevésbé jelentkeznek és a javulás százalékos adatai a tünet megszüntét jelenti. A valóságos javulás ennél lényegesen jobb volt és ez a teljesítmény értékeléséből derül ki.

A Parkinson syndroma jellegzetességét a három vezető tünet (rigor, tremor és hypokinesia), ill. az ezekre épülő teljesítmény romlás (járás, öltözködés, étkezés, beszéd) adja meg. Ennek szemléletében értékelésünkben a három tünet és a teljesítmény változását helyeztük előtérbe. A Parkinson syndroma, részben az aetiológiával is összefüggésben, psychés megváltozottsággal és a jellegzetes tünethármas mellett egyéb neurologiai jelekkel is társul, ezenkívül vegetatív zavarokat is eredményez. Az alapjelenségek után e másodlagos körjeleket is feldolgoztuk és értékeltük. Végül megkérdeztük a kezelést ellenőrző orvosok szubjektív véleményét az l-dopát illetően, összehasonlításban a korábban alkalmazott szerekkel.

A vezető tünetek tekintetében a javulás sorrendje: rigor, hypokinesia, tremor (1. táblázat). Férfiaknál — a tremor kivételével — valamivel jobb az eredmény, mint a nőknél. A 60 évnél idősebbek rigoros izomzata jellegzetesen jobb javulást mutatott, mint a fiatalabbak, ugyanakkor a tremor és hypokinesia az utóbbiak esetében javult intenzívebben.

1. táblázat

A különböző betegcsoportok reagálása a kezelésre
(megszűnt, %) (Tüneti)

Betegcsoportok	l-dopával kezelték		
	Rigor	Tremor	Hypokinesia
Összes beteg együtt	38,8	18,4	25,7
Férfiak	41,1	14,7	27,6
Nők	36,8	23,4	23,9
Idősebbek (60—)	43,6	16,8	23,6
Fiatalabbak (—60)	31,7	21,2	29,7
Családi előfordulású Parkinson-kór esetén	42,9	7,7	38,5
Családi előfordulású agyi érlemeszesedés esetén	43,8	21,2	27,1
Vascularis eredetű Parkinson-syndroma esetén	36,9	15,7	24,6
Encephalitis Parkinson-syndroma esetén	46,4	14,5	27,1
Traumás eredetű Parkinson-syndroma esetén	45,5	18,5	28,6
Intoxicatív Parkinson-syndroma esetén	25,0	0,0	0,0
Sui generis Parkinson-kór esetén	31,3	35,3	22,2
Kombinált kezelés esetén	37,5	20,0	24,2
Csak l-dopa-kezelés esetén	39,1	18,1	26,1

A családi anamnesisben szereplő Parkinson syndroma, ill. cerebrosclerosis vizsgálata nem mondott semmi jellegzetes adatot, talán a tremor kevésbé volt javítható azon esetekben, ahol a családban Parkinson syndroma fordult elő.

A különféle Parkinson syndromák, ill. Parkinson-kór bontásban nem észlelhető szignifikáns differencia az egyes csoportok között. Anyagunkban a traumás eredetű megbetegedésnél volt a legkiemelkedőbb a javulás mindhárom tünetet illetően. Csupán érdekességként említjük — de véleményünk szerint ez következtetés levonására nem ad lehetőséget —, hogy a sui generis Parkinson kór eseteiben a tremor javulása volt kiemelkedő és magasabb javulási arányt mutatott, mint a rigor ugyanezen betegeknél.

A táblázat utolsó szakaszában a kombinált kezelések eredményeit is feltüntettük. Kombinációként a legkülönbözőbb anticholinerg szerek jöt-

ditás, hypochondria és bradyphrenia kiemelését láttuk indokoltnak, mint a Parkinson syndromák leggyakoribb pathológiás psychés eltéréseit. Az tek számításba azzal a céllal, hogy az l-dopa resistens esetekben is toé vábbi eredményt érhessünk el. Ha a tünetek megszűnte szerint elemez-

A különböző betegcsoportok reagálása a kezelésre (javulás, %) 2. táblázat
(Teljesítmény)

Betegcsoportok	l-dopával kezelték			
	Járás	Öltöz- ködés	Étkezés	Beszéd
Összes beteg együtt	50,0	64,7	59,0	40,3
Férfiak	43,3	58,9	55,6	34,1
Nők	60,9	71,8	64,5	50,0
Idősebbek (60—)	50,0	62,9	59,1	40,2
Fiatalabbak (<60)	50,0	67,2	58,9	42,9
Családi előfordulású Parkinson-kór esetén	20,0	66,7	40,0	46,2
Családi előfordulású agyi érlemeszesedés esetén	54,3	68,0	60,0	42,9
Vascularis eredetű Parkinson-syndroma esetén	51,7	63,2	57,9	40,4
Encephalitises Parkinson-syndroma esetén	61,0	76,7	65,4	50,9
Traumás eredetű Parkinson-syndroma esetén	53,8	57,7	54,2	50,0
Intoxicatiós Parkinson-syndroma esetén	40,0	40,0	25,0	25,0
Sui generis Parkinson-kór esetén	26,7	46,7	50,0	8,3
Kombinált kezelés esetén	61,3	69,7	70,4	40,0
Csak l-dopa-kezelés esetén	46,8	63,4	56,4	40,4

zük a klinikai anyagot, még így is kapunk minimális többletet a kombinációktól; ez különösen értékes akkor, ha a kisebb javulásokat, a teljesítményt vizsgáljuk.

A teljesítmények vizsgálata (2. táblázat) a tüneti javulásban, ill. a vezető tünetek megszűntében jelentkező eredményt megerősítette, sőt — mint említettük — teljesebbé tette. Az L-dopa már önmagában is jelentős eredményeket hozott, a kombinált kezelések ezt még tovább növelték. A teljesítmények között a legmagasabb értékkel az öltözködés és étkezés javulása szerepel, ezt követi a járás, majd a beszéd funkciók javulása. Annak ellenére, hogy a tünetek megszűntét illetően a nőknél valamivel gyengébbek voltak az eredmények, a teljesítmény terén a nők jelentősebb javulást mutattak. A leggyengébb effectus a sui generis Parkinson kós esetében mutatkozott és a legintenzívebb javulás az encephalitises eredetű Parkinson syndromák eseteiben jelentkezett. A 60 évesek, ill. idősebbek közel azonos arányban változtak a kezelés alatt a fiatalabb korosztály képviselőivel, kivéve az öltözködést, mely az utóbbiaknál jelentősebben javult.

A psychopathologiai jelenségek közül a dementia, depressio, paranoi-dítás, hypochondria és bradyphrenia kiemelését láttuk indokoltnak, mint a Parkinson syndromák leggyakoribb pathológiás psychés eltéréseit. Az „egyéb” összefoglaló kategóriába a neurosistól az eseteként előadódó tudatzavarig szórványosan jelentkező eltéréseket soroltuk. Az egyetlen pathológiás jelenség a hypochondria volt, mely a kezelés alatt nem változott, illetve az első hetekben mutatkozó javulás után a kezelés hatodik hónapjában a kezdeti értéknél magasabb százalékban volt észlelhető (3. táblázat). Minden egyéb psychopathologiai tünetcsoport egyenletes javulását figyeltük meg és ebből e jelenségek funkcionális voltára lehet következtetni. Különösen a bradyphrenia, de a kiemelt pathológiás syndromák mindegyike a Parkinson syndromák, elsősorban a Parkinson kór

3. táblázat
A psychés tünetek előfordulásának gyakorisága a kezelt betegeken (%)

Psychés tünet	l-dopával kezelték					
	Kezelés előtt	Kezelés mellett				
		2. hét	4. hét	6. hét	3. hónap	6. hónap
Dementia	32,3	30,3	31,4	25,5	29,0	26,8
Depressio	49,7	28,5	25,2	24,6	24,8	22,0
Paranoiditas	5,3	2,8	1,9	1,4	0,8	1,0
Hypochondria	22,0	18,6	18,7	16,9	18,5	24,0
Bradyphrenia	57,3	46,9	41,2	38,3	32,5	31,6
Egyéb psychés eltérés	6,7	4,4	5,2	5,6	4,0	4,0

4. táblázat
A neurologiai tünetek előfordulásának gyakorisága (%)

Neurologiai tünetek	l-dopával kezelték					
	Kezelés előtt	Kezelés mellett				
		2. hét	4. hét	6. hét	3. hónap	6. hónap
Szemizomzavar	16,1	13,3	13,5	13,3	16,8	17,7
Neurogen paresis	26,2	22,0	16,7	18,8	17,5	12,1
Spastikus tonus-fokozódás	29,9	24,3	22,9	18,4	19,5	16,8
Rigor	88,1	71,6	58,6	58,0	55,1	51,5
Fogaskeréktünet	77,2	62,1	56,1	52,1	45,7	44,4
Kóros reflex	26,7	23,9	25,8	23,1	21,4	24,2
Tremor	94,8	81,0	82,8	81,9	77,2	73,5
Propulsio	68,4	48,9	42,2	34,5	31,7	29,2
Amimia	82,8	68,1	59,0	53,5	49,6	49,5
Hypokinesia	92,2	82,2	75,8	70,1	62,2	61,2
Egyéb neurol. eltérés	25,3	24,5	21,0	17,9	18,8	17,0

5. táblázat
Belgyógyászati laboratóriumi, vegetatív zavarok előfordulásának gyakorisága (%)

Belgyógyászati, laboratóriumi vegetatív zavarok	l-dopával kezelték					
	Kezelés előtt	Kezelés mellett				
		2. hét	4. hét	6. hét	3. hónap	6. hónap
Cardialis decomp.	20,7	13,3	11,0	5,6	5,6	4,0
Arterialis hypertonia	33,7	25,1	22,7	19,1	17,2	17,5
Arterialis hypotonia	11,5	15,1	12,3	11,9	12,6	14,4
Dispnoe-hypotonia	1,1	0,6	0,6	0,7	0,7	0,0
Nyálfolyás	40,1	30,7	21,9	20,3	23,8	21,0
Izzadás	52,8	45,0	36,1	34,5	30,6	25,3
Bőr kenőcsösség	60,4	48,9	44,8	43,2	34,1	33,7
Anaemia	4,7	4,0	2,6	3,9	1,9	2,4
Leukopenia	5,2	3,8	4,5	6,3	4,8	4,0
Hyperglycaemia	5,4	3,6	4,8	7,2	8,7	3,0
Cukorürítés	1,1	1,2	2,0	0,8	1,9	3,6
Vizeletben fehérje	13,2	9,8	9,5	4,8	4,8	4,8
Üledékben kóros eltérés	12,8	11,0	8,1	6,3	5,7	7,2
Májfunkció						
bilirubin kóros	1,1	0,0	0,7	1,7	1,0	1,2
thymol kóros	3,2	2,3	2,1	2,4	1,0	2,4
arany-sol kóros	5,4	2,6	3,1	2,7	1,1	1,6

szerves velejárájaként ismertek és definitív elváltozásként kezeltek. Észleléseink azonban e jelenségek mozgékonyágát, reversibilitását igazolják.

A három alaptünet mellett, részben velük kapcsolatban, részben függetlenül tőlük több *neurologiai kórtünetet* észleltünk betegeinknél és e tünetek változását is regisztráltuk (4. táblázat). A szemizom zavar volt az egyetlen kóros jel, mely a kezelés során nem változott, a többi a kezelés alatt egyenletesen csökkenő tendenciát mutatott. A 197 esetből 20 esetben észleltünk a kezelés alatt finom neurologiai jelenségek (szemizomzavar, neurogen paresis és más) jelentkezését, ezek azonban a kezelés megszakítását nem tették szükségessé, és véleményünk szerint a melléktünetek körébe vonható jelenségek.

A kúra beindítása előtt meglevő és a kezelés során változó *vegetatív* és egyéb *belgyógyászati* jellegű eltérések (5. táblázat) mozgékonyága arra enged következtetni, hogy a kezelés hatására, az alapbetegséggel parallel javulást mutatnak mindazon kóros jelek, melyek közvetve, vagy közvetlenül kapcsolatban állanak a Parkinson syndromával, annak pathologiai alapjaival. Igen jelentős százalékban javult a cardialis decompensatio, a betegséggel közvetlenül kapcsolódó vegetatív tünetek közül a nyálfolyás, az izzadákonyság, a bőr kenőcsössége. Ezzel ellentétben a cukoranyagcsere — mely a kezelés előtt megzavart volt — a kezelés közben időszakosan romlott, majd a hat hónap végéig közel a kezelés előtti értékeket mutatta. A meglevő hypotonia kifejezett rosszabbodása jelentkezett. Mindezen jelenségek ugyancsak az l-dopa kezelés melléktüneteként értékelhetőek.

Mellék- és toxikus hatások

A neurologiai és vegetatív, ill. belgyógyászati jellegű eltérések elemzése átvezet a konkrét és feltétlenül az l-dopa kezelés rovására írható mellék- és toxicus tünetekhez (6. táblázat). Ezek közül kiemelhetjük az

6. táblázat

A mellékhatások előfordulásának gyakorisága a vizsgált betegek százalékában

Mellékhatások, %	l-dopával kezelték					
	Kezelés előtt	Kezelés mellett				
		2. hét	4. hét	6. hét	3. hónap	6. hónap
Anorexia	5,7	10,2	14,0	15,8	17,3	12,4
Nausea	6,2	20,4	21,0	19,9	19,7	16,5
Hányás	3,1	7,0	7,0	6,8	6,3	6,2
Hypotensio	5,7	14,0	10,8	8,9	7,9	8,2
Orthostatikus collapsus	2,1	1,6	2,5	2,1	3,1	4,1
Hypertensio	16,0	9,1	8,9	6,8	6,3	9,3
Arrhythmia	4,6	4,3	3,8	4,1	1,6	3,1
Fokozott tremor	16,0	17,2	14,6	12,3	9,4	9,3
Hyperkinesia	10,3	8,1	5,1	6,2	9,4	6,2
Fejfájás	9,3	9,7	6,4	7,5	10,2	8,2
Izzadás	24,7	23,7	18,5	15,8	15,0	13,4
Szájszárazság	23,7	28,5	28,7	32,9	29,9	23,7
Bőrkiütés	1,0	2,2	5,1	3,4	3,9	4,1
Almatlanság	13,4	12,4	9,6	8,9	11,8	9,3
Depressio	20,1	9,7	7,6	8,9	7,9	5,2
Confusio	2,1	5,4	3,2	0,7	3,1	2,1
Hypersexualitás	0,5	2,2	3,8	2,7	2,4	1,0
Nocturia	11,9	9,1	8,3	9,6	8,7	8,2
Polyalkiluria	—	0,5	—	—	—	1,0
Leukopenia	0,5	—	2,5	2,7	0,8	1,0

anorexiát, hányinger és hányást, a hypotoniát, a magasabb adagok mellett jelentkező hyperkinesist, szájszárazságot. Említettük már a neurologiai jelenségeknél észlelt kóros tüneteket, a belgyógyászati és vegetatív pathologia körébe tartozó eltéréseket. Psychopathologiai kórjelek a kezelés során is jelentkeztek és ezek közül a depressio és confusio emelhető ki. A 3. és 6. táblázat adatainak összevetése során megemlítendő még a paranoid jelenségek is, ezeket azonban a depressio és confusio körébe vontuk csekély számuk és az összkép alapján. Számszerűleg a kezelések alatt 5 depressio, 2 paranoiditás és 5 confusionak minősíthető eltérés jelentkezett, de ezek a kezelés megszakítását nem tették szükségessé. A vizsgálati periódusban egy beteg suicid szándékból ismeretlen mennyiségű l-dopát vett be (*Orv. Hetilap 112 2197. old. 1972.*) és átmeneti comatosus állapot után maradandó tünetek, toxicus jelenségek és mellékhatások nélkül rendeződött.

25 betegünk a kezelést indokolás nélkül abbahagyta és eltűnt előlünk. Mellékhatások miatt a kezelés kezdetén (2 psychosis, 5 intolerantia) megszakítottuk a kúrát és 2 betegnél közbejött, de a kúrától független exitus következtében szakadt meg a kezelés és e 34 beteg az értékelésből kimaradt. A többi beteg az l-dopát változatlanul szedi.

A kezelést vezető orvosok szubjektív véleménye (7. táblázat) egyértelműen az L-dopát jelezte magasan jobbnak, bármely korábban alkalmazott antiparkinsonos szernél.

7. táblázat

*A gyógyszer hatékonysága az eddigi leghatásosabb terapiához viszonyítva
(a kezelést végző orvos értékelése szerint)
és a korábban alkalmazott antiparkinson-szerek szerint*

Korábban alkalmazott antiparkinson-szerek	l-dopával kezelték					Összesen
	Hatásosabb	Azonos mint az eddigi leghatásosabb terapia	Kevésbé hatásos	Nem értékel- hető	Nincs értékelés	
Korábban nem kapott	25	1	5	5	32	68
Aparkazin	61	2	1	5	24	93
Parkan	64	3	2	3	24	96
Kemadrin	11	2	—	1	5	19
Cogentin	9	1	—	—	1	11
Tremaril	12	—	—	1	4	17
Egyéb szerek	27	1	1	—	17	46
Kezelt betegek együtt	105	5	8	10	69	197

Megbeszélés

A biokémiai vizsgálatok adatai alapján az l-dopa-kezelés az ún. substitutiós kezelések csoportjába sorolható; Parkinson-betegségben, ill. -syndromában a központi idegrendszerben — a strialis rendszerben — megfogyatkozott dopamin mesterséges utánpótlásán alapul hatásmechanizmusa. A klinikai vizsgálatok — bár nem egészen egységesek, és egyesek, mint *Rinaldi, Greer, Williams, Fehling* a kisebb adagok hatékonyságát is kétségbe vonják, mások (pl. *Rondot*) csak az esetek egy részében láttak javulást — arra utalnak, hogy az l-dopa az összes antiparkinsonos készítménynél hatékonyabb. Saját vizsgálataink is ezt az álláspontot támaszt-

ják alá, és ha nem is értük el *Barbeau* és *Tissot* decarboxylase-inhibitorral kombinált therapiás eredményét, a statisztikai adatok egyértelműen bizonyítják az l-dopa nagy hatékonyságát. Eredménytelenség esetén kombinálható bármely anticholinerg-szerrel, és így a hatékonyság még fokozható; ez esetben az l-dopa kisebb adagjai is elegendőek. Az l-dopa hatására sok melléktünet jelentkezhet, azonban ezek a kezelés megszakítását általában nem teszik szükségessé. A dosis és az egyéni tolerancia összehangolását minden egyes esetben el kell végezni. A toleranciaprobléma olykor már a kezelés elején, sok esetben azonban csak a kezelés előrehaladása során mutatkozik. Ezt jelzi a mellékhatások szaporodása, esetleg kóros mozgások — néha akathysias syndroma — jelentkezése. Ilyen esetekben a dosis újabb beállítása válik szükségessé; a kúra teljes megszakítása rendszerint nem. Az l-dopa-kezelést intolerancia esetében kell megszakítani; ez a kezelés kezdetén, de később is jelentkezhet. Ellenjavallat gyakorlatilag nincs. Antagonizmust az eddigi vizsgálatok a B₆-vitammal mutattak ki egyértelműen, így azzal együtt nem adható (*Thome*). Az l-dopa-kezelés eredménye általában már az első hét után jelentkezik. Eleinte a javulás gyorsabb ütemben halad, később egyenletessé válik. Időnként stagnálás mutatkozik, máskor átmeneti visszaesések is előfordulhatnak. Ilyen esetekben az alkalmazott adag felülvizsgálata, esetleg kombinált kezelés válik szükségessé.

Tekintettel a mellékhatásokra, a kezeléseket hospitalizálás mellett célszerű elkezdeni, és feltétlenül szükséges az állandó (klinikai és laboratóriumi) ellenőrzés.

Javasoljuk, hogy az EGYT foglalkozzék a decarboxylase-inhibitorral való kombinációjával. Ez az l-dopa adagjainak csökkentését teszi lehetővé, ezáltal a mellékhatások is csökkennek, az eredményesség pedig fokozódik.

II.

Az amantadin therapiás értékelése

A Parkinson-kór és Parkinson-syndroma pathomechanismusának kutatása során az acetylcholin szerepe már korábban, a dopamin jelentősége pedig az utóbbi évtizedben került az érdeklődés középpontjába. *Nashold* már említett kísérletei az acetylcholin izgató, neurotransmitter szerepét erősítették meg; *Ehringer* és *Hornykiewitz*, majd mások észlelései a dopamin gátló tevékenységére hívták fel a figyelmet. E két transmitter-rendszer egyensúlya szükséges — feltételezés szerint — az extrapyramidalis rendszer kiegyensúlyozott működéséhez és — mint ezt már írtuk — parkinsonismus esetén ez az egyensúly borul fel: a cholinergiás rendszer túlsúlyba kerülése eredményezi a kóros tüneteket. E pathomechanismus képezte alapját az anticholinerg-szerek alkalmazásának, majd az utóbbi években ezen az alapon indult útjára a substitutiós terapia, az l-dopa. Az amantadin antiparkinsonos hatásának felismerése a véletlen eredménye volt, és bár hatásmechanismusa ma sem tisztázott, a klinikai eredmények a véletlen észlelést megerősítették.

Pharmacologia

Az amantadint [1-triciklo-(3,3,1,1^{3,7})-decilamin-hidroklorid] az A₂ influenzavirus gátlására állították elő *Stetter* és *mtsai* 1960-ban. E molekula nincs rokonságban egyéb antiinfectiosus chemotherapeuticummal. Nehezíti, ill. megakadályozza az A₂ vírus penetrációját és szaporodását.

Davies és mtsai kimutatták, hogy szelektíven és dosis-függően gátolja szövetkultúrában a vírus (A_2) szaporodását. Orálisan adagolva hatékonyabb, mint parenteralisan. Gyorsan szívódik fel, és a legmagasabb koncentrációt a tüdőben, vesében és májban éri el. A vegyületet a vesék választják ki részben változatlan formában, részben mint N-methyl-aman-tadint; részben acetilálva. A vegyület felezési ideje 12 óra. A peroralisan adott adag minimális része kerül a székletbe (jó felszívódás következtében) és az első 24 órában 56⁰/₀-a ürül ki. Cytotoxikus hatása nincs. Toxicitása csekély (LD₅₀ egereken orálisan: 700 mg/kg; Grunert és mtsai). Az állatkísérletekben toxikus, teratogen hatása nem volt.

Klinikai adatok

Az amantadin klinikai vizsgálatai elsősorban az A_2 influenzavírus okozta járványok idején történt. Az utóbbi években Japánban Kitamoto (1967—68), Illionisban Peckinbaugh és mtsai, a leningrádi járvány idején (1969) Szmorodicev ismertette nagyszámú anyagon végzett vizsgálatainak eredményét. Leeming (1967—68) geriatriai beteganyagon vizsgálta a szer hatékonyságát. Hazánkban Farkas, Máté és Simon folytattak vizsgálatokat. A mellékhatásokat Ottományi és mtsai ismertették. A centrális stimulánsokkal együttes adását ellenjavallták, és leírták epilepsia-provokáló tulajdonságát is.

Felnőtteknek általában napi 300 mg-ot adtak és az adagolás súlyosabb komplikációt nem okozott. 300—400 mg/die vagy ennél nagyobb adag hatására neurotikus tünetek, vegetatív zavarok jelentkeznek, s előfordulhat dekoncentrálttság, confusio, depressio, esetenként hallucinációk, mozgászavar (ataxia, beszédzavar). Vesebetegségek esetén a vesefunkció rosszabbodása is várható. A kúra kezdetén jelentkező panaszok, mellék-tünetek közül kiemelték a gastrointestinalis panaszokat, a szájszárazságot, bőrkiütést, anorexiát, polyalkiluriát, nocturiát, neurotikus tüneteket. Véleményük szerint mellékhatások jelentkezése esetén az adagok csökkentése elegendő.

Az amantadin antiparkinsonos értékét ismertető publikáció — bár nem kis terjedelmű — lényegesen szerényebb, mint az l-dopa hatalmas irodalma. Mint már ismételten írtuk, a készítmény ilyen hatásának felismerése véletlen volt. 1968 áprilisában, az akkori influenzajárvány idején egy 58 éves nő, aki amantadin-kezelésben részesült, arról számolt be, hogy a kúra ideje alatt parkinsonos tünetei — mind a rigor, a tremor, mind az akinesia — jelentősen csökkentek, majd a szer kihagyása után a tünetek ismét jelentkeztek. Ezen észlelés után indult meg Schwab és mtsai kísérletsorozata (1968—69) először 10, majd 193 parkinsonos betegen. 66⁰/₀-ban érték el jó eredményt átlagosan napi 200 mg amantadin hatására, és leírják, hogy a javult esetek 58⁰/₀-ában az előnyös hatás 3—8 hónapig tartott. 22⁰/₀-ban észleltek mellékhatásokat (neurotikus panaszok, álmatlanság, gastro-intestinalis zavar, szédülés, depressív hangulat, esetenként zavartság, hallucinatio). 800 mg/die hatására görcsös jelenségeket észleltek. Több esetben tapasztalták, hogy a kezdeti javulás után visszaesés következett, ill. a tünetek ismét erősödtek. Ilyen esetben a kezelést félbeszakították vagy placebót alkalmaztak és meggyőződtek az amantadin hatékonyságáról. A hatásmechanizmus vonatkozásában semmit nem sikerült tisztázniuk; nem sikerült bizonyítani az esetleges, közvetett dopamin-anyagcserét befolyásoló hatását sem. Néhány esetben megkísérelték az amantadin-kezelés l-dopával való folytatását és megfigyelték,

hogyan azok esetekben, ahol az amantadin eredményes, ott az l-dopa jó effektust mutatott. Ebből arra következtettek, hogy célszerű lenne az l-dopa-kezelés előtt először amantadint alkalmazni és mintegy ezzel mérni a későbbi l-dopa-hatást. Felmerült a két szer kombinációjának lehetősége is. Vizsgálták hatását egyéb eredetű tremorra, de eredménytelenül. Leírták, hogy az adagok növelése egy bizonyos mennyiségen felül (átlag napi 200—300 mg) a hatást nem javítja. A legoptimálisabb adag a napi 200 mg volt. *Parkes és mtsai* (1970) kettős vak kísérletsorozattal, precíz statisztikai elemzéssel mérték az amantadin hatását. Napi 2 x 100 mg-ot adtak. A kezelés hatására a betegség szignifikáns javulást mutatott; elsősorban a hypokinesia és a tremor javult; a rigiditas kevesébb. A hatásmechanizmusra vonatkozóan egyrészt a dopamin-anyagcsere közvetlen befolyásolására gondoltak, másrészt arra, hogy az amantadin mint antivirális szer és a katecholaminok antivirális hatékonysága között sejthető valami olyan hatásmechanizmusbeli rokonság, mely a speciális antiparkinsonos hatást megmagyarázhatná. Mindezek elképzelések, bizonyíték nélkül. *Scotti* parkinsonismusban és egyéb extrapyramidális mozgászavar (Huntington-chorea, essentialis tremor) kezelésekor vizsgálta az amantadint. Parkinson-betegségben 50%-os jó hatást észlelt. Egyéb vizsgált betegeknek hatástalannak bizonyult. *Fünfgeld* adamantilamin-szulfát-készítményt vizsgált; kevesebb mellékhatást észlelt, azonos jó effektussal. A hatásmechanizmust illetően ő az agytörzsi reticularis rendszer befolyásolását tételezi fel. *Gilligan és mtsai* 33 betegen tapasztaltakat írtak le napi 200 mg amantadin-hydrochlorid-kezelés mellett. Az esetek többségében jó effektust észleltek. Megjegyzik, hogy egyik esetükben szinte drámai javulás jelentkezett.

Hunter és mtsai 100 mg/die adag mellett is kielégítő eredményre jutottak. *Rondot* az amantadin-kezelés hatásával kapcsolatban elsősorban a tremor javulásáról számolt be. Ő is javasolja az amantadin és l-dopa kombinációját.

A klinikai anyag értékelése

A klinikai vizsgálatokat az l-dopával azonos időben: 1970—1971-ben végeztük el, és a kiértékelés is azonos szempontok szerint történt. Összesen 93 beteg kezelését regisztráltuk folyamatosan a korábban meghatározott szempontok szerint és értékeltük statisztikailag. A férfiak és nők között arány 44/49 volt. A vér szerinti rokonságból előfordult:

Parkinsonismus	12
Agyi érlemezésedés	48
Idegrendszeri betegség	17 esetben.

Hasonlóan az l-dopa beteganyagához, az amantadinnal kezelték eseteiben is legnagyobb számmal a vascularis eredetű és postencephalitiszes syndromák szerepeltek. Sui generis Parkinson-betegség 19 volt. 1 esetben az anamnesisben intoxicatio és 3 esetben trauma szerepelt. Kezdetben egyedül az amantadin hatását vizsgáltuk, később kombináltunk egyéb antiparkinsonos szerekkel, sőt végeztünk néhány esetben l-dopa + amantadin kombinált kezelést is. A kúra ideje 3—12 hónap volt.

Kezdetben napi 100 mg amantadint adtunk, majd az adagot 200 mg-ra növeltük. Maximális dosisként 300—400 mg-ot adtunk. Egyes esetekben előfordult 600—900 mg/die adag alkalmazása, rövid ideig, ez azonban a therapia eredményességét nem fokozta. Hasonlóan az irodalom adataihoz, azt tapasztaltuk, hogy a napi 200 mg — ritkán 300 mg — elegendő a kellő hatás eléréséhez és az adagok további növelése legfeljebb a mellékhatásokat fokozza, de a kívánt effektust nem. A fenntartó adag 100 mg, esetenként 200 mg volt. A klinikai javulás egyenletesen alakult ki, a tünetek intenzitása lassan csökkent. Általában az első 3 hónap után a javulás megállt, egyes esetekben visszaesés mutatkozott. Ilyenkor a kombinált kezelési forma vagy az adag átmeneti növelése jöhet szóba. Mi magunk nem végeztünk ezen esetekben kettős

vak kísérletet, de Schwab és mtsai ez irányú vizsgálatai meggyőzően igazolják, hogy még a relapsusok eseteiben is igényli a szervezet az amantadint, és annak kihagyása igen gyors tünetromlást eredményez. A kombinált kezelési eljárások között számításba jöhet bármely „klasszikus” antiparkinsonos készítmény, sedativumok és maga az l-dopa is. Kizárólag stimulánsokkal való együtt adagolása nem megengedett és antidepresszánsokkal együtt adva is káros interakciókhoz vezethet. A kombinált kezelések nagy előnye a dosis — következőképpen a mellékhatások — jelentős csökkenthetősége. (l-dopa esetében pl. a javasolt adagok: amantadin 100—200 mg, l-dopa 1—1,5 g, mint maximális adag.)

Az eredmények megbeszélése a statisztika tükrében

Az amantadin klinikai eredményeinek elemzése minden szempontból azonos az l-dopa esetében említett kritériumokkal és előjáróban utalunk erre.

A tüneti kép változását illetően — hasonlóan az l-dopához — elsősorban a rigor oldódott, ezt követte a hypokinesia megszűnése, majd a tremor javulása. Az összeredmények amantadin kezelés során szerényebbek voltak, mint az l-dopa esetében, de ezen eredmények a különféle anticholinerg szerekekkel való kombinációk esetén jelentősen javíthatónak mutatkoztak (1/a. táblázat). Amantadin kezelés során a férfiak tünetoldódása volt jobb és az idősebbek reagáltak inkább a kezelésre, a hypokinesis kivételével. Az egyes syndromák szerinti bontásban az amantadin esetében is a traumás Parkinson syndromák javultak legkiemelkedőbben, de ellentétben az l-dopával anyagunkban a sui generis Parkinson kór eredményei állnak a második helyen, Azonban az abszolút számok ismeretében ez a százalékos megoszlás nem mond sokat, t. i. traumás eredetű Parkinson syndroma 3 volt, szemben a 19 sui generis Parkinson kóros beteggel.

1/a táblázat

A különböző betegcsoportok reagálása a kezelésre (megszűnt, ‰)
(Tüneti)

Betegcsoportok	Amantadinnal kezelték		
	Rigor	Tremor	Hypokinesia
Összes beteg együtt	33,3	12,0	17,1
Férfiak	42,3	15,8	16,7
Nők	34,2	6,8	15,4
Idősebbek (60—)	43,5	14,3	12,8
Fiatalabbak (—60)	14,3	6,1	21,4
Családi előfordulású Parkinson-kór esetén	33,3	100,0	25,0
Családi előfordulású agyi érlemezésesedés esetén	15,0	4,8	14,3
Vascularis eredetű Parkinson-syndroma esetén	28,9	6,3	12,5
Encephalitises Parkinson-syndroma esetén	30,8	11,1	17,4
Traumás eredetű Parkinson-syndroma esetén	100,0	33,3	66,7
Intoxicációs Parkinson-syndroma esetén	—	—	—
Sui generis Parkinson-kór esetén	57,1	21,1	28,6
Kombinált kezelés esetén	54,2	15,4	15,4
Csak amantadin-kezelés esetén	23,5	10,5	18,0

A teljesítmény vizsgálata — mint az l-dopa esetében is — határozottabb javulást mutat. Az amantadin effectusa ne méri el az l-dopa effectusát, de jelentős javulást eredményez (2/a. táblázat). A teljesítmény változását a Parkinson syndroma javulásának megítélésében értékesebbnek tartjuk, mivel a betegek mozgásgátoltsága, funkcióinak romlása, a

2/a táblázat

A különböző betegcsoportok reagálása a kezelésre (javulás, %) (Teljesítmény)

Betegcsoportok	Amantadinnal kezelték			
	Járás	Öltöz- ködés	Étkezés	Beszéd
Összes beteg együtt	50,0	50,7	54,5	26,2
Férfiak	50,0	64,5	63,0	21,1
Nők	51,5	51,5	46,4	30,4
Idősebbek (60—)	59,5	60,5	55,3	25,9
Fiatalabbak (—60)	31,6	52,4	52,9	26,7
Családi előfordulású Parkinson-kór esetén	50,0	50,0	50,0	—
Családi előfordulású agyi érelmeszesedés esetén	55,6	66,7	56,3	27,3
Vascularis eredetű Parkinson-syndroma esetén	48,8	53,7	52,8	25,8
Encephalitis Parkinson-syndroma esetén	70,0	50,0	55,0	33,3
Traumás eredetű Parkinson-syndroma esetén	100,0	66,7	100,0	50,0
Intoxicatiós Parkinson-syndroma esetén	—	—	—	—
Sui generis Parkinson-kór esetén	50,0	64,3	40,0	33,3
Kombinált kezelés esetén	62,5	78,3	55,0	42,9
Csak amantadin-kezelés esetén	42,1	47,6	54,3	17,9

székhez, ill. ágyhoz kötöttségük foka jelenti számukra a problémát és jelzi betegségük súlyosságát; egyidejűleg az említett jelenségek javulása szubjektíve és objektíve a betegség javulásának is mértéke. Az összteljesítmények vonatkozásában már az amantadin önállóan, de a különféle antiparkinsonos szerekkel kombinációban is jelentős javulást eredményez. A különböző funkciók javulása közel azonos — bár valamelyest itt is az öltözködés javul a legkifejezettebben — kivéve a beszéd funkció alacsonyabb százalékos értékét. Késsé ellentétesen az l-dopánál tapasztaltakkal a férfiak és az idősebbek eredményei jobbak. Véleményünk szerint ez az érték a két szer (l-dopa és amantadin) kombinációjánál, ill. a kombinált kezelési eljárás megválasztásánál adhat értékes adatot a betegek kiválasztására.

3/a táblázat

A psychés tünetek előfordulásának gyakorisága a kezelt betegeken (%)

Psychés tünet	Kezelés előtt	Amantadinnal kezelték				
		Kezelés mellett				
		2. hét	4. hét	6. hét	3. hónap	6. hónap
Dementia	27,2	25,0	26,3	24,6	28,0	34,6
Depressio	39,8	24,0	22,4	18,8	21,6	15,4
Paranoiditas	5,4	4,7	3,9	4,7	4,0	3,8
Hypochondria	12,9	9,4	7,9	6,3	5,9	3,8
Bradyphrenia	53,8	43,5	38,2	37,5	29,4	34,6
Egyéb psychés eltérés	9,7	8,2	9,2	14,1	11,8	3,8

A psychopathologiai kép elemzése (3/a. táblázat) két adat tekintetében ellentétes az l-dopa eredményeivel: egyik a dementia, mely amantadin kezelés mellett nem javult, sőt számuk emelkedett; a másik a hypochondria, melynél ellentétben az l-dopával javulás mutatkozott az amantadin kezelése során. Mintegy mellékjelenségként 2 depressio, 1—1 para-

noiditás és hypochondria, 3 „egyéb” kóros jel jelentkezett a kezelések során 2—2 esetben észleltünk a kezelés előtt nem volt demenciát és bradyphreniát. Ezen jelenségek nem tették szükségessé a kúra beszüntetését, de már mint az amantadin melléktüneteit kell számon tartani őket.

A kezelés előtt észlelt *neurologiai jelek* mind javulást mutattak a kúra folyamán (4/a. táblázat). E tekintetben is észlelhető eltérés az l-dopától jelzi az amantadin csekélyebb toxicitását. Mindössze négy betegnél jelentkezett a kúra alatt enyhe neurologiai és a kezelést megelőzően nem észlelt eltérés. Ugyancsak ellentétben az l-dopa mellékhatásaival, hyperkinesis az amantadin mellett nem lépett fel.

4/a táblázat

A neurologiai tünetek előfordulásának gyakorisága (%)

Neurologiai tünetek	Amantadinnal kezelték					
	Kezelés előtt	Kezelés mellett				
		2. hét	4. hét	6. hét	3. hónap	6. hónap
Szemizomzavar	9,7	8,3	3,9	6,3	3,8	3,6
Neurogen paresis	16,3	11,9	11,7	12,7	11,3	3,6
Spastikus tonus-fokozódás	37,6	28,6	27,3	28,6	28,8	17,9
Rigor	81,7	71,4	61,0	57,1	52,8	55,6
Fogaskeréktünet	76,3	69,0	66,2	61,3	53,8	53,6
Kóros reflex	22,6	15,5	13,2	10,8	15,1	14,8
Tremor	93,5	90,5	89,6	81,5	81,1	85,7
Propulsio	68,1	53,7	42,1	40,6	32,1	22,2
Amímia	79,6	73,8	67,5	62,5	66,0	51,9
Hypokinesia	87,1	76,2	68,8	71,4	71,2	61,5
Egyéb neurologiai eltérés	16,1	10,7	10,4	12,3	11,3	17,9

5/a táblázat

Belgyógyászati, laboratóriumi, vegetatív zavarok előfordulásának gyakorisága (%)

Belgyógyászati, laboratóriumi vegetatív zavarok	Amantadinnal kezelték					
	Kezelés előtt	Kezelés mellett				
		2. hét	4. hét	6. hét	3. hónap	6. hónap
Cardialis decomp.	21,7	9,8	9,2	7,9	11,5	7,4
Arterialis hypertonia	30,1	19,5	19,7	12,9	15,4	3,8
Arterialis hypotonia	4,5	10,0	3,9	6,5	3,8	3,8
Dispnoe-hypertonia	6,6	1,2	1,3	0,0	0,0	3,7
Nyálfolyás	24,7	9,6	9,1	9,5	11,5	10,7
Izzadás	51,6	42,7	45,5	40,6	32,7	21,4
Bőr kenőcsössége	49,5	37,3	37,7	36,5	36,5	28,6
Anaemia	3,4	2,5	1,4	5,3	2,2	5,3
Leukopenia	1,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Hyperglykaemia	9,1	6,3	2,9	3,5	2,2	0,0
Cukorürítés	2,3	1,3	1,5	1,8	0,0	0,0
Vizeletben fehérje	17,2	8,9	10,3	14,5	17,4	10,5
Üledékben kóros eltérés	15,1	13,6	13,6	12,5	13,6	0,0
<i>Májfunkció</i>						
bilirubin kóros	2,4	5,2	3,0	3,6	0,0	0,0
thymol kóros	4,7	5,2	4,5	1,8	0,0	0,0
arany-sol kóros	3,5	5,2	4,5	1,8	0,0	0,0

A vegetatív jelenségek és belgyógyászati jellegű pathológiás jelek az amantadin kezelés során is javultak. A hypotonia kezdetben (1—2. hét) kifejezetté vált, majd enyhült. Minimális anaemizálódás mutatkozott, a többi vizsgált jel egyértelműen javult. A kezelés alatt jelentkezett egy-egy esetben megelőzően nem észlelt eltérés a cardio-vascularis rendszerben, vizeletben fehérje. Mindezek azonban nem tették szükségessé a megszakítást, csupán a gondos figyelésre és ellenőrzésre hívják fel a figyelmet (5/a. táblázat).

A mellék- és toxikus jelenségek

Utaltunk már a psychopathologiai, neurologiai, vegetatív és belgyógyászati tünetek értékelésekor a kúra közben jelentkező tünetekre és syndromákra, melyek kétségtelenül az amantadin kezelés velejáróiként értékelendő jelenségek. Ezenkívül összefoglaló táblázatban — azonosan, mint az l-dopánál láttuk — ismertetjük a kezelése során észlelt mellékhatásokat (6/a. táblázat). A legkifejezettebb itt is az anorexia, nausea, hányás és szájszárazság, eléggé jelentős az alvászavar. A kezelés rovására írható hyperkinesis nem volt, csupán a meglévő változása szerepel a statisztikában, és a számszerű adatok szerint ez is minimálisra csökkent (10 volt induláskor és 3 maradt a 6. hónap után). A debreceni klinikán kisebb fokú fvs szám csökkenést találtak. Másik intézet (Péterffy Neurologiai o.) jelzett a kezelés alatt két esetben cornea pigmentatio jelentkezését, ezt azonban a gondos ellenőrzések és a figyelem felhívása sem erősítették meg.

2 betegnél a kezelés kezdetén psychosis alakult ki, egynél régi — és az orvossal nem közölt — epilepsia betegség manifestálódott; 7 betegnél intolerantia miatt a kezelést még a kúra kezdetén meg kellett szakítani.

6/a táblázat

A mellékhatások előfordulásának gyakorisága a vizsgált betegek százalékában

Mellékhatások, %	Amantadinnal kezelték					
	Kezelés előtt	Kezelés mellett				
		2. hét	4. hét	6. hét	3. hónap	6. hónap
Anorexia	4,3	4,7	14,3	6,0	11,5	—
Nausea	5,4	9,4	10,4	11,9	7,7	17,9
Hányás	1,1	3,5	1,3	3,0	1,9	3,6
Hypotensio	1,1	9,4	3,9	1,5	3,8	3,6
Orthostatikus collapsus	1,1	—	1,3	—	—	—
Hypertensio	15,1	10,6	10,4	10,4	7,7	—
Arrhythmia	4,3	3,5	3,9	3,0	—	—
Fokozott tremor	19,4	23,5	23,4	19,4	19,2	14,3
Hyperkinesia	10,8	11,8	10,4	7,5	9,6	10,7
Fejfájás	6,5	10,6	3,9	11,9	5,8	3,6
Izzadás	17,2	15,3	19,5	20,9	7,7	7,1
Szájszárazság	14,0	30,6	28,6	29,9	30,8	25,0
Bőrkiütés	3,2	2,4	5,2	4,5	3,8	—
Almatlanság	8,6	10,6	11,7	19,4	13,5	3,6
Depressio	7,5	7,1	6,5	14,9	7,7	3,6
Confusio	3,2	2,4	1,3	1,5	3,8	—
Hypersexualitas	—	—	—	—	—	—
Nocturia	5,4	3,5	5,2	6,0	1,9	—
Polyalkiluria	1,1	1,2	—	—	—	—
Leukopenia	1,1	—	—	—	—	—

3 esetben, ugyancsak a kezelés kezdetén közbejött interkurrens betegség és 4 esetben a beteg halála miatt maradt el a kúra. 14 beteg a kezelést önként szakította meg és maradt el indoklás nélkül. Ezen betegek az értékelésben nem szerepelnek. A vizsgálataink szerint az interkurrens betegség, a 4 haláleset nagy valószínűséggel nem áll összefüggésben a kezeléssel. Minden esetre, ugyanúgy mint az l-dopa esetében az amantadin kezelés mellett is igen gondos megfigyelésre és ellenőrzésre van szükség.

A kezelést végző orvosok szubjektív véleménye (7/a. táblázat) az amantadint az egyéb antiparkinsonos szereknél hatékonyabbnak jelezte.

7/a táblázat

A gyógyszer hatékonysága az eddigi leghatásosabb terápiához viszonyítva
(a kezelést végző orvos értékelése szerint)
és a korábban alkalmazott antiparkinson-szerek szerint

Korábban alkalmazott antiparkinson-szerek	Amantadinnal kezelték					Összesen
	Hatásosabb	Azonos mint az eddig leghatásosabb therapia	Kevésbé hatásos	Nem értékel- hető	Nincs értékelés	
Korábban nem kapott	6	4	—	1	13	27
Aparkazin	22	4	2	3	11	42
Parkan	23	4	4	49	9	44
Kemadrin	4	1	1	—	1	7
Cogentin	2	—	—	—	1	3
Tremaril	1	—	1	1	—	3
Egyéb szerek	9	4	—	2	7	22
Kezelt betegek együtt	41	10	5	5	32	93

Megbeszélés

Az amantadin hatásmechanizmusa ma még nem tisztázott. Egyesek szerint (pl. Parkes és mtsai) közvetve befolyásolja a dopamin-anyagcserét; a catecholamin hatástulajdonságaihoz hasonló. Fünfgeld úgy véli, hogy a reticularis rendszeren keresztül fejt ki hatását. Tüneti kezelésként kell felfogni, de valószínűsíthető, hogy hatására a dopamin-anyagcsere javul. Az amantadin klinikai vizsgálatai és az eredmények statisztikai értékelése bizonyítja, hogy hatásos antiparkinson-készítmény. Az összes vizsgáló — egybehangzóan az irodalom adataival — igazolta, hogy a korábban alkalmazott szereknél hatékonyabb, de nem éri el az l-dopa hatását. Kombinálható egyéb antiparkinsonos készítményekkel, és a kombinált eljárás az amantadin eredményeit növeli. Mellékhatásai — bár kiterjedtek és egy-egy esetben súlyosak is lehetnek — a kezelés megszakítását rendszerint nem teszik szükségessé, sőt megfelelő dosis-beállítással sok esetben megszüntethetők. Intolerancia jelentkezhet a kezelés elején — ez a gyakoribb —, néha később. Intolerans beteg kezelése természetesen nem folytatható. Nem adható együtt centrális stimulánsokkal, nem kaphatja epilepsziás beteg sem.

Az amantadin hatása a dosis növelésével nincs arányban, sőt a vizsgálatok azt mutatták, hogy a napi 200—300 mg feletti adagok teljesen feleslegesek. Effektusa lassan és egyenletesen alakul ki. A kezelés folyamán jelentkezhetnek stagnálások, visszaesések. Ilyenkor vagy az adag változtatása, vagy kombinált eljárások alkalmazása szükséges. Az adagolás

ambulanter is beállítható, azonban a kezelés egész tartama alatt — kezdetben gyakrabban — szükséges a szakszerű ellenőrzés (neuropsychiatriai, belgyógyászati és laboratóriumi). Több tapasztalat mutatta, hogy az l-dopa+amantadin kombináció előnyös. Így mindkét szer adagja csökkenthető, ezáltal a tolerancia javul, a mellékhatások pedig csökkennek.

Összefoglalás

A Parkinson-betegséget 1817-ben írta le *James Parkinson*. 50 évvel az első leírás után alakultak ki az első adequat kezelések, majd 140 évvel a leírást követően indult meg a betegség biokémiai alapjainak tisztázása. Ez új fejezetet nyitott a betegség kezelésében. Az acetylcholin- és dopamin-rendszer egyensúlyzavarának célzott megoldását jelenti az l-dopa bevezetése és valószínűleg ezzel áll közvetve kapcsolatban az amantadinterápia is. Az l-dopa-kezelés már 12 éves múltra tekint vissza; az amantadin 6 éve került az érdeklődés előterébe. Az irodalmi adatok mindkét szert jobbnak jelzik, mint a korábbi bármely antiparkinsonos készítmény eredményét. A kettő közül az l-dopa mutatkozott eredményesebbnek. Saját klinikai kutatásaink az irodalom adataival lényegében megegyeznek. Összesen 290 esetben kísértük végig kezeléseinket statisztikai feldolgozásra alkalmas regisztrálókartonnal (ennél több beteget kezeltünk a valóságban és kezelünk jelenleg is), és az értékelés egyértelműen bizonyította a két szer értékét. Úgy véljük, hogy — bár a klinikai hatás tisztázásához szükséges hazai vizsgálatokat befejeztük — továbbra is foglalkozni kell e két gyógyszer klinikai alkalmazásával, elsősorban együttes alkalmazásukat illetően, és a decarboxylase-inhibitorral való kombináció vonatkozásában; ezen túlmenően az egyéb kombinált eljárások kutatása sem mellőzhető. Mindezek lehetővé teszik az l-dopa és az amantadin adagjainak minimumra csökkentését, hatékonyságuk fokozását és ezzel egyidejűleg a mellékhatások csökkentését. Szükséges a további kutatás a hatásmechanizmus tisztázása érdekében is, különösen az amantadinnal kapcsolatban. Ezzel együtt talán még közelebb juthatunk a Parkinson-betegség és -syndroma teljes tisztázásához.

Köszönetet mondunk a 12 intézetnek, ahol a klinikai kutatás folyt; az ESZTIK munkatársainak a statisztikai adatok feldolgozásáért és az EGYT-nek a gyógyszerek rendszeres küldéséért, ami a munkát lehetővé tette.

IRODALOM

1. *Barbeau, A.*: *Canad. Med. Ass. J.* 87, 802 (1962).
2. *Barbeau, A., Gillo-Joffroy, L.*: IX. Int. Cong. of Neurology (1969).
3. *Baumann, D., Umbach, W.*: *Arch. Psychiatr. Nervenr.* 205, 281 (1964).
4. *Bertler, A. et al.*: *Acta physiol. scand.* 47, 350—361 (1959).
5. *Birkmayer, W., Hornykiewicz, O.*: *Wien. Klin. Wschr.* 73, 387 (1961).
6. *Bonasegla, F., Menegati, E.*: *Ras. Stud. Psych.* 57, 6, 797—805 (1968).
7. *Boudin*: L-Dopa Konf. Libanon 1971. szept. 12—16.
8. *Calne, D. B. et al.*: *Lancet* 1, 744 (1969).
9. *Carlsson, A. et al.*: *Science* 127, 471 (1958).
10. *Cotzias, G. C. et al.*: *Mew. Engl. J. Med.* 2, (1969).
11. *Cotzias, G. C. et al.*: *New. Engl. J. Med.* 16, 374 (1967).

12. *Csanda, E.*: Bericht über „La maladie de Parkinson” Konferenz (Libanon, 12—16 Sept. 1971).
13. *Dawies, V. I. et al.*: Science, USA vol. 144 (1964).
14. *Degkwitz, R.*: Med. Klin. 64, 1451 (1969).
15. *Duboisin, R. et al.*: III. Symposium of Parkinson's Disease, (1969).
16. *Ehringer, H., Hornykiewicz, O.*: Klin, Wschr. 38, 1236 (1960).
17. *Farkas E.*: OKI, EGYT-dok. 1800.
18. *Fehling, C.*: Acta Neurol. Scand. 42, 367 (1966).
19. *Friedhoff, A. et al.*: J. Amer. Med. Ass. 184, 285 (1963).
20. *Fünfgeld, E. W.*: Med. Klin. 65, 1703 (1970).
21. *Gauthier, G. et al.*: Presse Med. 3 (1971).
22. *Gerstenbrandt, F., Pateisky, K.*: Wien. Z. Nervenheilk. 20, 90 (1962).
23. *Gilligan, B. S. al.*: Med. J. Aust. 57, 2, 634 (1970).
24. *Goodwin-Austen, R. et al.*: Lancet 2, 165 (1969).
25. *Greer, M., Willams, C.*: Neurology 13, 73 (1963).
26. *Grunert, R. R. et al.*: Virology 26, 262—269 (1965).
27. *Grunert, R. R. et al.*: Virology 26, 269—9 (1965).
28. *Grunert, R. R. et al.*: Fed. Proc. 23, 387 (1964).
29. *Horányi B.*: Neurologia. Medicina (1963).
30. *Hunter, K. R. et al.*: The Lancet 1, 1127 (1970).
31. *Jenkins, R. B., Groh, R. H.*: Lancet (1970).
32. *Jenkins, R.*: Brit. Med. J. 5 (1970).
33. *Juhász P.*: A klinikai neurologia alapjai. Medicina, (1971).
34. *Kapp, W. Leichert*: Forschungsbericht über die Entwicklung der Behandlung des Morbus Parkinson (1817—1970). (Hoffmann—La Rocha AG. 7889. Grenzach) Baden (1971).
35. *Kitamoto*: Drog. Med. Virol Z. 305 (1965).
36. *Knopp, W., Paulson, G., Strayer, M., Wiederholt, W.*: VII. Congress of C. I. N. P. (Prag, 11—15 August 1970).
37. *Leeming, J. T.*: Brit. Med. J. 1, 313—314 (1969).
38. *Maenni, H. F. K., Lange, H. W., Hempel, K.*: Arch. für Pharm. 266, 50—60. (1970). C. A. 73, 23, 093.
39. *Mawdsley, C.*: Brit. Med. J. 1, 331 (1970).
40. *Máté J., Simon M.*: Honvédorvos XXII. 1, 37—53 (1970).
41. *McGeer, P., Zeldowicz, L.*: Canad. Med. Ass. J. 90, 463 (1964).
42. *Montagu, K. A.*: Nature 189, 244 (1957).
43. *Oppolzer, R.*: Wien, med. Wschr. 2, 249—265 (1861).
44. *Ottományi S. et al.*: EGYT-dok. No 1799.
45. *Parkes, J. D. et al.*: Lancet 2, 259—262 (1970).
46. *Peckinbaugh*: Acceptability and field trial of Amantadine derivatives in Naval recruits. Abstract of papers presented at the 6th Internat. Congress. of Chemotherapy 303 in Tokyo (1969).
47. *Rinaldi, F. et al.*: Ann. Fren. Sc. Aff. 78, 105 (1965).
48. *Rondot*: L-Dopa Konf. Libanon 1971. szept. 12—16.
49. *Schwab, J.*: JAMA 208, 1169 (1969).
50. *Schwab, J.*: JAMA 208, 1180—1181 (1969).
51. *Scotti, G.*: Syst. Nerv. 22, 232 (1970).
52. *Siegfried, J. et al.*: Pharmacologia Clin. 2, 23 (1969).
53. *Spiegel, E. A. et al.*: Science 106, 349—350 (1947).
54. *Stetter, H. et al.*: Chem. Ber. 93, 226—230 (1960).
55. *Szomorodicev*: 6 th Internat. Congress. of Chemotherapy Tokyo, 1969.
56. *Timberlake, W. et al.*: IX. Int. Congr. of Neurology (1969).
57. *Tissot, R. et al.*: Presse Med. 77, 619 (1969).
58. *Thome, E.*: L-Dopa Konf. Libanon 1971. szept. 12—16.
59. *Yahr, M. et al.*: Arch. Neurol. 21, 343 (1969).

И. Мадяр: Лечение болезни Паркинсона L-допа и амантадином.

Паркинсонову болезнь описал в 1817 г. *Джемс Паркинсон*. 50 лет после первого ее описания началось адекватное лечение этой болезни и 140 лет после ее описания началось выяснение биохимических основ данной болезни, что открыло новую главу в ее терапии. В ведение в терапию L-допа означает целенаправленное решение нарушения равновесия ацетилхолиновой и допаминовой систем и вероятно, косвенно с этим связана также и амантадиновая терапия. Применение L-допа началось уже 10 лет тому назад; амантадин же продвинул 4 года тому назад в центр интереса. По литературным данным оба препарата дают лучшие результаты, чем любое и прежних антипаркинсоновых средств. Из двух препаратов L-допа оказался более эффективным. Собственные исследования автора, по сути дела, подтверждают литературные данные по этому вопросу. Автор составил регистрировочные карты, пригодные для статистического анализа о 290 больных, леченных им. Общее число леченных больных было большее. Проведенный статистический анализ доказал ценность двух применяемых препаратов. Автор считает — хотя необходимые для выяснения клинического действия отечественные исследования уже проведены — что нужно и в дальнейшем рассматривать вопрос клинического применения этих двух медикаментов, в первую очередь в отношении их совместного применения и далее в отношении комбинации с ингибитором декарбоксилазы. Кроме того следует проводить исследование дальнейших комбинационных методов. Все это сделает возможным понижение доз L-допа и амантадина до минимума, повышения их эффективности и одновременно с этим уменьшение побочных действий. Дальнейшие исследования необходимы и в интересах выяснения механизма действия, особенно в связи с амантадином. Этим мы, возможно, еще больше приблизимся к полному выяснению болезни и синдрома Паркинсона.

Подборная библиография, из-за большого объема, здесь не приводится, но интересующиеся имеют возможность ознакомиться с нею.

Автор выражает благодарность 12-ти институтам, где проводилось клиническое изучение, сотрудникам электронно-вычислительного центра за статистическую обработку данных и химико-фармацевтическому заводу ЕГИТ за систематическое обеспечение медикаментов, что сделало возможны проведенные настоящей работы.

I. Magyar: Die Behandlung der Parkinson-Kranken mit L-Dopa und Amantadin.

In 290 Fällen wurde die Behandlung mit Hilfe von zur statistischen Verarbeitung geeigneten Registrierkarten gewertet. Weitere Überprüfungen verdienen in erster Linie die gemeinsame Anwendung beider Mittel und ihre Kombination mit Decarboxylasehemmer. Diese und andere Kombinationen ermöglichen eine Herabsetzung der L-Dopa- und der Amantadindosen und dadurch eine Verringerung der Nebenwirkungen.

Az l-dopa helye az összetett antiparkinsonos terapiában

MOLNÁR GYULA DR.

A Dopaflex (3,4,-dihydroxyphenylalanin) terapiával szerzett hároméves tapasztalataink lehetővé tették azt, hogy az l-dopával kombinált kezelések értékelését is megkezdjük. Betegeinknél kevés kivétellel, a megelőző anticholinergiás szert változatlanul hagytuk, emellett kezdtük el az l-dopa kezelést. Az l-dopa kedvező hatásának észlelése után már gyakran kihagytuk a megelőző gyógyszert, vagy csökkentettük annak adagját. Ezzel elértük azt, hogy egy meghatározott kezelési szakaszban az l-dopát önmagában szedő betegek kezelésével is tapasztalatot szerezhettünk. Ezzel bizonyítható volt a megelőző gyógyszerekhez adott l-dopa kedvező hatása más gyógyszer együtthatása nélkül.

Therapiás próbálkozásaink sokfélesége mutatja, hogy betegeinknél, a hosszú kezelési időszak alatt előbb-utóbb összetett kezeléshez kellett folyamodnunk, átmeneti, vagy hosszú időre. Ennek számtalan, szinte minden betegnél más-más oka van (az l-dopa adag emelésének akadályai mellékhatás miatt, egyes tünetekre, pl. tremorra vonatkozó hatásatlanság, hosszabb-rövidebb idő után észlelt hatáscsökkenés, a kezdeti l-dopa + anticholinerg szer esetében észlelt jótékony hatás, a beteg teljes averziója valamely gyógyszerrel szemben, más antiparkinsonos szer javára, amelyhez ragaszkodott). A meglehetősen tarka összetételek alkalmazása során tudomásul kellett venni azt, hogy átalakultak a fogalmaink a basis és az adjuvans antiparkinsonos gyógyszerösszetételek megítélésében. Azoknál a betegeknél, akik csak minimalis (1—1,5 g) Dopaflexet toleráltak és magas anticholinerg dosisokat kaptak (Parkan, Tremaril) nem tekintettük az l-dopát „első” basis antiparkinsonos szernek, — ezt a szerepet továbbra is az anticholinergiás gyógyszer töltötte be. Ha magas l-dopa dosist kapott a beteg minimalis anticholinergiás gyógyszerrel, a basis gyógyszernek a Dopaflexet kellett tekintenünk, fenntartó standard adagolásra törekedtünk és inkább változtattunk a kisebb adagú anticholinergiás szer adagjain.

A Viregytet (Amantadin) még magas terapias adag mellett sem (300—400 mg) fogadhattuk el basis antiparkinsonos szernek, mert — mint e kötet több munkája is bizonyítja —, kedvező klinikai hatás mellett sem várhatunk hosszú, egyenletes terapias effectust. Másrésről, a pharmacologiai hatásmechanizmus tisztázatlansága miatt sem lehet állást foglalni amellett, hogy melyik gyógyszer támogatja a másik hatását egy adott összetétel esetén.

Tapasztalataink szerint nem várható, hogy beszűkül a gyógyszerkombinációk száma. Ha csak 2—3 féle összetétel vizsgálatára korlátozódunk is, nagyobb statisztikai feldolgozás hosszú ideig eltart, akkor is, ha a klinika, speciális beteganyag gyűjtésére a lehetőségeket kialakítja. A kombinációk elemzését is az l-dopa kipróbálásához hasonlóan több intézmény összefogásával lehetne viszonylag rövid idő alatt elvégezni. Az egyéges kezelési elvek kialakítása és a kombinált kezelések végrehajtása, értékelése még nehezebb, mint az l-dopa kipróbálása volt.

Ezért az eddigi, előzetes tapasztalatainkat — az egyes csoportokban viszonylag kevés elemszám ellenére — érdemesnek tartjuk leírni, mert beteganyagunk összetétele megfelelően reprezentálhat egy későbbi nagyobb beteganyagot. A terápiás elvek további, összetett terápiás munkára vonatkozóan is, már most körvonalazhatók és néhány gyakorlati szempont kiemelésével, korlátozott érvényességgel meg is határozhatók.

Osztályon fekvő és ambulans betegeknél egyaránt vizsgáltuk az l-dopa és az l-dopával kombinált antiparkinsonos szerek együttes hatását. Eddig 66 betegre (34 férfi és 32 nő) terjedtek ki klinikopharmacologiai vizsgálataink. A betegek életkora 42—84 év (1 Wilson-kóros beteg 20 éves). A kezelés tartama 2 parkinsonos betegnél a 2 évet meghaladta. 13 betegnél 1 év feletti, 11 betegnél 1/2 év feletti, 13 betegnél 1/2 év alatti, közel 1/2 éves a kezelési idő.

I. táblázat

A terápiás betegcsoportok tüneti megoszlása

Klinikai csoportok	N = 56	Domináns tünetek			Hypokinesis-rigor-syndr.
		Hypokinesis rigor tremor			
Parkinsonismus					
cerebrovascularis	35	31	3	1	34
postencephalitis	7	4	2	1	6
posttraumás	3	1	—	2	—
toxicus encephalopathia	4	2	1	1	2
Nem kideríthető aetiologiajú parkinsonismus	7	5	—	2	7
Összesen :	56	43	6	7	49

A betegek kórismé szerinti és tüneti megoszlását mutatja az I. táblázat. A táblázatból látható, hogy a vizsgált betegeink többsége cerebrovascularis laesióval járó Parkinson-syndroma volt. Aetiologiai szempontok szerint semmilyen válogatás nem történt, de tüneti szempontból — az l-dopa terápia kezdetén — a hypokinezis-rigor syndromákat előnyben részesítettük. Ezzel magyarázható a hypokinezis-rigor syndromás betegek túlsúlya. Viszonylag kevés a tremor dominantiajú parkinsonismus a vizsgált csoportokban. Külön csoportba soroltuk az ismeretlen, vagy ki nem deríthető okú parkinsonismusokat. Az irodalomban idiopathias parkinsonismusként csoportosítják ezeket. Mi azokat soroltuk ide, akiknél aetiologiai faktor az anamnesisben nem volt kideríthető és nem voltak cerebrovascularis laesiora utaló tüneteik, nem volt bizonyítható általános arteriosclerosis és nem voltak hypertóniások.

Az irodalomban szaporodnak a nem parkinsonos, extrapyramidalis és más mozgászavarral járó kórképekben alkalmazott l-dopa hatásról szóló közlemények. Még nem alakult ki egységes álláspont, nagyobb beteganyaggon szerzett tapasztalatok alapján. Sok az ellentmondásos észlelés, ezért csak néhány betegnél próbáltuk meg terápiás célzattal adagolni az l-dopát. Erre vonatkozó adatainkat foglaltuk össze a II. táblázatban.

A 10 beteg közül csak 3 a gyógyszeres parkinsonoid javult és a cerebriális atrophian észleltünk átmeneti javulást. A Wilson-kóros betegünk-nél penicilliamin + Dopaflex adása mellett észleltünk javulást, illetve

Betegség	l-dopa adag (g/nap)	Therápiás hatás
Cerebralis atrophia (2) (hypokinesia, dementia)	3	Átmeneti, psychés dinamizáló hatás
Psychogen mutismus (1) (mozgás-retardatio)	3	Hatás nélkül
Katatonía (1)	2	Rövid átmeneti mozgásjavulás
Wilson kór (1)	1,5	Extrapiramidális tünetek javulása (penicillamin th. is)
Huntington kór (1)	3	A choreiform mozgások rosszabbodása
Dystonia musc. def. (1)	3	Hatás nélkül
Gyógyszeres parkinsonoid (3)	2	Hypokinesia javulása

hosszú időn keresztül tünetmentességet. A Huntington-kóros betegnél átmenetileg még enyhe mozgásfokozódást is észleltünk, a mozgászavar nem javult. A psychogen mutismus esetében a kezelés második, harmadik napján néhány szóban, kontaktus felvételben megnyilvánuló oldódást észleltünk, a mozgás-megrekedés nem javult. A cerebralis atrophias betegnél psychés dinamizáló hatást észleltünk, egyikükönél tremor is megfigyelhető volt, amely Dopaflexre nem javult.

Összetett antiparkinsonos kezelések

III. táblázat

Összetétel	N	Fenntartó adagok		Javulás (n)
		l-dopa	egyéb	
l-dopa + Tremaril	25	3,2 g/nap	19,5 mg/nap	17
l-dopa + Viregyt	6	2,2 g/nap	200,0 mg/nap	4
l-dopa + Viregyt + anticholinerg szer	8	2,5 g/nap	150,0 mg/nap 18,0 mg/nap	3
l-dopa + Parkan	7	2,1 g/nap	10,0 mg/nap	5
l-dopa + Kemadrin	3	3,8 g/nap	11,2 mg/nap	3
Ritkán alkalmazott összetételek				
l-dopa + alphamethyl-dopa	3	2,0 g/nap	375,0 mg/nap	2
l-dopa + Melipramin	2	2,5 g/nap	50,0 mg/nap	2
l-dopa + Dexetimid	3	2,5 g/nap	1 amp.	1
l-dopa + Grandaxin	8	2,8 g/nap	75,0 mg/nap	2
l-dopa + Bellafit	1	3,0 g/nap	1 tbl.	1
Összesen:	66			40
l-dopa önmagában	17	3,3 g/nap		7(+10*)

* Átmeneti javulás.

A különböző gyógyszeres kombinációkat a III. táblázatban foglalt betegcsoportokon próbáltuk ki. Tízféle kombinációt alkalmaztunk. Ebből 6 féle összetételben szerepel anticholinergias szer, elsősorban Tremaril, Parkan, Kemadrin. Nem vettük külön figyelembe a különböző értágítókat és nyugtatókat is szedő betegeknél ezeket a gyógyszereket. A kombinációk között 2 olyan szerepel, amelyben az adjuvans nem rendelkezik önmagában antiparkinsonos hatással (Melipramin, Grandaxin). A kezelték fontosabb adatait III. táblázaton mutatjuk be.

A már említett okok miatt előbb-utóbb összetett therápiában részesültek betegeink. Ennek ellenére az l-dopa önálló antiparkinsonos hatását is értékelni tudtuk 17 betegnél, egy-egy therápiás szakasz alatt. A megelőző gyógyszerekhez hozzáadott l-dopa értékelését figyelembe véve jóval nagyobb az értékelhető l-dopa esetek száma, hiszen az l-dopa hatása egyértelműen regisztrálható volt az addig beállított gyógyszerek változatlanul hagyása mellett. A 17 külön értékelt beteg közül 7-nél volt észlelhető következetes javulás, amely egymás utáni ismételt ellenőrzések alapján mindig megállapítható volt. Átmenetileg javultaknak tartottuk azokat a betegeket, akiknél a 2—4 hetes ellenőrzések során egy valamely tünetben visszaeséseket is tapasztaltunk, de a többi tünet javult, vagy megmaradt az előző javult állapot. Az l-dopa hatása, amint azt megelőzőleg is megállapítottuk, elsősorban a hypokinesisre és rigorra kedvező (jelentés az EGYT-nek 1971, Parkinson Kerekasztal Konferencia 1972.). Ezt bizonyítják a ma már csaknem áttekinthetetlenül gazdag klinikopharmacologiai elemzések az irodalomban. Ez a hatás magyarázható elsősorban a már ismert biochemiai mechanizmusokkal. Kraszov (1973) l-dopával kezelték EEG analysis alapján vonja le azt a következtetést, hogy az akinesis-rigor syndromában gyakran észlelhető alpha-rhythmus rendellenességek az l-dopa therápiára rendeződnek. Az alpha hullám activitas maxima occipitalis irányban, és a vertex felé tolódott el, az alpha rhythmus rendezettebb volt, a theta hullám activitása csökkent a centralis régiókban. Ilyen jellegű EEG változások korrelációban álltak a javulás mértékével. A tremor és a tremor-rigor syndromában a javulás minimális volt, vagy nem észlelték, s az EEG, amely alterált volt, significans változást a kezelés alatt nem mutatott.

Az összetett kezelésekből, javultnak azokat a betegeket tekintettük, akiknél a kezelési idő alatt mindhárom tünetben javulást észleltünk, a tremor esetében is legalább átmeneti javulást láttunk és visszaesést nem észleltünk. Dominans tünet volt a tremor 7 betegnél, ezek közül csak 3-nál volt tartósabb javulás a tremorban, a többiekénél csak átmeneti tremor-csökkenést regisztráltunk. A táblázatból látható, hogy igen kedvező a javulási arány a Dopaflex + Tremaril, Dopflex + Parkan kombináció esetén (a betegek több mint 2/a javult). Az l-dopához adott Viregyt és/vagy anticholinerg szer együttadása esetén a betegek több mint a fele javult.

A többi kombinációs kezelés száma viszonylag kicsi, de az egyedi tapasztalatok már lehetővé teszik a kezeléseket kiterjesztését, illetve a kevéssé adequat indicatio beszűkítését. A Dexetimidet csak injectioban próbáltuk ki, mert tablettá még nem állt rendelkezésünkre. A két esetben észlelt tüneti javulást nem tartjuk jelentősnek. A tablettázott retard készítményeket jónak tartják, gyógyszeres parkinsonoidban.

A Grandaxinnal (EGYT kísérleti gyógyszer) kezelt betegek közül csak 2-nél észleltünk átmeneti javulást így adjuvans szernek nem ajánlható.

Nagyobb adag alkalmazása esetén az emotionalis feszültség csökkenése révén tremor enyhülés lehetőségével számolhatunk. A nagyobb adag azonban további nagyvolumenű tablettá mennyiség bevitelével jár, amelytől a betegek érthetően viszolyognak, hiszen maga az l-dopa is jelentős volument képez és a kezelés elég gyakran együtt jár gastrointestinalis panaszok átmeneti jelentkezésével. Több betegünk visszautasította a Grandaxin hozzáadását Dopaflexhez (napi 4—10 tablettá bevitelét jelentette volna). A Bellafit-tel történő kombinációt — ismerve a két gyógyszer pharmacologiai együtthatását — véleményünk szerint a Bellafit „régí gyógyszer” minősítése ellenére sem kellene háttérbe szorítanunk, bár eddig magunk is ezt tettük.

Az l-dopa és kombinációi értékelésében nem tartottuk megfelelőnek a több fokozatú javulás megjelölést, mert egy „átmetszeti” értékelés során ugyan, ilyen csoportosítás összeállítható, de ha egy beteg fél—három éves kezelési idejét tekintjük, már ilyen „minősítések” nem helytállóak. (Többféle tüneti változás, többszörös kombinációk, mellékhatások dinamikájának hullámvonalát kapnánk.)

Hasonlóan bonyolult a helyzet egy hosszabb időre vonatkozó átlag-dosis megállapításában. Gyakran kerül sor a már standard szint kisebb-nagyobb változtatására (mellékhatások, hatáscsökkenés). Mindenesetre a leghosszabb időn át változatlanul adott (2 hónap — 1 év) standard fenntartó dosisek, amelyek mellett a tüneti változások a többször egymás utáni ellenőrzéseken regisztrálhatók, alkalmasak a fenntartó átlag-dosisok megállapítására.

IV. táblázat

Mellékhatások és laboratóriumi eltérések l-dopa és összetett antiparkinsonos kezelés alatt

Mellékhatások		Laboratóriumi eltérések	
gastrointestinalis	19	leukopenia	5
hypotonia	7	kóros májfunctio	7
izgatottság	7	polyuria	2
zavartság	4	albuminuria	2
hypomania	2	pyuria	2
vizelet retentio	5	melanin fokozódás (bőrben)	1
hyperkinesis	3		

N = 66

Összesen 47

19 betegnél

A táblázatból látható, hogy a Dopaflex + Kemadrin csoport kivételével az összetett csoportokban mindenütt alacsonyabb az l-dopa dosis, mint a tisztán l-dopa csoportokban. Ez jelentheti azt, hogy a nagyobb l-dopa dosist nem tolerálók kerültek elsősorban összetett terápiára, de egyúttal azt is mutatja, hogy a kombinációk alkalmazása lehetővé teszi az l-dopa fenntartó adagjának csökkentését.

Megbeszélés:

Az l-dopa együtt adása anticholinerg szerekkel számos klinikai tapasztalat szerint előnyös és a hatásmechanizmusra vonatkozó mai ismer-

reték szerint elméletileg megalapozott. (Klavans 1968, Yahr 1969, Rinne 1970, Burn 1971, Rinne 1972.)

Tapasztalataink szerint Parkannal, Tremarillal, Kemadrinnal jó kombinációkat állíthatunk össze.

Alacsonyabb átlagdosis szükséges az alpha-methyl-dopával kombinált l-dopa kezelésekben. Ezzel is alátámasztható annak a törekvésnek a létjogosultsága, amely az adjuváló szerek adásával elérhető l-dopa vérszint emelését célozza. A megfelelő magas l-dopa vérszint már kisebb l-dopa adagokkal is elérhető és fenntartható. Az alpha-methyl-dopának önmagában is van antiparkinsonos hatása (Tóth 1971). Az l-dopához adott alpha-methyl-dopa (Dopegyt) adjuválás — akinél ez lehetséges — pl. hypertónias betegnél, lehetővé teszi, a napi l-dopa adag csökkentését.

Sweet és *mts* (1973) azt tapasztalták, hogy 250—750 mg alpha-methyl-dopa adjuválása növeli az l-dopa effectust a vérnyomás significansan nem csökken, de dyskinesisek előfordulása gyakoribb.

Még hatásosabb adjuvansnak ígérkeznek a decarboxylaze gátló készítmények (*Birkmayer* 1969, *Barbeau* 1971, *Rinné* 1972, *Yahr* 1971). Alpha-methyl-dopa hydrasinnal (MK—486) a napi l-dopa adag 60—70⁰/₀-kal csökkenthető és mintegy 52⁰/₀-kal gyakoribbá válik a kedvező terápiás válasz. A vérben az l-dopa—dopamin arány 11,5-ről 62,5-re növekszik (*Mars* 1973). Anticholinergias szer, vagy amantadin kezelés meghagyása mellett az l-dopa beállítása inhibitorral együtt nemcsak gyakoribb javulást eredményez, hanem kisebb a mellékhatások előfordulása is (*Marsden* 1973).

V. táblázat

Dopamin test l-dopát szedő betegek vizeletéből (n=56).						A rendelt adagot nem szedőknél (n = 9)
Napi dosis (g)	0	1,5—2	2,5—3	3,5—4	4,5—5,5	2,6*
Dopamin (µg/ml)	—	50—500	350—800	600—1200	500—1500	240 (átlag)

Megjegyzés: * a 9 beteg átlagos l-dopa adagja. 9 beteg közül 8-nál tüneti visszaesés észlelhető a laboratóriumi vizsgálat idején.

Amint az V. táblázatból is látható, törekednünk kell a mellékhatások csökkentésére. Betegeinknél jelentős arányban tapasztaltunk gastrointestinalis panaszok előfordulását, elsősorban a kezelés első-harmadik napján. Később az ilyen jellegű panaszok előfordulása már ritka, adagemelés, esetleges kihagyás utáni ismételt beállításnál jelentkezhetnek. Lehetséges, hogy más okból kialakuló gastritiszes panaszokat fokozza. Hasonló arányú mellékhatást észleltek mások is. Fontos az, hogy a beteg tudatában legyen annak, hogy az l-dopa bevitelének nem állandó velejárója a gyomorpanasz. Az első napokban érzett gastrointestinalis sensatiók visszatartják a beteget a megfelelő standard dosis beállításától.

Hypotensio előfordulása nem ritka, valószínű, hogy néhány hypotóniára hajlamos betegnél fordul elő elsősorban, mert ugyanannál a beteg-

nél többszöri előfordulást tapasztaltunk, s a betegek többségénél semmilyen vérnyomás változást nem észleltünk. Elsősorban idős, cardioscleroticusan esékény betegeknél kell nagy óvatosságot tanúsítanunk (Goldberg 1971). Gazdag irodalma van az l-dopa psychés functiókra kifejett hatásának (Birkmayer 1972).

A Viregytet is szedő betegeinknél gyakoribb volt az izgatottság, zavartság előfordulása. Első vizsgálataink óta azt tapasztaltuk, hogy napi egy, legfeljebb két Viregyt hozzáadása az l-dopához, már jóval kisebb arányban okoz izgatottságot, zavartságot. Így, a Dopaflex + Viregyt ösztetétel is egyik választási lehetőség. Ez irodalmi adatokkal is alátámasztható (Schwab 1969, Parkes 1971 és mások).

Fontos a vizelet retentio észlelése, mert nem ritkán cystitises szövődeményeket láttunk (laboratóriumi eltérések, IV. táblázat). Három esetben észleltünk mellékhatásként a Parkinson syndromával ellentétes előjelű hyperkinesiseket, dyskinesiseket. Talán jellemző, hogy ezeket az átmeneti mozgászavarokat a betegek szívesebben elviselték, mint az adagsökkenéssel járó esetleges visszaesést az alapbetegségben. A laboratóriumi eltérések előfordulási aránya nem nagy, az észlelt leukopenia rendszerint átmeneti. Kóros májfunkciójú betegeknél az l-dopa kezelés alatt gyakoribb májfunkció ellenőrzést tartottunk fontosnak, s ha májfunkcióban rosszabbodás nincs, nem tartjuk kontraindikálnak az l-dopa kezelést.

A megelőzőleg kidolgozott gyorstest ellenőrzéseket (melyekről már beszámoltunk; 1973) fontos kiegészítő laboratóriumi vizsgálatnak tartjuk. Az l-dopa dosis és a dopamin ürítés közötti correlatio ugyan nem szoros, a keretingadozás nagy, ennek ellenére a vizsgálatot gyakorlati értéke miatt rendszeresen elvégezzük. Minden esetben felderíthetők az alacsony dopamin ürítők, és hyperkineticus mellékhatások esetén igazolható a magas dopamin ürítés. Ezeknél a betegeknél vagy gyógyszer adag csökkentés, vagy kihagyás történt, vagy néhány betegről következetesen megállapítható, hogy az alacsony ürítők sorába tartozik. A három hyperkineticus betegnél igazolható volt a magas, 1100—1500 mikrog/ml dopamin ürítés. A gyógyszert időnként kihagyó, vagy csökkentő betegnél a rendelt 2,6 g/nap átlagdosis mellett csak 240 mikrog/ml volt a vizelet dopamin koncentrációja.

Összefoglalás

A Dopaflex és egyéb antiparkinsonos, valamint adjuvans szerek együttes hatását vizsgáltuk 56 parkinsonos és 10 nem parkinsonos betegnél. Megállapítottuk, hogy a Dopaflexhez adott Parkan, Tremaril, Kemadrin bevált a Parkinson-syndromák összetett kezelésében.

További választási lehetőség: a Dopaflex (2,5—3,5 g/nap) + Viregyt (100—200 mg/nap), de ez esetben a mellékhatások megfigyelésére fokozottabb gondot kell fordítani. Az ismert biokémiai mechanizmusok alapján ésszerű lenne az l-dopa+anticholinerg szerek szélesebb körű alkalmazása (Dopaflex + Parkan, Dopaflex + Bellafit). A rendszeres therapiás ellenőrzést célszerű kiegészíteni vizelet-dopamin-szint próbákkal.

Irodalmi adatok alapján várható, hogy további l-dopa kombinációk lépnek be a hatásos gyógyszerösszetételek sorába (l-dopa+decarboxylaze inhibitor).

1. *Barbeau, A., L. Gillo-Jofroy and H. Mars*: Treatment of Parkinson's disease with levodopa and Ro 4—4602. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2, 353—359. 1971 (b)
2. *Birkmayer, M.*: Experimentelle Ergebnisse über die Kombinationshandlung des Parkinson-syndroms mit L-DOPA und einen Decarboxylasehemmer (Ro—4—4602). *Wien, klin. Wschr.* 81, 677—679. 1969.
3. *Birkmayer, W., Danielczyk, W., Neumayer, E. and Riederer, P.*: The biochemical aspects of behaviour. Parkinson's disease. (Proceedings the Fourth International Symposium on Parkinson's Disease, Zurich, 1972. (Vol. 1. 176—185.
4. *Birkmayer, M. and Mentasti, M.*: Weitere experimentelle Untersuchungen über den Catecholaminstoffwechsel bei extrapyramidalen Erkrankungen (Parkinson und Chorea Syndrom), *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 210. 29—35. 1967.
5. *Burn, J. H.*: Levodopa and Anticholinergic Drugs in Parkinsonism. *Brit. med. J.* 2, 773—774. 1971.
6. *Butscher, L. L. and Engel, J.*: Behavioural and biochemical effects of L—DOPA after peripheral decarboxylase inhibition. *Brain Res.* 15, 223—242. 1969.
7. *Clane, D. B., Brennan, J., Spiers, A. S. D., Stern, G. M.*: Hypotension caused by L-dopa. *Brit. med. J.* 1, 474—475. 1970.
8. *Cotzias, G. C.*: Metabolic modification of some neurological disorders, *J. Amer. med. Ass.* 210, 1255—1262. 1969.
9. *Cotzias, G. C. and Papavasiliou, P.*: Blocking the negative effects of pyridoxine on patients receiving levodopa. *J. Amer. med. Ass.* 215, 1504. 1971.
10. *Duvoisin, R. C., Yarh, M. D. and Cote, L. D.*: Pyridoxine reversal of L-dopa effects in Parkinsonism. *Trans. Amer. neurol. Ass.* 94, 81—82. 1969.
11. *Dodwin-Austen, R. B., Frears, C. C., Bergmann, S., Parkers, J. D. and Knill-Jones, R. P.*: Combined treatment of parkinsonism with L-dopa and amantadine. *Lancet* 11, 383—385. 1970.
12. *Goldberg, L. I. and Whitsett, T. L.*: Side-effects of L-dopa-cardiovascular disturbances. *Proc. 4th Bel-Air Symposium*, Ed. de Ajuriaguerra, Geneva, 1971, pp. 491—495.
13. *Grelak, R. P., Clark, R., Stump, J. M. and Vernier, V. G.*: Amantadine-dopamine interaction: possible mode of action in Parkinsonism. *Science* 169, 203—204. 1970.
14. *Klawans, H. L.*: Diseases of the Nervous System The Pharmacology of Parkinsonism, *Dis. of Nerv. Syst.* 29, 805—816. 1968.
15. *Klawans, H. L.*: Observations on the range of efficiency of L-Dopa *Confin. neurol.* 33, 133—145. 1971.
16. *Klawans, H. L., R. R. Mc. Kendall*: Observations on the effects of levodopa on tardive lingual-fascial-buccal dyskinesia *J. Neurol. Sci.* 14, 189—192. 1971.
17. *Klawans, H. L.*: Observations on the range of efficiency of L-Dopa *Confin. neurol.* 33, 133—145. 1971.
18. *Krasznov, E. A. és Romenskaja, L. Ch.*: Kliniko-encephalographiás vizsgálatok a Parkinson-kór L-dopa terápiája alatt. *Korszakov Zsurnál.* 520—523. 1973.
19. *Mann, D. C., Pearce, L. A. and Waterbury, L. D.*: Amantadine for Parkinson's disease. *Neurology.* 22, 958—962. 1972.
20. *Mars, H.*: Modification of Levodopa Effect by Systemic Decarboxylase Inhibition. *Arch. Neurol.* 28, 91—95. 1973.
21. *Marsden, C. D., Barry, P. E., Parkers, J. D., Zilkha, K. J.*: Treatment of Parkinson's disease with levodopa combined with L-alpha-methyldopahydrazine, an inhibitor of extracerebral DOPA decarboxylase. *J. Neurol. Neurosurgery. Psychiat.* 36, 10—14. 1973.
22. *Molnár Gy.*: Az L-Dopa klinikai alkalmazásának ellenőrzése laboratóriumi vizsgálatokkal. *Ideggyógy. Szemle.* 26, 173—183. 1973.
23. *Muenter, G. M. and Owen, C. A.*: Metabolism of L-dihydroxy-phenilalanine by patients with Parkinson's disease. *Mayo Clin. Proc.* 45, 645—656. 1970.
24. *Nakano, K. N. and Tyler, H. K.*: A double-blind study of the effects of Levodopa in Parkinson's disease. *Neurology.* 21, 1069—1074. 1971.
25. *Parkers, J. D., Zilkha, K. J., Calver, D. M. and Knill, R. P.*: Controlled trial of amantadine hydrochloride in Parkinson's disease. *Lancet* I. 259—262, 1970.

26. Parkers, J. D., G. Gruzon, P. J., Knott, R., Tattersall, Baxter, R. C. H., Knill-Jones, R. P., Marsden, C. D. and Vollum, D.: Treatment of Parkinson's disease with amantadine and L-Dopa: a one year study. *Lancet* I, 1083—1086. 1971.
27. Rinne, U. K. and V. Sonninen: A double-blind study of L-Dopa treatment in Parkinson's disease. *Europ. Neurol.* I. 180—191. 1968.
28. Rinne, U. K., Sonninen V. and Hyppä, N.: Effect of L-Dopa on brain monoamines and their metabolites in Parkinson's disease. *Life. Sci.* 10, 549—557. 1971. (a).
29. Rinne, U. K., Sonninen, V. and Siirtola, T.: Treatment of Parkinson's Disease with Amantadine and L-Dopa. *Europ. Neurol.* 1971. in press.
30. Schwab, R. S. and England, A. C. Jr.: Amantadine HCl (Symmetrel) and its relation to levo-dopa in the treatment of Parkinson's disease. *Trans. Amer. Neurol. Ass.* 94, 85—90. 1969.
31. Sacks, O. W., Majorie, B. M., Kohl, S., Charles, M. A. et al.: Effects of levodopa in parkinsonian patients with dementia. *Neurology.* 22, 516—519. 1972.
32. Sweet, R. D., Lee, J. E. and McDowell, F. H.: Methyl-dopa as an adjunct to levo-dopa treatment of Parkinson's disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* 13, 23—27. 1973.
33. Tóth Sz.: Az alfa-methyl-dopa (Dopegyt) hatása az extrapyramidalis mozgászavarokra. *Ideggyógyászati Szemle* 24, 19—21. 1971.
34. Yahr, M. D. and Duvoisin, R. C.: Pyridoxine, Levodopa, and L-Methyl-dopa Hydrazine regimen in Parkinsonism. *J. Amer. med. Ass.* 216, 13, 2141, 1971.

Д. Молнар: Место L-допа в комплексной антипаркинсоновой терапии.

Автор исследовал совместное действие препарата допафлекс и других антипаркинсоновых, а также вспомогательных средств на 56 паркинсоновых и на 10 непаркинсоновых больных. Он установил, что комбинация допафлекса с парканом, тремарилом, кемадрином оправдалась в комплексном лечении синдромом Паркинсона.

Дальнейшие возможности комбинации: допафлекс (2,5—3,5) сутки + вирегит (100—200 мг/сутки), но в этом случае нужно уделять больше внимания наблюдению за возможными побочными действиями. На основании известного биохимического механизма было бы целесообразно более широкое применение комбинации L-допа + антихолинергические средства (допафлекс + паркан, допафлекс + беллафит). Нужно было бы дополнять систематический терапевтический контроль определением содержания допамина в моче.

На основании литературных данных можно ожидать, что комбинации L-допа вступят в ряд эффективных медикаментозных средств лечения (L-допа + ингибитор декарбоксилазы).

Gy. Molnár: Die Stellung von L-Dopa in der kombinierten Parkinson-Therapie.

Bei 56 Parkinson- und bei 10 nicht Parkinson-Kranken wurde eine kombinierte Behandlung ausgeführt. Die Zugabe von Parkan, Tremoril oder Kemadrin zum Dopaflex hat sich bewährt. Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Dopaflex (2,5—3,5 g pro Tag) und Viregyt (100—200 mg pro Tag) muss man gesteigert auf die Nebenwirkungen achten. Mit Rücksicht auf die bekannten biochemischen Mechanismen ist die ausgedehntere Anwendung von L-Dopa und anticholinergen Mitteln (Dopaflex + Parkan, Dopaflex + Bellafit) angeraten. Es ist zweckmässig, die systematische Überwachung mit der Verfolgung des Dopaminspiegels im Urin zu ergänzen.

Pécsi Orvostudományi Egyetem, Ideg- és Elmeklinika
(Igazgató: Dr. Pálffy György egyetemi tanár) közleménye

Parkinsonos betegek huzamos ideig tartó Dopaflex (l-dopa) terapiájáról

GASZNER PÉTER DR

A substantia nigra és triatum rendszer dopaminszegénysége parkinsonos betegeknek *Ehringer* és *Hornykiewicz* 1960-as közlése óta vált ismeretessé. Felismerve a dopamin transmitter szerepét, majd praecursorának, az l-dopának a vér-agy gáton történő akadálytalan átjutását és az idegszövetben dopaminná történő lebomlását, gyors térhódítást nyert a parkinsonismus gyógyításában (3, 1, 2, 6, 22, 5, 10, 16, 17, 18, 8).

A vérpályába jutott l-dopa (L-3, -4 dihydrophenylalanin) a vér-agy gáton átjut, decarboxylalódik, dopaminná (3, — dihydroxyphenaethylamin) alakulva fejti ki ingerületátvivő hatását, elsősorban az extrapyramidalis rendszeren keresztül (3, 16). Munkánkban új, magyar l-dopa készítmény, a Dopaflex therapiás effectusáról számolunk be.

Anyag és módszer

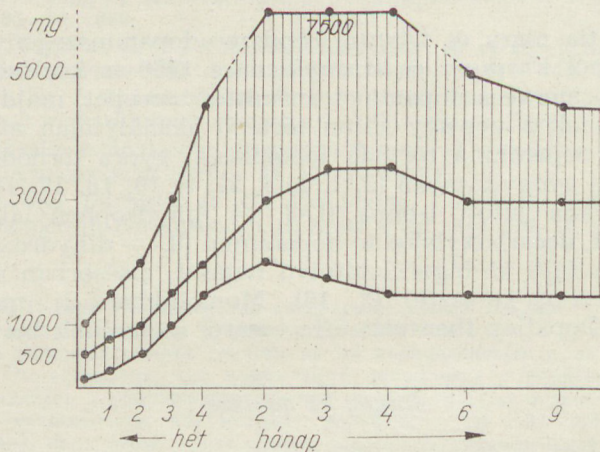
A vizsgálat 37 parkinsonos és 3 amyotrophiás lateralsclerotikus esetre terjed ki, akik a POTE Ideg- és Elmeklinikáján álltak kezelés alatt. A megfigyelés időszakában az antiparkinsonos szerek közül kizárólag Dopaflex therapiában részesültek. Ezt megelőzően már történt próbálkozás egyéb antiparkinsonos szerrel, kevés eredménnyel. A parkinsonos betegek közül 19 férfi és 18 nő volt, életkoruk 10 év és 85 év között változott, az átlagos életkor 57,3 év volt. A betegek kórisméit az 1 táblázat szemlélteti. 37 parkinsonos eset közül 15 betegnél arteriosclerosis, 11-nél hypertonia okozta a tüneteket. 2 esetben a parkinsonos tüneteket a kórelőzményben szereplő súlyos fejtraumával hoztuk összefüggésbe. A kórokok között két esetben szerepelt hypoxiás agyi laesio, narcosisból történt késői ébredés, illetve chronicus CO-mérgezés miatt. 5 esetet postencephalitis parkinsonismusnak tartottunk. Egy 57 éves férfit hereditaer megbetegedésnek véltünk. Egy 26 éves nőnél parainfectiosus encephalitis utáni állapotban határozott parkinsonos tünetek miatt kezdtük el az l-dopa adagolását.

A parkinsonos tünetek megjelenése és a therapia megkezdése között 3 hónaptól 20 év telt el, átlagosan 4,3 év.

1. táblázat

Kórisme	Betegek száma	Átlagos életkoruk (év)
Morbus Parkinsoni	1	57
Parkinsonismus postencephaliticus	5	43
Encephalopathia arteriosclerotica	15	69
Encephalopathia hypertonica	11	57
Encephalopathia posttraumatica	2	38
Laesio anoxycia cerebri	2	49
Status post encephalidem parainfectiosam	1	26

Az l-dopa terapiát peroralisan végeztük Dopaflex tbl.-val (EGYT által előállított tbl. 500 mg hatóanyagot tartalmaz). Az adagolást az 1. ábra szemlélteti. Az átlagos kezdő dosis 500 mg volt, napi háromszori elosztásban, étkezés közben szedve. Igen lassan, a napi adagot fokozatosan emelve értük el az optimalis terapiás dosist, melyet individualisan, a klinikai tünetek javulásával és a mellékhatások figyelembevételével állapítottunk meg. Abban az esetben, amikor nagy volt a klinikai tünetek napközi hullámzása, feltételezve az l-dopa és a dopamin vérszint hul-



1. ábra

lámzását, napi négyszeri elosztásban adtuk a gyógyszert. A legnagyobb napi adag 7,5 g, a legkisebb 1,75 g, az átlagos maximalis, optimalis dosis 3,5 g volt. Kezelés közben, melléktünetek jelentkezése esetén a gyógyszer mennyiségét átmenetileg csökkentettük, majd óvatosan ismét növeltük, így a mellékhatások többnyire elmaradtak. A fenntartó adag átlagosan napi 3 g volt. A Dopaflexet egy hónaptól 17 hónapig terjedő időszakban szedték a betegek. A rövidebb ideig tartó gyógyszereszedés a kontroll elmulasztása miatt történt.

A terapia előtt és alatt laboratóriumi vizsgálatokat végeztünk: teljes vérkép, vizelet (általános), májfunctiós próbák (serum bilirubin, thymol), vvt.süllyedés, serum elektrolytek, maradék nitrogen meghatározás történt. EKG vizsgálatot is végeztünk.

A parkinsonos tünetek változásainak megítélésére az EGYT által kiadott tesztlap vizsgálatait alkalmaztuk. Az ismert trias mellett (tremor, rigor, akinesis) figyelmünk kiterjedt számos egyéb parkinsonos tünetre is (vegetatív tünetek, bradypsiche stb.).

Eredmények

A parkinsonos tünetek változása igen különböző volt az l-dopa terapia alatt. A mellékhatások elkerülése miatt a gyógyszer adagját csak igen lassan emeltük, így a jó terapiás dosist többnyire csak a 2.—3. hónapban értük el. Előfordult, hogy a terapia megkezdése után két-három héttel relative kis hatóanyag-mennyiség — 1500 mg — is jelentős

javulást eredményezett. Az optimalis dosis egy-két hónapi szedése még további javulást eredményezett. Egy esetben napi 7,5 g Dopaflex szedése mellett jelentkezett a kívánt hatás, ugyanakkor mellékhatást nem észleltünk.

A Dopaflex terapia mindössze hét esetben nem hozott javulást — közülük 4 beteg egy hónapig, kettő 2 hónapig szedte a gyógyszert. Egy 46 éves nő parkinsonos tünetei — melyek 3 éve kezdődtek és feltehetően narcosis alatti hypoxiás agyi károsodás következtében alakultak ki — 9 havi l-dopa terapia után sem javultak, azonban a maximalis napi dosis a melléktünetek miatt csak 2,25 g volt.

2. táblázat
Parkinsonos tünetek változása Dopaflex terapia alatt

Bekövetkezett:	Tremor N : 28	Rigor N : 37	Akinesis N : 34	Bradypsyché N : 26
Nagyfokú javulás	4	10	10	11
Javulás	15	23	20	13
Ossz. javulás	19	33	30	24
Változatlan	9	4	4	2

3. táblázat
Parkinsonos tünetek alakulása a Dopaflex terapia különböző időszakában

Időpont	Tremor		Rigor		Akinesis	
	változatlan	javult	változatlan	javult	változatlan	javult
1 hó	17	11	12	25	10	24
3 hó	8	12	8	24	5	21
6 hó	5	10	2	18	3	15
9 hó	3	5	2	13	0	14

Parkinsonos tünetek közül a Dopaflex terapiára lenginkább a rigor és az akinesis javult (2. táblázat). Itt már relative alacsony dosis mellett, néhány hetes gyógyszer-szedést követően is jelentkezett határozott regressio (3. táblázat), 9 hónapos gyógyszer-szedés mellett lényeges javulást észleltünk. A tremorra kevésbé hatott az l-dopa, mint azt mások is észlelték (7, 14, 15, 16). Egy hónap alatt az esetek 1/3-ában regressio jelentkezett ugyan, azonban lényeges előrehaladás a chronicus kezelés alatt már nem volt. A psychés és vegetatív tünetek szintén lényegesen javultak, ugyanígy a beszéd is.

4. táblázat
Dopaflex terapiás hatása különböző betegségtartamnál

Betegségtartam (év)	1 hó		3 hó		6 hó		9 hó	
	változatlan	javult	változatlan	javult	változatlan	javult	változatlan	javult
— 1	3	6	2	5	0	3	0	1
1— 5	6	13	3	6	3	8	2	7
5—10	3	3	1	2	1	2	1	2
10—	2	1	1	2	1	2	1	1

A betegség tartam és a terápiás effectus között eseteinknél lényeges összefüggést találtunk: 10 évnél hosszabb betegség tartam esetén a javulási arányszám kisebb volt (4. táblázat). Egy éven belüli betegség tartam esetén jó javulási hajlam észlelhető.

Melléktünetek gyakran jelentkeznek, késleltetik a jó terápiás effectust (5. táblázat). 22 betegnél, az esetek mintegy felénél észleltünk mellékhatást, ezek közül kerültek ki a gyógyszerresistens betegek is. A terapia kezdetén, a dosis igen óvatos emelés ellenére is, az első hónapban jelentkezett a legtöbb mellékhatás, ezek közül leggyakoribbak a gastro-intestinalis tünetek, valamint az orthostaticus hypotonia volt. A melléktünetek miatt többször kellett csökkenteni a gyógyszer mennyiségét. Az idős korban gyakori mellékhatások miatt csak alacsony dosist sikerült elérnünk. Egy 85 éves férfi Dopaflex terapia alatt hirtelen exitált. A halál oka általános keringési elégtelenség, coronariasclerosis volt, azonban úgy véljük, az orthostaticus hypotonia is szerepet játszhatott.

5. táblázat

A melléktünetek jelentkezése l-dopa terapia során

Melléktünetek	1 hó N : 40	3 hó N : 35	6 hó N : 21	9 hó N : 16
Étvágytalanság	14	10	6	4
Hányinger	12	8	5	2
Hányás	10	5	3	0
Obstipatio	12	7	7	4
Gyengeségérzés	10	7	5	2
Hypotensio	13	10	3	3
Szédülés	16	7	4	3
Orthostaticus hypotensio	14	10	7	6
Hypertensio	4	2	0	0
Erős verejtékezés	9	6	3	0
Szájszárazság	10	5	2	1
Bőrviszketés	5	2	3	0
Alvászavar	7	4	2	0
Fokozott tremor	3	1	1	0
Egyéb hyperkinesis	2	1	1	0
Depressio	2	1	1	1
Libido-csökkenés	4	2	1	0
Betegek száma, akiknél melléktünetek jelentkeztek:	22	17	10	7

Szájszárazság, bőrviszketés, erős verejtékezés nem ért el olyan fokot, hogy a terapiát rossz irányba befolyásolta volna. Egy esetben észleltünk olyan depressiós tünetegyüttest Dopaflex adása mellett, amikor a beteg suicidiumot kísérelt meg.

A melléktünetként jelentkező fokozott tremor és egyéb hyperkinesis a gyógyszer átmeneti csökkentése után végleg rendeződtek. A szédüléssel panaszok és az orthostaticus hypotonia azonban végig megmaradt, analepticumokkal javítható volt.

A laboratóriumi ellenőrzések során megnyugtató értékeket kaptunk. 3 esetben — a terapia megkezdése után 2 héttel — átmeneti leukopenia jelentkezett, mely néhány hét alatt rendeződött. Két betegnél 2—3 hétig tartó májfunctiós próba positivitás lépett fel, a thymol értékek átmenetileg emelkedtek. 3 esetben múltó fehérjevizelés volt. A haemoglobin,

haematokrit, vvt.süllyedés, serum elektrolytek, maradék nitrogen kóros eltérést nem mutatott. A laboratóriumi értékek változása nem tette szükségessé az l-dopa therapia felfüggesztését, vagy a huzamos dosis-csökkenést. Dopaflex okozta EKG eltérést nem észleltünk.

Megbeszélés

Az l-dopa megjelenésével a parkinsonos betegeknel igazán hatásos gyógymóddal rendelkezünk, mely mellett az idegsebészeti beavatkozások köre beszűkült [Laitinen (12)], csak a gyógyszert-resistens tremor esetén ajánlható.

Eseteinknél az igazán jó therapiás effectus 3—6 hónap után jelentkezett, mint azt Rinne és mtsai is észlelték (16, 17, 18). A szerzők (8, 16, 17, 18) a rigor és akinesis számottevő javulásáról számolnak be. A tremorra való gyenge hatást Calne (5) az l-dopa noradrenalin mobilizáló effectusával magyarázza. Julsrud (11) 73⁰/₀-os, Stellar és mtsai (21) 75⁰/₀-os javulást említenek parkinsonos beteganyagon. Eseteinknél észlelt 80⁰/₀-os javulás figyelemre méltó, azonban az összehasonlítás nehéz a feldolgozás során jelentkező subjectiv tényezők miatt. Melléktüneteket az előbbi szerzők 55⁰/₀-ban, mások 80⁰/₀-ban, mi az esetek felében észleltünk. Anyagunkhoz hasonlóan Rinne és mtsai (18), Fehling (18) a gastrointestinalis mellékhatások csökkenő, az orthostaticus hypotonia és szédülés emelkedő tendenciájáról számol be chronicus l-dopa therapia alatt.

Cotzias és mtsai (6) 300 mg kezdő dosist javasolnak, napi 100—300 mg emeléssel. Yahr és mtsai (22), McDowell és mtsai (14) erélyesebb (500—1000 mg kezdés, 2—3 naponta 500 mg emelés) therapiát végeznek. Mindkét módszer eredményes lehet, individualisan kell a dosis nagyságát megválasztani, mi így cselekedtünk (1. ábra). Az előbbi szerzők optimalis dosisa 3,3—5 g, legnagyobb dosisa 8 g volt. Rinne (18) 2 éves kezelés után is 4 g l-dopa-t ad. A gyógyszer mellett igen fontos szerepet tulajdonítanak a tornának, fizikoterapiának [Cotzias és mtsai (6)]. Betegeinkkel speciális tornát végeztettünk, psychotherapiás foglalkozásokat iktattunk be.

3 amyotrophiás lateralsclerotikus betegünknel (2 nő, 1 férfi, életkoruk 54—58 év között) Dopaflex therapia mellett az izomtónus csökkenését, a paresis átmeneti javulását észleltük, a későbbi progressiót azonban nem tudtuk feltartóztatni. Mendell és mtsai (15) hasonló eredményre jutottak.

Indicatio: a parkinson syndroma minden formája. A különböző etiológiájú parkinsonismusban közel egyforma therapiás effectust észleltünk. Rinne az l-dopa therapiát postencephalitis parkinsonismusban hatásosabbnak tartja. Férfiaknál és nőknél egyformán hatásos. 10—15 évnél régebbi eseteknél is alkalmazhatjuk, bár itt kisebb javulási hajlamot észleltünk.

Contraindicatio: nincs, azonban 70 év felett és súlyos általános keringési zavaroknál fokozott óvatosságra (kisebb adagok, gyakoribb ellenőrzés stb.) van szükség.

A Dopaflex dosisa individualis, függ a betegek tűrőképességétől (melléktünetek), felszívódási viszonyaitól, metabolismusától, életkorától, nem utolsósorban a szociális körülményektől (keresőképessé akarjuk-e tenni, vagy csak saját magát kell ellátnia stb.).

Vizsgálataink alapján a prakinsonismus minden formájánál hatásosnak tartjuk a Dopflexet, szociális rehabilitatorra is alkalmas. Mellékhatások relative gyakoriak, ezekre ügyelve a therapia folytatható.

Összefoglalás

37 parkinsonos (arteriosclerosis, hypertonia, postencephalitis par-
kinsonismus, posttraumás atrophia, laesio anoxica cerebri, harainfectios
encephalitis után, és Parkinson kór) és 3 amyotrophiás lateralscleroticus
esetnél történt Dopaflex therapia. A kezdő napi dosis átlagosan 500 mg,
2—3 naponta 125—250 mg-os óvatos emeléssel. Maximalis átlagos dosis
4,5 g, legnagyobb maximalis dosis 7,5 g volt. A therapiás dosist individua-
lisan alkalmazták. Optimális hatást a 3.—6. hónapban érték el; a rigor,
akinesis és psychés tünetek javultak leghatározottabban, a tremor kevésbé.
7 betegnél nem észleltek változást. Melléktünetek az esetek felénél jelent-
keztek; legkifejezettebbek voltak a gastrointestinalis tünetek (étvágytalan-
ság, hányinger, hányás, szájszárazság) és az orthostaticus hypotensio. Az
előbbieket a therapia folyamán javuló, az utóbbi növekvő tendenciát mutat-
tak. A therapia felfüggesztésére a mellékhatások miatt nem volt szükség.
Nem voltak jelentős laboratóriumi eltérések.

Dopaflex therapia hatásos a parkinsonos esetek kezelésére, szociális
rehabilitatiót eredményezhet.

IRODALOM

1. Barbeau, A.: Proc. 7th int. Congr. Neurol. Rome: Societa Grafica Romana, (1961)
Vol. 2, 925—927. —
2. Barbeau, A.: Canad. med. Ass. J. 101 791—800 (1969) —
3. Birkmayer, W., und Hornykiewicz, O.: Wien. klin. Wschr. 73 787—788. (1961) —
4. Birkmayer, W. und Mentasti, M.: Arch. Psychiat. Nervenkr. 210 29—35. (1967). —
5. Calne, D. B., F. Karoum, C. R. J. Ruthven and M. Sandler: Brit J. Pharmacol.
37 (1969) 57—68. —
6. Cotzias, G. C., M. H. Van Woert and L. M. Schiffer: New Engl. J. Med. 276 (1967)
374—379. —
7. Ehringer, H. und O. Hornykiewicz: Klin. Wschr. 38 (1960) 1236—1939. —
8. Fehling, C.: Acta Neurol.Scand. Suppl. 51 Vol 48 (1972) 119—120. —
9. Fehling, C.: Z. Neurol. 202 197—208 (1972). —
10. Godwin-Austen, R. B., C. C. Frears, E. B. Tomlinson and H. W. L. Kok: Lancet
1969. II. 165—168. —
11. Julsrud, O. J.: Proc. 20th Congr. Scand. Neurol. Oslo Acta Neurol. Scand. Suppl.
51 Vol 48 123 (1972). —
12. Laitinen, L.: Acta Neurol. Scand. Suppl. 51 Vol 48 43—58 (1972). —
13. Maneuter, G. M. and Owen, C. A.: Mayo clin. Proc. 45 645—656 (1970). —
14. McDowell, F., Lee, J. E., Swift, T., Sweet, R. D., Ogsbury, J. S. and Kessler, J. T.:
Ann. intern. Med. 72 29—35 (1970). —
15. Mendell, J. R., Thomas, N. C. and W. K. Engel: Arch. Neurol. 25 320—325 (1971).
16. Rinne, U. K.: Acta Neurol. Scand. Suppl. 51 Vol 48 59—103 (1972). —
17. Rinne, U. K., V. Sonninen and T. Siirtola: Europ. Neurol. 4 348—369 (1970). —
18. Rinne, U. K., V. Sonninen and T. Siirtola: Z. Neurol. 202 1—20 (1972). —
19. Sandler, M.: Psychiat. Neurol. Neurochir. (Amst.) 74 331—333 (1971). —
20. Poskauer and R. R. Young: J. Amer. med. Ass. 208 1168—1170 (1969). —
21. Stellar, S., S. Mandell, J. M. Waltz and J. S. Cooper: J. Neurosurg. 32 275—280
(1970). —
22. Yahr, M. D., Duvoisin, R. C., Hoehn, M. M., Shear, M. J. and R. E. Barrett:
Trans. Amer. neurol. Ass. 93 (1968) 56—63. —

П. Гаснер: О продолжительном лечении паркинсоновых больных допафлексом (L-допа).

Лечение допафлексом проводилось у 37 паркинсоновых (артериосклероз, гипертония, постэнцефалитический паркинсонизм, посттравматическая атрофия, аноксическое поражение мозга, состояние после паранфекционного энцефалита и болезнь Паркинсона) больных и у 3 больных амиотрофическим латеральным склерозом. Начальная суточная доза составляла в среднем 500 мг, она осторожно повышалась каждые 2—3 дня на 125—250 мг. Максимальная средняя доза составляла 4,5 г., максимальная доза — 7,5 г. Терапевтическая доза устанавливалась индивидуально. Оптимальное действие достигалось на 3—6-ой месяц лечения. Наиболее выражено улучшались симптомы ригора, акинезии и психические симптомы, тремор улучшался в меньшей мере. У 7 больных не наблюдалось изменений. В половине случаев имели место побочные явления, наиболее выраженные были симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (отсутствие аппетита, тошнота, рвота, сухость во рту) и ортостатическая гипотония. Первые симптомы показывали со временем улучшающуюся тенденцию, последние — усиливались. Из-за побочных явлений не приходилось прекращать терапию. Существенных лабораторных отклонений не было.

Лечение допафлексом эффективное при паркинсонизме и может привести к социальной реабилитации.

P. Gaszner: Über die anhaltende Dopaflex-(L-Dopa)-Therapie bei Parkinson-Kranken.

Bei 37 Kranken mit Parkinson-Syndrom (Arteriosklerose, Hypertonie, postencephalitischer Parkinsonismus, posttraumatische Atrophie, anoxische Hirnschädigung, parainfektöse Encephalitis und Parkinson-Krankheit) und bei 3 Kranken mit amyotrophischer Lateralsklerose wurde Dopaflex angewandt. Nach anfänglicher durchschnittlich 500 mg pro Tag wurde die Dosis 2—3-täglich vorsichtig um 125—250 mg gesteigert, bis eine durchschnittliche Maximaldosis von 4,5 g-erreicht wurde (die höchste Dosis war 7,5 g). Die optimale Wirkung wurde im 3.—6. Monat erreicht. Rigor, Akinese und psychische Symptome besserten sich am meisten, der Tremor weniger. Bei 7 Kranken wurde keine Änderung festgestellt. Nebenwirkungen traten in der Hälfte der Fälle auf; am ausgesprochensten waren gastrointestinale Symptome (Appetitlosigkeit, Brechreiz, Erbrechen, Mundtrockenheit) und orthostatische Hypotension. Jene neigten im Verlauf der Behandlung zur Besserung, die letztere zur Verschlechterung. Abbrechen der Therapie wegen der Nebenwirkungen war nicht nötig. Die Laboratoriumsbefunde wichen von der Norm nicht bedeutend ab.

Die Dopaflextherapie kann eine soziale Rehabilitation erzielen.

Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet
(Igazgató: prof. Dr. Zoltán László) közleménye

A Dopaflex (l-dopa) és a stereotaktikus műtéti kezelés közvetlen összehasonlítása parkinsonismusban

TÓTH SZABOLCS DR.

Amióta *Carlsson* (1959) kimutatta, hogy a basalis ganglionok dopamin tartalma a legnagyobb a központi idegrendszerben és különösen amióta *Ehringer* és *Hornykiewicz* (1960) Parkinson syndromában a basalis ganglionok dopamintartalmának csökkenését megállapította, a hypokinetikus, rigid tünetcsoportot mutató betegek kezelésében lehet mondani, egy új korszak nyílt meg. A kezdeti eredmények az agy dopaminhiányának pótlásával már jónak mutatkoztak (*Birkmayer* és *Hornykiewicz* 1961). A kezelésre a dopamin előanyagát az l-dopát használták. Különösen jónak mutatkoztak az eredmények akkor, amikor *Barbeau* és munkatársai (1962), valamint *Cotzias* és munkatársai (1967) az adagolást megfelelő szintre emelték. Az l-dopa kezelés előretörését jól tükrözték az 1959-ben Montrealban megtartott első, 1963-ban Washingtonban a második, majd 1968-ban Edinburghban a harmadik Parkinson-symposium előadásai. Különösen az 1968-ban Edinburghban megtartott harmadik Parkinson-symposium mutatta meg, hogy milyen széles körben terjedt el az l-dopa használata a Parkinson-syndroma kezelésére. Talán semmi sem jellemzi jobban ennek a therápiának a népszerűségét ebben az időben, mint *Robert Schwab* sokat hangoztatott, *Huxley* „Szép új világ”-jából átvett és az l-dopa kezelésre átalakított mondása: „már egy-két köbcenti...”

Az a vélemény alakult ki, hogy a Parkinson-syndroma hiánybetegség tünete és a hiányzó, biológiailag activ anyag pótlása megszünteti a betegséget. Ugyanakkor a Parkinson-syndroma, akkor már 19 éves, eredményes műltra visszatekintő stereotaktikus műtétei stagnáltak, sőt a világ legtöbb stereotaktikus műtéttel foglalkozó intézményében a betegek száma jelentősen visszaesett. Az elvégzett stereotaktikus műtétekben változatlanul jó eredményekről számoltak be, de a functionális idegsebészet ülésein az előadások súlya a hyperkinetikus mozgászavarok felé tolódott el.

Két szempont volt számunkra, ami az irodalom eredményeinek értékelésében nehézséget jelentett. Az egyik, hogy az l-dopa therápia értékelése túlnyomóan gyógyszeres kezelési beállítottágú intézményekből származott, és bizonyos fokú rivalizálás alakult ki a sebési és konzervatív therápiát követő intézmények között. Úgy látszott, hogy ez a rivalizálás egyértelműen a gyógyszeres therápia javára dől el, a dopamin anyagcserevizsgálatok kitűnő experimentalis és elméleti megalapozottsága miatt (*Barbeau* 1962, *Hornykiewicz* 1966). A másik szempont az volt, hogy voltak észlelések az irodalomban (*Hassler* 1939, *Barbeau* és *mtsai* 1961, *Poirier* 1960) és saját anyagunkban is (*Tóth* 1961), hogy a Parkinson syndroma egyes tünetei bizonyos fokig függetlenül változnak egymástól. Más szóval ezek a megfigyelések arra utaltak, hogy egyes tünetek mögött különböző struktúrák állnak, és így a Parkinson-syndroma kezelését több oldalról kell megközelíteni.

Szükségessé vált tehát a különböző kezelésmódok közvetlen összevetése egymással. Meg kellett vizsgálni, hogy mit változtat az l-dopa kezelés, egy már stereotactikus anti-Parkinson műtéten átesett beteg tüneteinek, ill. az optimális l-dopa kezelés alatt álló beteg tüneteinek hogyan változtatja meg a stereotactikus műtét.

30 beteg vizsgálatát végeztük el az Egyesült Gyógyszer- és Tápszergyár által rendelkezésünkre bocsátott Dopaflex (l-dopa) gyógyszerrel. A 30 beteg közül 17 már előzőleg átment anti-Parkinson stereotacticus műtéten. 16 esetben a nucleus ventrolateralis coagulatioja, egy esetben subthalamotomia történt. A 30 beteg közül 13 betegnél a műtétet megelőzően 2—4 hónapig tartó Dopaflex kezelést végeztünk és csak a kezelés folyamán kialakult egyensúlyi állapotban végeztük el a műtétet. 3 beteget nem vettünk be az értékelésbe, akiknél a kezelés folyamán a javulás olyan fokú volt, hogy a műtéttől további javulást várni nem lehetett. A Dopaflexszel előkezelt betegeknek a műtét chronikus multielectrroda technikával történt. A műtét első fázisában arany, vagy platina multielectrrodákat implantáltunk a thalamusba, a pallidumba és a nucleus dentatusba és előzetes vizsgálatok után fokozatos coagulatiót végeztünk a thalamusban, a pallidumban, és a nucleus dentatusban olyan fokban, ami szükségesnek mutatkozott az ellenoldali tünetek megszüntetésére, ill. nagyfokú csökkentésére.

A már előzetesen műtéten átesett csoportban, a műtéttel ellenoldalon nem, vagy csak minimális tremor volt észlelhető, változó fokú hypokinesissel és rigorral. A műtéttel azonos oldalon a tünetek kifejezettebbek voltak, elsősorban a tremor és rigor, valamint alkalmilag kifejezett volt a járásban, törzsmozgásokban, durva végtagmozgásokban megnyilvánuló, általunk posturalisnak nevezett hypokinesis. A Dopaflex kezelés beállítása rendszerint a nem operált oldal tüneteinek és a posturalis hypokinesis miatt történt.

A műtét előtt Dopaflex kezelésre került csoportban a műtét idején a tremorban vagy nem, vagy csak minimális javulás volt észlelhető a kiinduló állapothoz viszonyítva. Hasonlóan igen kevés változást észleltünk a rigorbán és az ujjak finommozgásában jelentkező hypokinesisben. Igen nagy fokú változás volt észlelhető a posturalis hypokinesisben. Ahol ez utóbbi a vezető tünet volt, a betegek subjectiven is nagyfokú javulásról számoltak be. Javulás volt észlelhető a durvamoszások erejében is. A stereotacticus műtét után eltűnt, vagy igen nagy fokban csökkent a műtéttel ellenoldali tremor és rigor. Változó fokban, legtöbbször csak közepes mértékben javultak a finommozgások. Ez utóbbiakban a javulás ott volt a legkifejezettebb, ahol a finommozgások hypokinesise, elsősorban a tremor interferentia következménye volt. A Dopaflex kezelést a műtét után tovább folytattuk.

Mindkét csoportban a Dopaflex adagolását napi 250 mg-mal kezdtük, és naponta 250 mg-mal emeltük, 3—5 g napi adagig. 3—4 hét után az eredménytől függően 2—3 g-os fenntartó dosist állítottunk be.

A már előzetesen műtéten átesett csoportban, legelőször a posturalis hypokinesis javult. A javulás akkor volt a legkifejezettebb, amikor az előzetes anti-Parkinson kezelést kihagytuk és gyógyszermentes állapotban kezdtük a Dopaflex terápiát. Ilyenkor a hatás gyakran drámainak volt nevezhető. Meg kell állapítani egyben azt is, hogy a legkülönbözőbb anti-Parkinson szerek (Parkan, Tremaril, Kemadrin, Dissipal, Aparkasin stb.), vagy ezek kombinációjának hatását összehasonlítva a Dopaflex-

therápiával ez utóbbi volt a leghatásosabb a posturalis hypokinesisben. A kezelés kezdetén a tremor gyakran fokozódott. Ez a tremor-fokozódás, az operationak megfelelő oldalán nem jelentkezett. Néhány héten belül a tremor elérte a kezelés előtti színvonalat és egyes esetekben a nem operált oldalán is kismértékben csökkent. Sem az operált, sem a nem operált oldalán a rigorból és a finommozgásokban jelentkező hypokinesisben kifejezett változások nem voltak és csak kisebb fokú csökkenést lehetett megfigyelni. Kétségtelen, hogy negatív irányú változás — amint az a tremorban volt észlelhető — ezekben a tünetekben sohasem jelentkezett.

A 17 beteg közül 4-nél figyeltünk meg a kezelés alatt a nyakon, száj körül és a felsővégtag proximalis részén jelentkező hyperkinesiseket. Az operált oldalnak megfelelő végtagon hyperkinesis sohasem jelentkezett. Intermittáló akinetikus rohamokat, melyeket nem operált betegeknel néhány esetben megfigyeltünk, operált betegeknel sohasem láttunk.

A műtét előtt Dopaflex kezelésben részesült betegek csoportjában, amint azt már előzetesen mondtuk, szintén a posturalis hypokinesisben értünk el jelentős változást, míg a tremorban, rigorból és a finommozgások hypokinesisében lényeges változást nem figyeltünk meg. Ez utóbbi tünetekben — bár a betegek figyelmét ezen tünetek subjectiv értékelésére is felhívtuk — sohasem volt olyan fokú változás, melyet a betegek elegendőnek ítélték volna meg ahhoz, hogy a tervbevevett műtéttől visszalépjenek. Meg kell jegyezni azonban, hogy a műtetre válogatott csoportban a syndroma túlnyomóan tremor dominantiajű volt, míg a túlnyomóan posturalis hypokinesis dominantiajű betegeket műtetre nem is választottuk, előzetes ismereteink alapján. Ez utóbbi betegek, a konzervatív kezelési csoport legjobban reagáló esetei voltak. Ez utóbbi csoport egyben az is, melyben a kezelés folyamán az intermittáló hypokinetikus rohamok megjelenését észleltük.

Az elmondottak alapján, hozzávéve a konzervatív kezelési csoportban végzett megfigyeléseinket is, világossá vált számunkra, hogy a Dopaflex (l-dopa) kezelés és a stereotactikus műtéti kezelés hatásterülete csak kis részben fedik egymást és nagyobb részben különbözik. A hatásterületek megismerésére talán a *Kuypers* (1966) által feltételezett két motoros rendszernek felel meg. Úgy látszik, a Dopaflex kezelés inkább érinti az ún. mediális motoros rendszert, a stereotactikus műtéti beavatkozás pedig a laterális motoros rendszert. Kétségtelen, hogy műtéti kezelés legkevésbé befolyásolja a nyak, a törzs mozgását és az ún. posturalis hypokinesist, de kifejezetten javítja a végtagok tremorát, rigorát és alkalmilag a finommozgások hypokinesisét. Ezzel szemben a Dopaflex kezelés jelentősen befolyásolja a posturalis hypokinesist, a nyak, törzs mozgásait és javítja a proximalis végtagmozgások erejét.

Úgy látszik, hogy a két kezelési forma egymást inkább kiegészíti és nem teszi feleslegessé egyik a másikat. Ez a helyzet a két kezelési forma nem kívánt mellékhatásaiban is. A stereotactikus műtétek után észlelhető inaktivitási tünetek (*Tóth* 1970) a Dopaflex kezelés hatására nagyfokban csökkennek. Ugyanakkor a Dopaflex (l-dopa) kezelés hatására alkalmilag megjelenő hyperkineticus tünetek, a műtétnek megfelelő oldalán nem jelentkeznek.

Mindkét betegcsoportban ezeknek a vizsgálatoknak folyamán enyhén hányingeren kívül egyéb mellékhatást nem észleltünk és betegeinknel a tensioban is inkább stabilizálódást figyeltünk meg, mint annak nagyobbfokú csökkenését.

Saját megfigyeléseink alapján a fenti megállapításokra kellett jutnunk. Nem volt meglepő ezek után számunkra, az 1972 őszén Zürichben megtartott IV. Parkinson-symposium, mely lényegét tekintve hasonló megállapításokra jutott. A konzervatív therápia előharcosai *Barbeau* (1972) és *Yahr* (1972) állapították meg, hogy a dopaminergiás, strio-nigralis rendszer fő működési területe a kinesis, ennek megfelelően az l-dopa kezelés főterülete az akinetikus syndroma. Nem ajánlották ugyan complementer eljárásként a műtéti kezelést, de megtették ezt helyettük *Gillingham* (1972), *Hassler* (1972) és mások. A kerekasztal-konferencián ezután eléggé egyértelműen megfogalmazódott az a vélemény, hogy az l-dopa kezelés a Parkinson-syndromán belül az akinetikus tünetekre hatásos és tremor, valamint rigor esetében a műtét végzése a helyénvaló.

Ha a IV. Parkinson-symposium megállapításait egész reálisan akarjuk összefoglalni, azt kell mondanunk, hogy az l-dopa kezelés eredményeit az akinetikus tünetekben kétségbevonni nem lehet. de mint eredményes therápiát sem lehet lényegesen nagyobb területen javasolni. Ezzel szemben a stereotactikus műtéti kezelés eredményeit sem lehet kétségbevonni a tremor és rigor területén. Véleményünk leginkább *Gillingham* (1972) véleményével egyezik, aki az l-dopa kezelés és a műtéti eljárást egymás kiegészítéseként javasolta.

Úgy érezzük, hogy a Parkinson-syndroma kezelésében ebben az irányban várható a következő években a fejlődés. Egy olyan szemlélet kialakításában, mely igyekszik a különböző kezelési módokat a megfelelő helyre tenni, hogy azok megfelelő kombinálásával a legkedvezőbb eredményeket érje el.

Kétségtelen, hogy saját eredményeink ennek a szemléleti módnak alkalmazásával kifejezetten javultak. A Dopaflex (l-dopa) kezelés és a chronicus multielektrodás műtéti megoldás együttes alkalmazása lehetővé teszi a különböző tüneteknek a megfelelő rendszer felől való befolyásolhatóságát. A Parkinson-syndroma hypokinesis dominantiaájú esetei ezzel elsősorban a gyógyszeres kezelés hatáskörébe esnek, a tremor-rigor dominantiaájú esetei a műtéti kezelés hatáskörébe, míg a kevert tüneteket tartalmazó Parkinson-syndroma a két kezelési mód kombinációjának hatáskörébe.

Összefoglalás

30 beteg összehasonlító vizsgálatát végeztük el Dopaflex kezeléssel és műtéti megoldással. A 30 beteg közül 17 beteg a Dopaflex kezelést megelőzően esett át a stereotactikus műtéten, míg 13 beteg a műtétet megelőzően részesült Dopaflex kezelésben. Egyöntetűen megállapítható volt, hogy a Dopaflex kezelés a posturalis hypokinesis javítására a legalkalmasabb, míg a műtéti kezelés a tremor, rigor és alkalmilag a finommozgásokban megnyilvánuló hypokinesis befolyásolására. Ezek alapján úgy látszik, hogy a két kezelési mód egymásnak kiegészítője. A hypokinesis dominantiaájú esetek a Dopaflex (l-dopa) kezelésre a legalkalmasabbak, míg a tremor, rigor dominantiaájú esetek elsősorban a műtéti kezelésre. A kevert tüneteket mutató Parkinson-syndromában a két kezelési mód kombinációja látszik a legmegfelelőbb útnak. A saját anyagon végzett észlelések megegyezni látszanak a IV. Parkinson-symposium (Zürich 1972) következtetéseivel.

1. *Barbeau, A., G. F. Murphy, T. L. Sourkes*: Excretion of dopamine in diseases of Basal Ganglia. *Science* 133, 1706. 1961.
2. *Barbeau, A.*: The pathogenesis of Parkinson's disease: A new hypothesis. *Canad. Med. Ass. J.* 87, 802—807. 1962.
3. *Barbeau, A., T. L. Sourkes, G. F. Murphy*: Les catecholamines dans la maladie de Parkinson. In de Ajuriaguerra, J. (ed.): *Monoamines et Systeme Nerveux* Central. George, Geneve and Masson, Paris, pp. 247—262. 1962.
4. *Barbeau, A.*: Contributions of Levodopa Therapy to the Neuropharmacology of Akinesia. In Siegfried, J. (ed.): *Parkinson's Disease Vol. 1.* Hans Huber Bern, Stuttgart, Vienna 1972. pp. 151—174.
5. *Birkmayer, W., O. Hornykiewicz*: Der L-Dioxyphenilamin (=Dopa)-Effect bei der Parkinson Akinese. (Wien. Klin. Wschr. 73, 787—788. 1961.
6. *Carlsson, A.*: The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol. Rev.* 11, 490—493. 1959.
7. *Cotzias, J. C., M. H. van Woert, L. M. Schiffer*: Aromatic aminoacids and modification of Parkinsonism. *New Eng. J. Med.* 276, 374—379. 1964.
8. *Ehringer, H., O. Hornykiewicz*: Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3 Hydroxytyramin) in Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Klin. Wschr.* 38, 1236—1239. 1960.
9. *Gillingham, J., Y. Tsukamoto, E. G. Walsh*: Treatment of rigidity. In Siegfried, J. (ed.): *Parkinson's disease Vol. 1.* Hans Huber Bern, Stuttgart, Vienna 1972. pp. 93—114.
10. *Hassler, R.*: Zur pathologischen Anatomie des senilen und des parkinsonistischen Tremor. *J. Psychol. Neurol. Lpz.*, 49, 193—230. 1939.
11. *Hassler, R.*: IV. Nemzetközi Parkinson Symposium Zürich 1972. Kerekasztalkonferencia II. kötet. Nyomtatásban.
12. *Hornykiewicz, O.*: Dopamine and brain function. *Pharmacol. Rev.* 18, 92É—964. 1966.
13. *Kuypers, H. G. J.*: Descending pathways of the spinal cord. *J. Neurosurg.* 24, 202. 1966.
14. *Poirier, L. J.*: Experimental and histological study of midbrain dyskinesias. *J. Neurophysiol.* 23, 534—551. 1960.
15. *Tóth, S.*: Effect of removal of the nucleus dentatus on the Parkinsonien Syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 24, 143—147. 1961.
16. *Tóth S.*: The role of the thalamus (VL) and pallidum in the activation of motor functions. *Confin. Neurol.* 32, 126—128. 1970.
17. *Yahr, M. D.*: IV. Nemzetközi Parkinson Symposium 1972. Zürich. II. kötet. Nyomtatásban. Kerekasztal Konferencia.
The Shaking Palsy
H. Elliott and B. Nashold, Ed. Montreal: McGill University Press, 1960.
The Second Symposium on Parkinson's Disease
B. Nashold and W. Huber, Ed.
Supplement to *Journal of Neurosurgery*, Volume XXIV. No. I. Part II, (January) 1966.
Third Symposium on Parkinson's Disease
F. John Gillingham and I. M. L. Donaldson, Ed. Edinburgh: E. and S. Livingstone Ltd., 1969.

C. Tot: Непосредственное сравнение лечения допафлексом (L-допа) и стереотактического хирургического лечения при паркинсонизме.

Автор провел сравнительное исследование 30 больных, лечившихся допафлексом и подверженных операции. Из 30 больных у 17 перед лечением допафлексом была проведена стереотактическая операция, в то время как 13 больных получили лечение допафлексом до проведения операции. Можно было констатировать, лечение допафлексом наиболее пригодное для улучшения поступальной гипокнезии, в то время как операция дает лучшие результаты в деле воздействия на тремор, ригор и на гипокнезию, проявляющуюся в тонких движениях. На основании вышесказанного кажется, что эти два метода дополняют друг друга. Те случаи, где преобладает гипокнезия наиболее пригод-

ные для лечения допафлексом (Л-допа), в то время как случаи, в которых доминируют тремор и ригор в первую очередь поддаются оперативному лечению. При синдроме Паркинсона, показывающем смешанные симптомы, наиболее подходящей кажется комбинация этих двух способов лечения. Наблюденные на собственном материале, совпадают с выводами, следанными на IV-ом Симпозиуме по паркинсонизму в 1972. г. в Цюрихе.

Sz. Tóth: Dopaflex-(L-Dopa)-Behandlung und stereotaktische Operationen beim Parkinsonismus.

13 Patienten wurden nach vorausgegangener Dopaflex-Behandlung stereotaktisch operiert, 17 nach der Operation mit Dopaflex behandelt. Es liess sich eindeutig feststellen, dass die Fälle mit vorherrschender Hypokinese für die Dopaflex-Behandlung, dagegen die Fälle, in denen der Tremor und Rigor dominieren, in erster Linie für die operative Behandlung am meisten geeignet sind. Bei gemischten Parkinson-Symptomen scheint die Kombination beider Behandlungsarten der beste Weg zu sein. Diese Folgerungen decken sich mit denen des IV. Parkinson-Symposium (Zürich, 1972.)

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Ideg-Elmeklinikájának, Idegsebészet, közleménye

A magyar amantadin (Viregyt) hatása parkinsonos betegek extrapyramidalis tüneteire

BOCZÁN GÁBOR DR.

Az 1960-ban Stetter és mtsai által előállított amantadint* mint virus-profilacticumot ismerte meg az orvostudomány (7, 16, 17, 22, 28). Már a toxicologiai vizsgálatok során észlelték, hogy a vegyület a központi idegrendszerre is hat (16), antiparkinsonos tulajdonságát azonban csak 1968-ban, egy szerencsés véletlen során ismerték fel (24). A parkinsonos betegek amantadin kezelésével foglalkozó előzetes közlemények 1969—1970-ben jelentek meg (1, 4, 5, 6, 11, 14, 15, 20, 23, 24, 25, 27).

Idegsebészeti osztályunkon 1970-ben kezdtük meg az Egyesült Gyógy-szer- és Tápszergyár által előállított és 100 mg-os kapszulákban rendelkezésünkre bocsátott Amantadin HCl (Viregyt) klinikai kipróbálását.

Beteganyag

Az 1970 júniusától Viregyt-tel kezelt parkinsonos betegek száma összesen 61. 27 egyéb, az extrapyramidalis rendszer különböző részeinek sérüléséhez csatlakozó mozgászavarban szenvedő betegnél 1—2 hétig szintén kipróbáltuk a gyógyszer hatását.

A parkinsonos betegek megoszlását életkor és nem szerint az I. táblázat mutatja be. Átlagéletkoruk 57 év. Az életkor két szélső értékét egy 24 éves férfi és egy 74 éves nőbeteg képviselte.

A kórelőzményi adatokban hypertonia 12, arteriosclerosis 36, eszméletvesztéssel járó fejsérülés 18, influenza-járvány idején tudatzavarral járó lázas betegség 9, fiatal-kori, tudatzavarral járó lázas betegség 9, tartós lázas betegség tudatzavar nélkül 18, eszméletvesztéssel járó szén-monoxid mérgezés 1, soporocomatosus tudatállapottal járó gyógyszeres öngyilkossági kísérlet 3 esetben fordult elő. 6 beteg anamnesisében a parkinsonismussal összefüggésbe hozható adat nem szerepelt.

A Viregyt optimalis adagjának meghatározása és a kezelés megkezdése előtt féloldali, 1 betegünkön kétoldali stereotaxiás műtét, többnyire thalamo-subthalamotomia történt.

A betegség időtartama 4 betegünkön egy évnél rövidebb volt. 27 betegnél 1—5 évvel a vizsgálat előtt jelentkeztek az első parkinsonos tünetek. 30 beteg 5 évnél régebben állt tünetei miatt ellenőrzésünk alatt.

A Parkinson-syndroma három vezető tünetét figyelembe véve 21 betegünkön a tremor, 6 betegnél a rigiditas, 34 betegnél pedig a hypokinesis okozta a legsúlyosabb panaszt.

* Az irodalomban használt szinonimák: 1-amino-adamantan-hidroklorid, 1-triciclo (3, 3, 1, 1, 3, 7) decilamin-hidroklorid, 1-Adamantanamin-HCl, amantadin HCl, Symmetrel, Virofral, Exp. — 105 — — 1, GP 38026.

Eletkor	Férfi	Nő	Összesen
23—30 év között	1	1	2
31—40 év között	1	0	1
41—50 év között	11	5	16
51—60 év között	17	10	27
61—74 év között	8	7	15
Összesen:	38	23	61

Módszer

A gyógyszer adagjának beállítása 12 beteg kivételével, akiknek enyhébb tünetei voltak, osztályunkon történt. Az ambulánsan kezelték a klinika székelyén laktak, s előzőleg már átestek részletes klinikai vizsgálaton.

A gyógyszeradás megkezdése előtt belgyógyászati és neuro-psychiatriai vizsgálat mellett laboratóriumi és néhány esetben rtg, EKG és EEG-EMG vizsgálatokat végeztünk. Utóbbiak részletes feldolgozása folyamatban van.

Az első 20 betegnél a gyógykezelést megelőző és a kontroll vizsgálatok az EGYT Gyógyszervizsgálati Jegyzőkönyv mintája szerint történtek. A Viregyt beállítása után 2, 4, 6 hét elteltével, majd a 3. hónaptól negyedévenként végeztünk kontroll vizsgálatokat.

A gyógyszer adagjának beállítása úgy történt, hogy a beteg előző gyógyszeréhez hozzáadtuk a 2 x 1, ritkán 3 x 1 capsula Viregytet. Elhagytuk az atropin tartalmú vegyületeket és az anticholinerg hatású antiparkinsonicumok adagját felére, harmadára csökkentettük.

A tünetekre kifejtett gyógyszer-hatás értékelésében csak a tünet meglétét, vagy hiányát vettük figyelembe. A bizonyos tünetet produkáló betegek számát viszonyítottuk az adott (2—4—6 hét stb.) ellenőrző vizsgálaton megjelent betegcsoport betegeinek számához, így a tünet előfordulását %-ban kaptuk, s a kezelés időtartamának függvényében koordinata rendszerben is ábrázolhattuk (III. táblázat).

Eredmények

Tremor

A tremor intenzitásának csökkenését írás- és rajzpróbával, valamint megadott sémán vonalvezetés segítségével vizsgáltuk. Az objectív leleteket a beteg subjectív véleményével s a kontroll vizsgálatok során észlelt lelettel vetettük össze. Az előzők alapján a betegeket a gyógyszer tremorogató hatásától függően a következő csoportokba osztottuk:

Objectív javulás: Ha a tremor intentióra a vizsgálat során 3 másodpercre, vagy annál hosszabb időre megszűnt.

Subjectív javulás: Ha a beteg beszámolt róla, hogy nyugalmi körülmények között tremora csökkent, de a vizsgálat során ezt objectívnál nem sikerült.

Változatlan: Ha a tremor sem objective sem subjective nem változott.

Roszzabodott: Ha a beteg subjective, vagy a vizsgáló a tremor fokozódását észlelte.

Az összegzett eredményeket a II/a. táblázat tartalmazza.

A kezelés megkezdése előtt 9 betegünkönél észleltük, hogy tremora intentióra 3 sec-nál tartósabb időre megáll. Az első 2 hétben ez a szám

II/a. táblázat
A tremor változása parkinsonos betegek tartós — Viregyt kezelése során

A kezelés időtartama	2 hét	4 hét	6 hét	3 hó	6 hó	1 év	2 év
Objectiv javulás	6	8	10	19	28	16	15
Subjectiv javulás	12	14	26	20	14	10	5
Változatlan	33	30	14	9	4	6	2
Romlott	6	2	0	0	0	0	0
A kontrollált betegek száma összesen:	57	54	50	48	46	32	12

II/b. táblázat
A rigiditás és hypokinesis előfordulása
a parkinsonos betegek tartós Viregyt kezelése során

A kezelés megkezdése óta eltelt idő	Ø	2 hét	4 hét	6 hét	3 hó	6 hó	1 év	2 év
A betegek száma összesen	61	57	54	50	48	46	32	12
A rigid betegek száma összesen	49	23	17	10	10	14	7	3
A rigiditás %-ban (megközelítőleg)	80%	40%	30%	20%	20%	30%	20%	25%
Hypokinetikus betegek száma összesen	49	11	11	15	17	19	11	5
Hypokinesis %-ban (megközelítőleg)	80%	20%	20%	30%	35%	40%	35%	40%

átmenetileg 6-ra csökkent. A 2 hetes ellenőrző vizsgálaton megjelent 57 beteg közül 6 beteg tremora fokozódott. Nem jelent meg 4 beteg, mivel tremoruk fokozódása miatt nem szedték a gyógyszert. A Viregyt tremorgátló hatása 4—6 hét folyamatos szedés után kezdett határozottabban kibontakozni. A betegek először az otthoni, nyugodt környezetben vették észre, hogy a mozgás intentiója egyre hosszabb időre függeszti fel a remegést. A 3 hónapos ellenőrzés alkalmával már a vizsgáló is észlelte a tremor csökkenését. A betegek elmondták, hogy kezüket finomabb munkára — mint férfiaknál a borotválkozás, nőknél a kézimunka — is használni tudják. Étkezésük is jelentősen javult, mivel a levest már nem locsolja szét remegő kezük. Írásuk, aláírásuk olvashatóbbá vált és vonalvezetésük is határozottan javult.

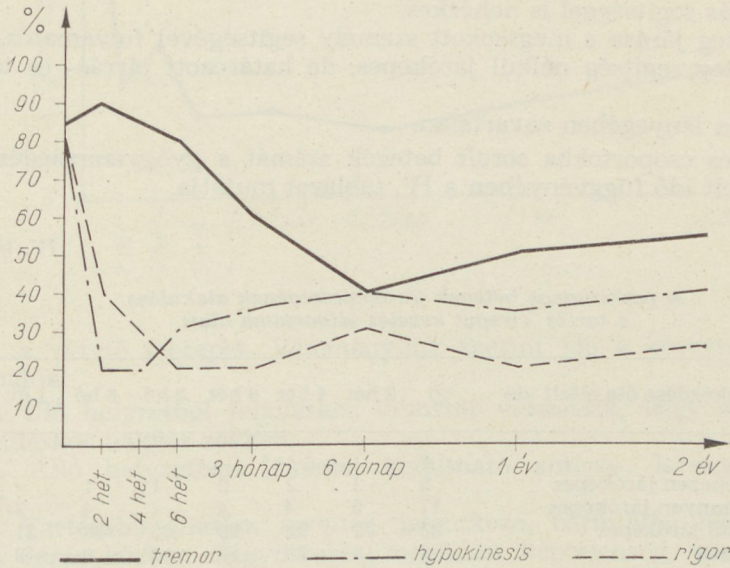
Az előzőleg subthalamotomiával megszüntetett tremor a Viregyt szedése idején nem tért vissza.

Rigor:

Bár a legsúlyosabb panaszt a végtagok merevsége csak a betegek kb. 10⁰/₀-ának jelentette, a kezelés előtt a rigor a fogaskeréktünettél együtt az esetek 80⁰/₀-ában megfigyelhető volt. A gyógyszer hatásának kifejezésére a tünetet produkáló betegek számát az ellenőrző vizsgálaton megjelent teljes betegcsoportra, mint 100⁰/₀-ra vonatkoztattuk. Az adatokat a II/b. táblázat tünteti fel.

III. táblázat

A tremor, hypokinesis és rigor változása a parkinsonos betegek tartós Viregyt kezelése idején



A táblázatból kitűnik, s ez látható a III. tábla grafikonján is, hogy az izomzat merevsége a kezelés megkezdését követő néhány napon belül rohamosan csökken. További, bár enyhébb javulás észlelhető az első 3 hónapban. Később fokozatos, enyhe visszaesés után a rigid betegek aránya lényegében változatlan marad. A javulás mértéke a rigor tekintetében még ezen a súlyos beteganyagban is meghaladta az 50⁰/₀-ot. Figyelemre méltó, hogy ez a jó hatás a tartós kezelés során mindvégig megmaradt. Még a közepesen rigid végtagok is normotoniásakká váltak. A hatás erősségét nem befolyásolta a tünetek fennállásának időtartama. Említést érdemel az a megfigyelés, hogy a Viregyt szedésének kezdetén a tremor amplitúdója főleg azoknál a betegeknél fokozódott, akiknek enyhe rigiditását a gyógyszer egy-két nap alatt megszüntette. Ugyanezen betegeknél az egész beteganyaghoz viszonyítva lényegesen gyakrabban fordul elő ajak-, áll-, és fejtremor. Kórelőzményi adataikban hypotonia és arteriosclerosis szerepelt. Életkoruk minden esetben 60 év felett volt.

A subthalatomiával contralateralis (továbbiakban „operált”) végtag normális tonusa a kezelés során nem változott. A ritkán előforduló enyhe spasmus (4 beteg) a kezelés hatására nem változott. A végtagokban rögzült tartászárvart a Viregyt szintén nem befolyásolta.

Hypokinesis

Az időegység alatt végzett mozgások mennyiségének csökkenését, vagyis a hypokinesist több módszerrel kíséreltük meg objectíválni.

Az ideggyógyászati vizsgálat után a vizsgáló igennel vagy nemmel válaszolt arra a kérdésre, hogy van-e a betegnek hypokinesise. Az igenlő válaszok arányát az adott (2—4—6 hetes stb.) ellenőrző vizsgálaton megjelent betegcsoport létszámához viszonyítva szintén a II/b. táblázatból olvashatjuk le. Grafikusan a III. táblán ábráztuk.

A betegek *járását* a vizsgálatok során a következő rendszer alapján 1-től 5-ig csoportosítottuk:

1. Segítséggel sem járóképes,
2. a járás segítségével is nehézkes,
3. a beteg járása a megszokott személy segítségével folyamatos,
4. a beteg segítség nélkül járóképes, de határozott járás- és tartászavara van,
5. járása lényegében zavartalan.

Az egyes csoportokba sorolt betegek számát a gyógyszeresedés kezdete óta eltelt idő függvényében a IV. táblázat mutatja.

IV. táblázat

A parkinsonos betegek járóképességének alakulása a tartós Viregyt kezelés időtartama alatt

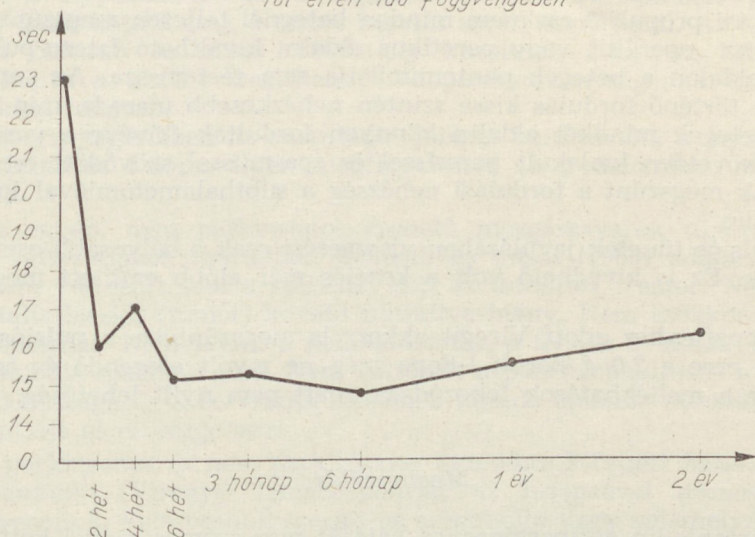
A kezelés megkezdése óta eltelt idő	Ø	2 hét	4 hét	6 hét	3 hó	6 hó	1 év	2 év
Járásképtelen	4							
Segítséggel nehezen járóképes	9	2	2	2	1	1		
Segítséggel könnyen járóképes	17	5	4	4	4	4	3	1
Segítség nélkül járóképes	28	32	28	29	35	33	21	3
Zavartalan járás	3	18	20	15	8	8	8	8
A betegek száma összesen	61	57	54	50	48	46	32	12

Mivel a betegek jelentős része a gyógyszeresedés megkezdése előtt a 3. és a 4. csoportba esett, a finomabb értékelés céljából egy másik járáspróbát is elvégeztünk. A beteg háttámlával rendelkező, karfa nélküli széken ült. Felszólításra felállt és 20 métert ment előre sietős lépésekkel. A vezényszótól a célba-érésig eltelt időt mértük. Az V. táblázat grafikonja 10 olyan beteg átlagidőit tartalmazza, secundumokban, akik a kezelés előtt a 4. csoportba tartoztak.

A hypokinesis és *bradykinesis* csökkenése egyéb teljesítmények javulásában is megmutatkozott. A betegek jelentős része újra önállóan öltözködött és étkezett, újra tudtak egyedül mosakodni, fogat-mosni, borotválkozni, fésülni. Helyzetváltoztatásuk mind ülve, mind fekvéskor könnyebbé vált. Ez a betegekben kezdetben szinte eupóriásan jó hangulatot váltott ki. Volt betegünk, aki kilométereket sétált naponta a több éves szobafogság után, amelyre előzőleg a hypokinesis kényszerítette.

Pulsiós tünetek: külön elemzést érdemel az a tünetcsoport, amelyben az izomzat antagonistáinnervációjának és deinnervációjának zavara

A 20 méteres járáspróbák átlagideje a Viregyt szedés kezdésétől eltelt idő függvényében



játsza a vezető szerepet. Véleményünk szerint ide a következő tünetek sorolhatók:

1. Ülő helyzetből felálláskor többször visszaesik, vagy álló helyzetből leüléskor nagyot zökken.
2. Álló helyzetben lökással kiváltható antero-, latero- és retro-pulsio.
3. Tartósabb álláskor spontán jelentkező, bármilyen irányú pulsio.
4. Járás közben felgyorsulás, megállási képtelenség, propulsio, fordulási nehézség.

Mindezen tünetek mélyen szövődnek a hypokinesis, bradykinesis, rigor és iniciativa-szegénység egyéb tüneteivel, de vizsgálhatóságuk miatt szétválasztásuk didaktikai célból indokoltnak látszik.

Az összes parkinsonos tünet közül a Viregyt kezelés hatására a leghatározottabb javulást ebben a tünetcsoportban észleltük. A leülési és felállási nehézség már a kezelés 2., 3. napján gyakorlatilag megszűnt. Ugyancsak megszűntek az álló helyzetben spontán jelentkező pulsios tünetek. A jó hatás az esetek 2/3 részében a kezelés teljes időtartama alatt változatlanul fennállt. A fennmaradó 1/3 rész a súlyosan hypokinetikus betegek közül került ki. Náluk a kezelés 2., 3. hónapjától kezdve fokozatos visszaesést észleltünk. Újabb jó hatást csak a gyógyszeresedés második fél évében, a gyógyszer dosisának megváltoztatásakor figyeltünk meg. A változtatást az jelentette, hogy amikor a beteg észlelni kezdte a visszaesést, 7—10 napra elvontuk a gyógyszert (s ezt a gyógyszerellátás folyamatosságában észlelhető zavarok is indokolták), majd újra kezdtük az adagolást. A gyógyszermentességet csak akkor tartották be a betegek, ha Viregyt-hez nem tudtak hozzájutni. Ha azonban volt otthon gyógyszerük, 3—4 nap gyógyszermentesség után, amikor teljes hypokinesisük kibontakozott, a tilalom ellenére újra szedni kezdték a Viregytet. Ilyenkor újra észlelték a gyógyszer minden jó hatását.

Az álló helyzetben észlelhető spontán retropulsio 8 betegből 5-nél megszűnt, 3-nál csökkent, de időszakonként visszatért (közülük 2 betegnél a későbbi l-dopa kezelés sem befolyásolta ezt a tünetet).

A járási propulsio csaknem minden betegnél teljesen megszűnt. Nem változott az „operált”, vagy paretikus oldalra kiváltható latero-pulsio és ezen az oldalon a betegek pantomimikája sem tért vissza. Az „operált” oldal felé történő fordulás kissé szintén nehezkesebb maradt, míg a nem operált betegek mindkét oldalra könnyen fordultak (kivéve a vascularis attackot követően kialakult paresissal és spasmussal szövődött eseteket). Ugyancsak megszűnt a fordulási nehézség a subthalamotomiával ipsilateralis oldalra.

A pulsiós tünetek javulásában visszaesést csak a súlyosabb esetekben észleltünk. Ez is kivédhető volt a kezelés már előbb említett megszakításaival.

A Dopaflexhez adott Viregit akkorr is megszüntette a pulsiós tüneteket, ha erre a 2,0 g körüli l-dopa még nem volt elegendő és az adag emelésére a mellékhatások fokozódása miatt nem nyílt lehetőség.

Megbeszélés

Az amantadin antiparkinsonos hatását már számos szerző kettős vak kontrollal végzett vizsgálatok során bebizonyította. A Viregyt hatékonysága, amint az a jelen közlemény eredményeiből is egyértelműen leolvasható, nem marad el az egyéb amantadin készítmények hatása mellett (16, 24, 25). Hatásmechanizmusát tekintve a szerzők egy része anticholinerg vegyületnek tartja (6, 27). Mások az amphetaminhoz hasonló centralis stimuláló hatást tulajdonítanak a vegyületnek (12). Ismét mások hatását az l-dopa-éhoz tartjuk hasonlónak (20, 21, 23, 24).

Feltevésünk szerint mindhárom szerzőcsoport véleménye helyes lehet. Mi is észleltük, hogy az amantadin az anticholinerg vegyületek hatását igen erősen potenciálja. A Schwab és mtsai (1969 a. b.), Völler (1970), Dallos és mtsai (1970) és mások által leírt hallucinosisig szerencsére nem jutottunk el. A szájszáradást csaknem minden betegünkönél megfigyeltük.

A tartós szedés során több beteg vizeletelési nehézségről panaszkodott. Három betegnél a kialakult vizelet retentio és pangás súlyos haemorrhagiás urocystitist okozott, melyet a Parkan (2 beteg) és Cogentin (1 beteg) átmeneti kihagyásával és 3 x 1 tabl. Stigmosan intermittáló adásával tudtunk megszüntetni. A bacterialis componens antibiotikus szanálása után a kórkép tünetmentesen gyógyult.

Véleményünk szerint az általunk 7 betegnél észlelt boka-oedema sem cardialis eredetű, hanem a latens vizelet retentio által okozott kismedencei pangás következménye lehetett. Hasonló boka-oedemát az irodalomban Parkes és mtsai (1970, 1971), Gilligan és mtsai (1970), Forssman és mtsai (1972) írtak le. Eseteinkben az oedema Stigmosannal és diureticumokkal kiüríthető volt.

Az amphetamin szerű centralis hatást szintén több formában megfigyeltük. Emellett szólhat a betegek psychomotilitásának fokozódása, időnként előforduló alvászavara s a szinte „narcomaniás” ragaszkodás a gyógyszerhez. A Duvoisin és mtsai (1969), Fünfgeld (1970) és Forssman (1972) munkájában leírt EEG eltérést, az alaptevékenység gyorsulását mi is észleltük.

A parkinsonismus vezető tüneteinek alakulását figyelembe véve az amantadin hatása leginkább az l-dopa-éhoz hasonló. Az amantadin is főként a hypokinesist és a rigiditást csökkenti. Mindkét gyógyszer tremor-gátló hatása csak a tartós kezelés során érvényesül. Az amantadin hatását Schwab és mtsai (1969) oly közelinek érzik az l-dopa-éhoz, hogy szinte a később beállítandó l-dopa hatékonyságának korai indikátoraként tekintik.

Beteganyagunkban az amantadin jobban befolyásolta a pulsiós tüneteket, mint az l-dopa. Ilyen megfigyeléssel az irodalomban nem találkoztunk.

Az egyéb, nem parkinsonos eredetű mozgászavarok tüneteinek lényegében változatlanok maradtak. Schwab és mtsai (1969) adataival egyezően nem változott sem a staticus, sem az intentiós tremor. Nem javult a frontalis laesiót (tumor) követő iniciativa-hiány. Nem csökkent a paresis és spasmus. Nem javult a hemiballismus, a torsiós dystonia, s a torticollis mobilis spasticus sem. Nem változott a panencephalitis myoclonusok gyakorisága és a cervicalis laesióhoz társuló spinalis automatismuskok frekvenciája és erőssége sem.

A parkinsonos és nem parkinsonos tünetekre kifejtett hatása alapján az amantadin (Viregyt) támadáspontját az l-dopa-éval azonos helyen kell keresnünk. Feltevésünk szerint az amantadin vagy valamelyik mediátora rendelkezik olyan stabil felszínnel, amely elektrostatikailag hasonló a dopamin meghatározott felszínéhez. Ennek révén a vegyület képes lekötni a neuron membránjának dopaminerg receptoraihoz és kvalitatíve hasonló, de mennyiségében kisebb depolarisatio létrehozásával elősegíti a dopaminerg synapsis ingerület átvitelét. Az amantadin a dopaminhoz hasonlóan csak ott képes kifejteni hatását, ahol még működő dopaminerg sejteket, ill. receptorokat talál (9, 10, 18, 19, 26, 29).

Ismert ugyanis, hogy a dopamin mind az acetylchollinnal, mind a serotoninnal antagonistá hatású. A dopaminerg rendszer részleges normalizálódása a parkinsonismushoz már adaptálódott, vagy anticholinerg vegyületekkel részlegesen bénított acetylcholinerg-rendszer (pl. striatonigralis feed back mechanizmus) relatív elnyomottságát eredményezheti. Ez más oldalról a cholinerg-adrenerg rendszerek kapcsolatában az adrenerg mechanizmusok túlsúlyát, vagyis a peripherián sympathicotoniát (szájszáradást, vizelet retentiót, álmatlanságot) okozhat.

Bármilyen legyen is az amantadin antiparkinsonos hatásának mechanizmusa, mindenképpen figyelemre méltó egybeesés, hogy az influenza-vírus eddig ismert leghatásosabb profilacticuma egyben az influenza-virus encephalitis késői következményeként is gyakran kialakuló Parkinson-syndroma eddig befolyásolhatatlan tüneteinek hatásos gyógyszerévé vált.

Összefoglalás

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Ideg- és Elmeklinikájának Idegsebészetén 1970 júniusától 61 parkinsonos beteget kezeltünk a magyar (EGYT) amantadinnal (VIREGYT). 25 beteg előzőleg stereotaxiás műtéten esett át. A leghatározottabb javulást a középsúlyos betegekben észleltük. A gyógyszereszedés 2. napjától rohamosan javult a hypokinesis és rigor, s gyakorlatilag megszűntek a pulsiós tünetek. A tremor csak 6 hét után és kevésbé szembetűnő módon csökkent.

A tünetek alakulása alapján feltételezzük, hogy a gyógyszer a dopaminerg synapsisok ingerület-átvitelét segíti elő. Az anticholinerg gyógyszerek potenciálása következményes sympathicotonia eredményeként értékelhető. Az l-dopa és Viregyt kombinációval csökkenthető az l-dopa adagja, terapiás hatásuk pedig cumulálódik.

IRODALOM

1. *Appelton, D. B., M. J. Eadie and J. M. Sutherland*: Amantadine hydrochloride in the treatment of Parkinsonism. *Med. J. Aust. II*: 626—629, (1970).
2. *Bleidner, W. W., E. C. Hermann*: Absorption, distribution and excretion of 1-Adamantanamine HCl. *Fed. Proc.* 23: 387, (1964).
3. *Bleidner, W. E. et al.*: Absorption, distribution and excretion of amantadine-hydrochloride. *J. Pharmacol. exp. Ter.* 150: 484, (1965).
4. *Boman, K., E. Kivalo and J. Porras*: Amantadin behandling aus parkinsonism. *Nord. Med.* 84: 1518—1520, (1970).
5. *Boman, K. and J. Porras*: Amantadine treatment of Parkinson's disease. *Acta neurol. scand.* 46, *Suppl.* 43: 225—226, (1970 b).
6. *Dallos, V., Heatfield, P. Stone and F. A. D. Allen*: Use of amantadine in Parkinson's disease. Results of a doubleblind trial. *Brit. med. J. IV*: 24—26, (1960).
7. *Davies, W. L. et al.*: Antiviral activity of 1-Adamantanamine (amantadin) *Science* 144: 862—863, (1964).
8. *Duvoisin, R., R. Barrett, M. Schear, M. Hoehn and M. Jahr*: The use of 1-Dopa in Parkinsonism. Third. Symposium on Parkinson's disease, ed. Gillingham and Donaldson. Livingstone, Edinburgh and London.
9. *Fasano V. A., R. Mrcinoli, G. Broggi*: Prime osservazioni sull'uso dell' Amantadina per via endovenosa e della associazione dell' Amantadina per via orale con farmaci anticolinergici e con Levo-Dopa nel trattamento della malattia di Parkinson *Min. Med.* 61: 2895—2903, (1970).
10. *Fasano, V. A., R. Urcinoli, G. Broggi, M. Canella et G. F. Lombard*: Observations cliniques sur l'action de la levodopa par voie intraveineuse et par voie orale dans le traitement de la maladie de Parkinson. *Neuro-chirurgie* 16: 171—178, (1970).
11. *Fieschi, C., M. Nardini, M. Casacchia, M. E. Tedone and E. Robotti*: Amantadine for Parkinson's disease. *Lancet I*: 945—946, (1970).
12. *Forssman, B., S. Kihlstrand and L. E. Larsson*: Amantadine therapy in parkinsonism. *Acta Neurol. Scandinav.* 48: 1—18, (1972).
13. *Fünfgeld, E. W.*: Amantadin-Wirkung bei Parkinsonismus. *Klinik und Neurophysiologie. Dtsch. med. Wschr.* 95: 1834—1836, (1970).
14. *Getz, R.*: Symmetrel in Parkinson's disease. *S. Afr. med. J.* 44: 955J956, (1970).
15. *Gilligan, B. S., J. Valea and J. Wodak*: Amantadine hydrochloride in the treatment of Parkinson's disease. *Med. J. Aust. II.* 634—637, (1970).
16. *Grunert, R. R. et al.*: Antiviral activity of 1-Adamantanamine HCl in vivo. *Fed. Proc.* 23: 387, (1964).
17. *Jackson, G. G. et al.*: Serological evidence for prevention of influenzal infection in volunteers by an antiinfluenzal drug adamantan-amine hydrochloride. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 703—707, (1963).
18. *Krayenbühl, H. et J. Siegfried*: Traitement de la maladie de Parkinson L-DOPA on stereotaxie? *Neuro-chirurgie* 16: 71—76, (1970).
19. *Muenter M.*: Double blind placebo-controlled study of levodopa therapy and Parkinson's disease. *Neurology (Minneapolis)* 20: 6—13, (1970).
20. *Parkes, J. D., K. J. Zilkha, D. M. Calver and R. P. Knill-Jones*: Controlled trial of amantadine hydrochloride in Parkinson's disease. *Lancet I*: 259—262, (1970).
21. *Parkes, J. D., R. C. H. Baxter, G. Curzon, R. P. Knill-Jones, P. J. Knott, C. D. Marsden, R. Tattersall and D. Vollum*: Treatment of Parkinson's disease with amantadine and levodopa. *Lancet I*: 1083—1087, (1971).
22. *Schild, G. C.*: Inhibition of influenza viruses in vitro and in vivo by 1-Adamantanamine-hydrochloride. *Brit. J. Exp. Path.* 46: 263—273, (1965).

23. Schwab, R. S. and A. C. England Jr.: Amantadine HCl (Symmetrel) and its relation to levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Trans. Amer. Neurol. Ass.* 94: 85—90, (1969 a).
24. Schwab, R. S., A. C. England Jr, D. C. Poskanzer and R. P. Young: Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *J. Amer. med. Ass.* 208: 1168—1170 (1969 b).
25. Schwieger, A. C. and A. C. Jenkins: Observations on the effect of amantadin in the treatment of Parkinsonism. *Med. J. Aust.* II: 630—632, (1970).
26. Stelar, S., S. Mandell, J. M. Waltz and I. S. Cooper: L-Dopa in the Treatment of Parkinsonism *J. Neurosurg.* XXXII: 275—280, (1970).
27. Völler, G. W.: Die Behandlung des Parkinson-Syndroms mit Amantadin *Dtsch. med. Wschr.* 95: 934—937, (1970).
28. Wendel, H. A.: Clinical and serologic affects in influenza of 1-Adamantanamine HCl—a double-blind study. *Fed. Proc.* 23: 387, (1964).
29. Wycis, H. T., W. Cunningham, G. Kellett and E. A. Spiegel: L-Dopa in the Treatment of Post-Surgical Parkinson Patients. *J. Neurosurg.* XXXII: 281—285, (1970).

Г. Бодан: Действие венгерского амантадина (вирегит) на экстрапирамидные симптомы паркинсоновых больных.

С июня 1970. г. в Отделении нейрохирургии Клиника неврологии и психиатрии Дебреценского медицинского университета венгерским препаратом амантадина (вирегит, ЕГИТ) лечился 61 больной, страдавший болезнью Паркинсона. У 25 больных предварительно была проведена стереотактическая операция. Наиболее выраженное улучшение состояния наблюдалось на больных средней тяжести. Начиная со второго дня дачи медикамента улучшились гипокинез и ригор, практических прекратились пульсионные симптомы. Тремор уменьшился только через 6 недель и в менее явной степени.

На основании изменения симптомов автор предполагает, что медикамент способствует передаче импульсов в допаминергических синапсах. Потенцирование действия антихолинергических медикаментов может рассматриваться, как результат вторичной симпатикотонии. Комбинацией L-допа и вирегита можно понизить дозу L-допа, и терапевтический эффект двух препаратов кумулируется.

G. Boczán: Die Wirkung des Amantadin (Viregyt) auf die extrapyramidalen Symptome Parkinson-Kranker.

61 Parkinson-Kranke, darunter 25 vorher stereotaktisch operierte, wurden mit dem ungarischen (EGYT) Amantadin-Präparat (Viregyt) behandelt. Die eindeutigste Besserung wurde in den mittelschweren Fällen beobachtet. Vom 2. Tag der Arzneimittelverabreichung an besserten sich die Hypokinese und der Rigor schnell, und die Pulsionen hörten sogut wie auf. Der Tremor nahm erst nach 6 Wochen, und auch weniger augenfällig, ab.

Die Symptomengestaltung lässt annehmen, dass das Arzneimittel die Reizübertragung der dopaminergischen Synapsen fördert. Die Potenzierung der anticholinergischen Mittel ist als Folge einer resultierenden Sympathikotonie zu bewerten. Mit der Kombination von L-Dopa und Viregyt kann man die L-Dopa-Dosis verringern, während die therapeutische Wirkung sich steigert.

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Ideg-elmeklinikájának, Idegsebészet, közleménye

A Dopaflex* és Viregyt hatása operált és nem operált parkinsonos betegek járási és tartási rendellenességeire**

BOCZÁN GÁBOR DR., BORUS FERENC DR., RÓZSA LÁSZLÓ DR.

Beteganyag és módszer

A Dopaflex és Viregyt járási és tartási rendellenességekre kifejtett hatását 36 parkinsonos betegen vizsgáltuk. Közülük 16 előzőleg féloldali, 1 pedig kétoldali stereotaxiás műtéten esett át. A betegek életkora 45—60 év között volt, s hypokinesisük, tartás- és járászavaruk volt a legfeltűnőbb. Műtétet az addig használatos gyógyszerekkel szemben mutatkozó resistentia s a gyakran féloldali túlsúlyú tremor miatt végeztünk.

A stereotaxiás beavatkozás általában a subthalamusban a Zi.*** és Ra.prl. területében történt, néhány esetben azonban a thalamus VL magjának V.o.a., V.o. p. részét, valamint a Vc., Ru., n. Sth., H₁ és H₂ szomszédos részleteit is érintette.

A célpont meghatározása a Schaltenbrand—Bailey atlasz alapján, fractionált PEG-on, s az általunk kialakított négyszöges rendszer (Hullay, 1969) alkalmazásával történt.

A subthalamotomiával ellenoldali (továbbiakban „operált”) végtagok rigiditása általában jelentősen csökkent, tremora gyakorlatilag megszűnt, de az együttmozgásban való részvételük inkább csak átmenetileg javult. Tartásuk annyiban változott, hogy a felsővégtag a comb mellől kissé semiflectáltan a törzs elé került, s a kézben olykor „őzfej” tartás, a lábban equinovarus állás és spontán Babinski alakult ki, főleg azoknál a betegeknél, akiknél hemiparesis talaján jelentkezett a hemi túlsúlyú rigor és tremor. Ezek a betegek elszokva az előzőleg súlyosabban érintett végtagjaik használatától, gyakran a műtét után is „megfeledkeztek” róluk, noha figyelmüket ráirányítva sokkal ügyesebbnek és megbízhatóbbnak bizonyultak, mint „nem operált”, de használt végtagjuk.

Gyakori volt, különösen thalamo-subthalamotomia után a műtéttel ellenoldalra irányuló lateralisatio és lateropulsio. A járás- és tartászavar azonban az operáltaknál általában még mindig enyhébb volt, mint a nem operált rigid, akinetikus betegeknél.

A kipróbálandó új gyógyszerek optimális dosisának meghatározása és az adagolás megkezdése előtt a betegek minden kórjelét rögzítettük. A gyógyszerek hatását időszakos kontroll vizsgálatokkal ellenőriztük. A betegek előző, bizonyos fokig hatásos gyógyszereit meghagytuk [24 beteg 4 x 1/4—1/2 tabl. Parkánt, 4 beteg 4 x 1 tabl. Aparkazin mite-t, 5 beteg 4 x 1/2 tabl. Kemadrint, 3 beteg 4 x 1/2 tabl. Tremarilt és minden beteg 4 x 1—2 tabl. Andaxint szedett a vizsgálatok megkezdése előtt], s ezekhez adtuk a kipróbálandó új készítményeket. Az operált betegek közül 4

* Dopaflex az EGYT által gyártott L-DOPA készítmény.

** Viregyt az EGYT által gyártott Amantadin HCl.

*** A rövidítések a Schaltenbrand—Bailey atlaszban használatosakkal azonosak.

Dopaflexet, 8 Viregytet, 5 pedig a kettő kombinációját kapta, a nem operáltak csoportjában 5 szedett Dopaflexet, 6 Viregytet, 8 beteg pedig a két gyógyszert együttesen.

A Viregyt napi adagja 200—300 mg volt. A Dopaflexé 1,0—7,5 g között egyéenként változott.

A kontroll vizsgálatok során az egyes tünetek alakulását a következőképpen minősítettük:

∅ a tünet változatlan

+ javulás észlelhető

++ a tünet gyakorlatilag megszűnt.

A fokozatok a tünetek kezelés előtti súlyosságát nem, csak a javulás mértékét fejezi ki. Az egyéves kontroll vizsgálatok eredményeit a két betegcsoport és a tünetek szerint táblázaton összesítettük (1. és 2. tábl.).

Eredmények

A járási és tartási rendellenességek közül a görnyedő fej- és testtartás, valamint az apróléptű, csoszogó járás mind az operált, minfd a nem operált betegeknél mindkét gyógyszer hatására kifejezetten javult, de a Dopaflex valamivel hatásosabb volt.

A thalamo-subthalamotomián átesett betegek „operált” végtagjainak már a műtét előtt meglévő spasticus hemiparesisre emlékeztető tartása, valamint a járáskor észlelhető együttmozgás hiánya gyakorlatilag nem, vagy alig változott, éppúgy, mint a nem operált betegek hemiparesishez társuló felsővégtagi semiflexio és alsóvégtagi circumductio sem. Ugyanekkor a rigid felsővégtagok synkinesise a rigor és a hypokinesis csökkenésével párhuzamosan javult, ill. megszűnt (1. tábl.).

I. táblázat

A parkinsonos betegek járás- és tartászavarának változása
1 éves Dopaflex és Viregyt szedés hatására

Gyógyszer	Operált betegek			Nem operált betegek		
	Dopaflex	Viregyt	Kombi- nált	Dopaflex	Viregyt	Kombi- nált
Kezelt betegek száma:	4	8	5	5	6	6
Az előregörnyedt fejtartás	3 ++ 1 +	6 ++ 2 +	4 ++	5 ++	5 ++ 1 +	8 ++
Az előregörnyedt testtartás	4 ++	7 ++ 1 +	4 ++ 1 +	4 ++	4 ++ 2 +	6 ++ 2 +
Cszoszogó, apróléptű járás	4 ++	6 ++ 2 +	5 ++	4 ++ 1 +	5 ++ 1 +	6 ++ 2 +
A végtagok tartászavara	2 +	1 + 2 ∅	2 +	2 ++ 3 +	1 ++ 5 +	3 ++ 5 +
A karok együttes mozgása	2 +	1 ∅ 2 +	1 ∅	3 ++ 1 + 1 ∅	3 ++ 2 + 1 ∅	5 ++ 1 + 2 ∅
Circumductio	1 ∅	2 ∅	1 ∅	1 +	1 +	1 ∅

Az innervatio-deinnervatio zavarával járó spontán, és kiváltott pulsiós tünetek álló helyzetben és járás közben mind az operált, mind a nem operált betegeknél, s mindkét gyógyszer hatására igen határozottan javultak. A spontán pulsiós tünetek inkább a Viregytre, a lökéssel kiváltathatók inkább a Dopaflexre csökkentek jobban.

A kombinált kezelésnél a spontán pulsiós tüneteket a Viregyt akkor is megszüntette, amikor a Dopaflex optimálisnál kisebb napi dosisa erre nem volt elég, s az adag emelésére a mellékhatások miatt nem volt lehetőség. (Leggyakrabban a gastrointestinalis mellékhatások közül émelygést, hányingert, hányást, a cardio-vascularis mellékhatások közül a súlyos vegetatív tünetekkel kísért collapsust észleltük.)

A vascularis eredetű hemi-túlsúlyú tünetekhez társuló lateralisatiót és a spontán, főleg forduláskor jelentkező lateropulsiót egyik gyógyszer sem, s kombinálva sem befolyásolta számottevően sem az operált, sem a nem operált betegeknél (2. tábl.).

II. táblázat

1 éves Dopaflex és Viregyt szedés hatására
a parkinsonos betegek pulsiós tüneteinek változása

Gyógyszer	Operált betegek			Nem operált betegek		
	Dopaflex	Viregyt	Kombi- nált	Dopaflex	Viregyt	Kombi- nált
Kezelt betegek száma:	4	8	5	5	6	8
Propulsió járás közben	2 ++	6 ++	5 ++	5 ++	6 ++	8 ++
Spontán antero-, vagy retro- pulsió álló helyzetben	3 ++	8 ++	5 ++	5 ++	6 ++	8 ++
Lökéssel kiváltható pulsiós tünetek álló helyzetben	2 ++ 2 +	8 +	4 ++ 1 +	1 ++ 4 +	6 +	1 ++ 7 +
Cerabralis laesióval contralateralis lateropulsió	2 ∅	2 ∅	2 +	1 ∅	1 ∅	1 + 1 ∅

A parkinsonos betegek mozgáskészségének vizsgálata során mi is megfigyeltük, hogy a súlyosan akinetikus betegek egy jelentős része futni még akkor is tudott, amikor felállni, vagy járni már csak segítséggel volt képes. A futásban csak az indulás és megállás okozott nehézséget. Ezt a Viregyt a spontán pulsiós tünetekkel párhuzamosan már a szedés másnapján megszüntette.

A Dopaflex adásánál ilyen acut hatást nem észleltünk.

Megbeszélés

A Dopaflex és a Viregyt a parkinsonos betegek járási és tartási rendellenességeinek egyes résztüneteit ha nem is azonos mértékben, de jól befolyásolják.

Az irodalmi adatok szerint a Parkinson tünetegyüttes a striatum dopamin szintjének csökkenésével jár együtt (Ehringer et Hornykiewicz, 1960; Hornykiewicz, 1971). A Dopaflex hatása pedig a dopamin szint emelésében lehet. Elképzelhető, hogy a Viregyt, ez a 10 szénatomos, symmetricus szerkezetű amin (amantadin vagy adamantilamin) olyan tulajdonsá-

gokkal rendelkezik, hogy képes a dopaminerg receptorokhoz kötődni s ott kevésbé kifejezett, de azonos jellegű membran-potential változást előidézni. Ilyen mechanizmus révén az ingerület áttevődését megkönnyíti, következésképpen a parkinsonos tünetek dopamin hatáshoz hasonló (Parkes et al. 1970) javulását okozza. Az extrapyramidalis kapcsolatok és mediatorok sajátosságaira vonatkozó részismeretek alapján az amantadin amfetamin-szerű (Forrsmann et al. 1972) és anticholinerg szereket potenciáló (Schwab et al. 1969) hatása is magyarázható lehet. A striatum és a substantia nigra közötti visszacsatoló rendszer ugyanis cholinergiás; a dopaminergiás, valamint serotoninergiás rendszerek hatása pedig bizonyos tekintetben ellentétes.

Az operált és nem operált betegek reakciói lényegében alig különböznek egymástól, s ez az eltérés is könnyen megérthető, ha a két betegcsoport alap állapotának eltéréseit nem hagyjuk figyelmen kívül.

A műtéti sértés nem szakít meg olyan kapcsolatokat, amelyek a Dopaflex és a Viregyt járási és tartási rendellenességekre kifejtett jó hatásának eléréséhez szükségesek. Ugyanekkor csökkenti vagy megszünteti a tremort, amit a két gyógyszer kombináltan is csak az egyéb tüneteknél kisebb mértékben befolyásol (3, 7, 9).

A Dopaflex és a Viregyt egyaránt hatástalannak bizonyult a latens spasticus paresis talaján létrejött, ill. azzal szövődött parkinsonos tartás- és járászavar befolyásolásában. Az ilyen betegek lateralisatioja és lateropulsioja szintén nem javult sem az operált, sem a nem operált csoportban.

Ezek a tünetek valószínűleg azért maradtak gyógyszerreszistensek, mert kialakulásukért nem a parkinsonos tüneteket létrehozó strionigralis elváltozás és dopamin szint csökkenés, hanem más szerkezetek megbetegedése a felelős.

Gyengébben reagáltak a gyógyszeres kezelésre a súlyos cerebralis atrophiaiban szenvedő betegek is, akár voltak operálva, akár nem. Viszont a nem nagyon súlyos betegek rövid ideje fennálló járás- és tartászavarának javulása megközelítette, sőt nem egyszer el is érte a gyógyulási szintet.

Ezeknek a megfigyeléseknek az alapján is fel kell hívnunk a figyelmet a minél korábban kezdett kezelés jelentőségére. A gyógyszerek ugyanis csak ott és akkor képesek kifejteni hatásukat, ahol még működőképes substratumot találnak.

Összefoglalás

36 operált és nem operált parkinsonos betegnél 1 éves követéssel vizsgálták az l-dopa és Amantadin hatását a járási és tartási rendellenességekre.

Azt találták, hogy a járási és tartási zavarokat, ha nem szövődnek spasticus hemiparesissel, mindkét gyógyszer jól befolyásolja.

A Viregyt a spontán pulsiós tünetekre, a Dopaflex a hyperkinesisre és rigorra hatott kedvezőbben. Súlyos esetekben a kombinált kezelés volt a legelőnyösebb. A korai, kevésbé súlyos állapotban levő betegek kezelési eredményei jobbak, mint a kifejezett cerebralis atrophiaiban szenvedőké, ezért a kezelést minél előbb kell elkezdeni.

1. *Ehringer, H., et Hornykiewicz, O.*: Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Klinische Wochenschrift*, 39: 24, 1236—1239 (1960).
2. *Forssman, B., S. Kihlstrand and L. E. Larsson*: Amantadine therapy in parkinsonism. *Acta. Neurol. Scandinav.* 48: 1—18 (1972).
3. *Godwin-Austen, R. B., C. C. Frears, S. Bergmann, J. D. Parkes and R. P. Knill-Jones*: Combined treatment of Parkinsonism with L-Dopa and amantadine. *Lancet II*: 383—385 (1970).
4. *Hornykiewicz, O.*: Histochemistry, biochemistry and pharmacology of brain catecholamines in extrapyramidal syndromes in man. Monoamines, noyaux gris centraux et Syndrome de Parkinson de Ajuriagnerra et Gauthiert Ed., Georget Cie (Geneve), Masson et Cie (Paris), edit. 1: 143—157, (1971).
5. *Hullay, J.*: Stereotaxic Treatment of Patients with Parkinson's Disease. *Acta Neurochir.* 20: 63—81 (1969).
6. *Parkes, J. D., K. J. Zilkha, D. M. Calver and R. P. Knill-Jones*: Controlled trial of amantadine hydrochloride in Parkinson's disease. *Lancet I*: 259—262 (1970).
7. *Parkes, J. D.: K. J. Zilkha, R. P. Knill-Jones, P. J. Cements and R. Baxter*: L-dopa and amantadine hydrochloride in Parkinson's disease. *Int. J. clin. Pharmacol.* 4: 356—360 (1971).
8. *Schwab, R. S., A. C. England Jr., D. C. Poskauzer and R. R. Young*: Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *J. Amer. Med. Ass.* 208 1168—1170 (1969).
9. *Scotti, G.*: Combined treatment of Parkinson's disease with amantadine and L-dopa. *Lancet I*: 1394—1395 (1970).

Г. Бочан, Ф. Боруш, Л. Рожа: Действие допафлекса и вирегита на аномалии ходьбы и осанки у оперированных и неоперированных паркинсоновых больных.

Авторы исследовали на протяжении одного года действие L-допа и амантадина на аномалии ходьбы и осанки у 36 оперированных и неоперированных паркинсоновых больных.

Они установили, что аномалии ходьбы и осанки, если они осложнены спастическим гемипарезом, хорошо поддаются воздействию обоих препаратов.

Вирегит действовал более благоприятно на спонтанные пульсационные симптомы, допафлекс же — на гиперкинезию и на ригор. В тяжелых случаях наилучшие результаты давало комбинированное лечение. Результаты больных, находящихся в начальной стадии, в менее тяжелом состоянии лучше, чем таковые больных, страдающих выраженной церебральной атрофией и поэтому лечение нужно начинать возможно раньше.

G. Boczán, F. Borus und L. Rózsa: Die Wirkung von Dopaflex und Viregyt auf die Geh- und Haltungsverstörungen.

Bei 36 operierten und nicht operierten Parkinson-Kranken wurden während einer Beobachtungsspanne von einem Jahr die Geh- und Haltungsverstörungen, wenn sie nicht mit spastischer Hemiparese gepaart waren, sowohl durch L-Dopa als auch durch Amantadin günstig beeinflusst.

Das Viregyt wirkte auf die spontanen Pulsions Symptome, das Dopaflex auf die Hyperkinese und den Rigor am besten. In schweren Fällen war die kombinierte Behandlung am vorteilhaftesten. Da die Resultate bei den weniger schweren Frühfällen besser als bei ausgesprochener cerebraler Atrophie sind, muss man die Behandlung so früh wie möglich einleiten.

A parkinsonismus terapiája

(1972. június 29-i Kerekasztal Konferencia összefoglalása)

A Dopaflex és Viregyt (EGYT) kezeléssel szerzett kétéves tapasztalatokat értékelte az 1972. június 29-én összehívott kerekasztal-értekezlet. Az értekezlet meghívott szakorvosok bevonásával folyt le. A két gyógyszer kipróbáló intézményektől összegyűjtött adatok jól érzékelhető képet adtak a két antiparkinsonos gyógyszer terapiás értékéről, mellékhatásáról, alkalmazási területéről.

Az alábbiakban összefoglalóan ismertetjük a konferencia anyagát, annak főbb következtetéseit.

Az ülést dr. Juhász Pál professzor vezette le. Megnyitójában ismertette a két gyógyszernek az antiparkinsonicumok sorában betöltött szerepét és várható jelentőségét az országos méretű terapiás alkalmazás során.

Dr. Juhász Pál professzor:

1960 óta a parkinsonismus terapiájában, az egész, parkinsonismussal kapcsolatos szemléleti átalakítással párhuzamosan, forradalmi változás következett be. Neurochemiai és histochemiai módszerekkel a dopaminergias transzmitter, a dopamin csökkenését lehetett kimutatni, nemcsak kísérleti feltételek mellett, hanem a parkinsonos agyvelőben, elsősorban a pallidumban és a substantia nigrában. E vizsgálatok nyomán az új terapiás irányzat elméleti alapjai kialakultak, s a mintegy 150 éve fennálló kezelési elvek nyertek korszerű kiegészítést.

Birkmayer és Barbeau 1961-ben és 1962-ben kezdi meg az l-dopa terapiás alkalmazását. Több mint tízéves orvosi tapasztalat után eljutottunk oda, hogy Magyarországon is, kétéves tapasztalat nyomán be tudunk számolni a Dopaflex (l-dopa, EGYT) terapiás hatásáról. Az amantadinnal (Viregyt — EGYT) szerzett tapasztalatokat is szeretnénk a mai ülésen megbeszélni. Arról szeretnénk számot adni, hogy a saját intézeti tapasztalataink alapján milyen eredményeket lehetett elérni a Dopaflex kezeléssel, az amantadinnal, ezeknek a kombinációjával, illetve a Dopaflexnek, amantadinnak, az egyéb anticholinergias szerekkel történő kombinációjával. Egy-két vonatkozásban szeretnénk az enzygmátlók problémáját is felvázolni. A beteganyag ismertetéséből megállapítható, hogy nyolc intézet beteganyagának az értékelését tudjuk a kerekasztal-konferencián elvégezni. Az l-dopa-t több mint kétszáz, az amantadint mintegy százhatvan betegnél tudjuk értékelni. A kombinációs kezelés száma kicsi. Megállapítható azonban, hogy a kerekasztal-konferencia az értékelésben, összegében viszonylag nagy beteganyagra támaszkodik. Lássuk először az l-dopa kezeléssel szerzett tapasztalatokat.

Boczán Gábor dr. (Debrecen, Ideg- és Elmeklinika):

Problémát jelent az értékelésnél az, hogy az első időszak lezárása utáni tapasztalatok nem ugyanazok, amelyeket a későbbiek során szereztünk.

Betegeink között stereotaxiás műtéten átesett parkinsonos betegek is vannak. Kezdetben a gyógyszeres beállítás időtartama alatt, a második héten történt a féloldali subthalathomia. Átlagosan négyszer-öttször egy-negyed tablettával kezdtük a Dopaflex beállítását, naponta többnyire egy tablettával emeltük az első néhány napon. Innen kezdve megjelentek az első mellékhatások, akkor a gyógyszer emelését lassítottuk, illetve néhány napig azon a szinten tartottuk. A beteg érzékenysége meglehetősen különböző. Volt olyan betegünk, aki 1 g-nál, vagy 1,25 g-nál többet nem tudott szedni. Volt viszont olyan, aki 5 x 3 tablettát szedett. Az átlagos adag 3,15 g. Javulást elsősorban az akinesis és rigiditas vonatkozásában észleltünk. Az akinesisben 60—70%-os javulás tapasztalható, a rigiditas ilyen mértékben vagy még inkább javult. Viszont meg kell jegyezni, hogy kizárólag l-dopa-t csak két-három beteg szedett, a többiek anticholinerg szerrel, annak kisebb adagjaival kombinálva szedték a gyógyszert. Az első fél éves kezelés során 13 betegből rigor 11 betegnél volt, négyenél meg is maradt. Tremor 12 betegnél volt, négy betegnek teljesen megszűnt, nyolc betegnél pedig (kettő kivételével) igen jelentős javulás volt észlelhető. Mind a 13 betegnek volt hypokinesise; ötnél közülük fél év után is lehetett észlelni. Ez egyértelműen azt is jelenti, hogy nyilván a hypokinesis és a rigor is vezet a javulásban.

Csanda Endre dr. (Szeged, Ideg- és Elmeklinika):

A külföldi szerzőknek a véleménye az, hogy a tremorra kevésbé hat az l-dopa. Az esetek nagy többségében egyedül adagolva, nem kombinált kezelésként értékelik a tremorra való hatást. Bizonyos értelemben az egyéni érzékenységtől függően, de dosis kérdésnek érzem a tremor csökkenés megítélését. Betegeinknél az egy éven túli kezelés száma 30 volt, kombinált kezelésben 16 részesült, köztük előzőleg féloldali, egynél kétoldali stereotaxiás műtét történt. Azt a tremor csökkenést, amit a műtét jelentkezett, nem értékeltük külön. Az a véleményem, hogy a tremor miatt subthalathomiát nem kellett végezni. A betegeket azóta is jelenleg is nagyrészt irányítva hemiparkinsonos, vagy kétoldali túlsúlyt mutató, nem akinetikus betegek közül kaptuk. Betegeink egy részénél kifejezetten tremor volt a vezető tünet. Ennek ellenére nem kellett operálnunk, mert a tremor többnyire Parkannal és kisebb részt amantadinnal és nyugtatókkal kombinálva percekre, vagy otthoni nyugodt körülmények között órákra megszűnt. Előzőleg olyan erős volt a tremor, hogy műtetre szánta el magát a beteg. Azt hiszem, hogy a kombinált kezelésnek ilyen szempontból nagy jelentősége van.

A mi betegeinknél is elsősorban az akinesis, a rigiditas javult, a tremorra kifejtett hatást már kevésbé értékeltük derűlátóan. Egy beteg kivételével nem lépték túl a három g-ot, fenntartó adag a napi kettő g volt, négy részre osztva.

A mellékhatásról a véleményünk az, hogy az l-dopa vagy nagyon jól beválik, vagy a betegek egy része rosszul tolerálja, akkor az l-dopa-t ki kell hagyni. Egy alkalommal észleltük a kórképnek a lemérhető objektív romlását.

Gallai Margit dr. (Budapest, Orvostovábbképző Intézet):

A 21 Dopaflex-szel kezelt beteg közül öt kapott kiegészítésként a kezelés folyamán egy vagy két capsula amantadint. A Dopaflex-szel kezelt 21 beteg közül három hatvan év alatti, 18 pedig hatvan év feletti. Nagy számban fordul elő közöttük arteriosclerosis (17). Megjegyzem, hogy olyan esetekben, amikor az egyik kéz tremora, vagy rigiditás jelentkezett a betegnél, ezt már parkinsonizmusnak tartottuk, de még nem végeztünk Dopaflex kezelést. A kifejezett tüneteket mutató esetekben állítottuk be az l-dopa kezelést. Igen óvatosan, 1/4 tablettánként kezdtük minden esetben az adagolást. A kezelés időtartama: 11 beteg egy éve, vagy annál régebben szedi, 6 beteg négy—kilenc hónapja szedi a Dopaflexet. A gyógyszerhatás értékelésénél azt mondhatjuk, hogy 1 esetben intoleranciát észleltünk és a többi 19 betegnél kisebb vagy nagyobb fokú javulást tapasztaltunk. Hypokinesis, rigor és tremor szempontjából néztük meg eseteinket. A betegeinket három súlyossági csoportba osztottuk. Azt tapasztaltuk, hogy az eddigiekkel egybehangzóan a hypokinesis javult a legkifejezettebben. Mind a 21 betegünkönél észleltünk valamilyen, kisebb vagy nagyobb fokú hypokinesist, és abból 16 javult. Három nem változott, és 2 nem értékelhető. Rigora 20 betegnek volt. Kettő nem értékelhető, 15 javult és három nem változott. A tremor pedig 20 betegnél volt észlelhető, ezek közül 10 javult, hét nem változott és kettő rosszabbodott. Az enyhe esetek is jól reagáltak. Inkább a közepes esetek azok, amelyeknél változatlan állapotot észleltünk. A 4 súlyos hypokinesisből 3 javult. A 8 enyhe tremoros betegünk közül 4 javult és 3 változatlan maradt, egy nem értékelhető. Súlyos tremoros közül pedig 2-nél tapasztaltunk — de nem jelentős — javulást.

A mellékhatások között elsősorban a hypotensiót említeném, amelyet elég gyakran észleltünk, 5 esetben panaszokat is okozott, egy esetben panasz nem volt. Hányingert 3 esetben, hányást 4 esetben észleltünk, elsősorban a therapiás dosis emelésénél jelentkezett. Kisebb adaggal a hányingert el tudjuk kerülni. Zavartságot két esetben észleltünk. Az egyik esetben sclerotikus volt a beteg, ugyanakkor a tensio is alacsony volt. Nem tudtuk pontosan eldönteni, hogy a sclerotikus nagyrészt hiányosan beáramló relatív vérellátási zavarról, vagy pedig dopa hatásról van-e szó? A másik eseteünkben magas dopa-adagnál észleltünk zavartságot és az adag csökkentésével ez megszűntethető volt. Kínzó szájszárazságot panaszolt 1 beteg. Egy betegnél pedig azt tapasztaltuk, hogy kifejezett nyugtalanság mellett a sexualis potentia fokozódása jelentkezett, és kritikátlanná is vált a beteg. Ugyanennél a betegnél hyperkinesiseket is észleltünk (ballisztikus mozgások), melyek az adag csökkentésével elmúltak.

Molnár Gyula dr. (Budapest, II. sz. Ideg- és Elmeklinika):

1972. június 29-ig 47 (22 férfi és 25 nő) betegnél próbáltuk ki a Dopaflexet. Koruk 43—77 év, kivétel egy Wilson-kóros beteg, aki 18 éves. A vizsgált betegek többsége (26) olyan cerebrovascularis syndroma csoportjába tartozott, amelyben dominált a parkinsonismus. Három posttraumás, 5 postencephalitises, 2 postintoxicatios parkinsonos beteget is kezelünk. A kezelés időtartama 29 betegnél egy év, vagy ennél hosszabb, 13 betegnél 1—6 hónap. Két gyógyszer eredetű parkinsonizmusban, 1 katonában és 1 Huntington kóros esetben is megfigyeltük a Dopaflex hatá-

sát. A vizsgált betegek közül 36-nál a főtünet a hypokinesis volt (ebből hat súlyos rigor), a tremor 6 esetben volt dominans tünet a parkinsonos syndromában.

A 44 Parkinson-syndromás beteg közül 30 esetben javult a hypokinesis, 15-nél a rigor, 5 esetben a tremor és 8 esetben változatlanok maradtak a tünetek. A 3 kardinalis tünet együttes javulását is regisztráltuk. Megjegyezzük, hogy öt esetben a kezelés folyamán átmenetileg rosszabbodást is észleltünk.

A következő kombinációs kezeléseket próbáltuk ki: Dopaflex+Parcan (2 esetben), Dopaflex+Tremaril (16 eset), Dopaflex+Viregyt (3 eset). Legjobb hatásúnak a Dopaflex+Tremaril kombinációt találtuk. Hasonlóan kedvező a Dopaflex+Parcan kombináció, de erre vonatkozóan kevés adatunk van.

A chronikus l-dihydroxyfenilalanin (l-dopa) kezelés alatt a szokásos kémiai, laboratóriumi vizsgálatok mellett (vérkép, májfunctios próbák, vizeletvizsgálatok) homovanillinsav (HVS), 5-hidroxiindolecetsav (5-HIES) és dopamin ürítési vizsgálatokat is végeztünk. L-dopával kezelt betegek közül 2-nél észleltünk albuminuriát és pyuriát. Az l-dopa kezelés alatt a HVS mérés várhatóan kifejezett HVS emelkedéseket mutatott a kezelés előtti értékhez viszonyítva. Az 5-HIES érték változása a kezelés alatt nem volt egyértelmű, de csökkenő tendenciát tapasztaltunk. Az ismételt HVS mérések lehetővé tették, hogy tájékoztató adatokat kapjunk az l-dopa felszívódási viszonyairól. A vizelet dopamintartalmának meghatározása szintén alkalmasnak bizonyult a fenntartó dosissal kezelt betegek folyamatos követésére. Erre a célra gyors papírcsík tesztet vezetünk be. Következtetésünk az volt, hogy tekintettel az l-dopa therapia chronikus, stationaer és elnyújtott jellegére, a laboratóriumi ellenőrzések folyamatosságát biztosítani kell.

A mellékhatások előfordulása: émelygés, hányinger 8 esetben, izzadás, gyengeség 2 esetben, hányás vagy gastro-enteralis tünetekkel kísért hypotensio 5 esetben, zavartság 3, izgatottság 5 és hypomaniás állapot 2 esetben.

Tóth Szabolcs dr. (Budapest, Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet):

Azoknál a betegeknél, akiknél a hypokinesis áll előtérben, az optimalis adag jól beállítható. A hypokinesis javulása jellegzetes. Az l-dopa kezelésnek a hypokinesisre gyakorolt hatására az jellemző, hogy elsősorban a törzsben optimalis, és a járás javult elsősorban. Ez alátámasztaná azt az elképzelést, hogy egy distalis extrapyramidalis mozgásokat szabályozó rendszer tételezhető fel, s talán erre hatna elsősorban az l-dopa. Úgy ítéltük meg az l-dopa kezelést, hogy az nagyon jónak mutatkozott a rigor és hypokinesis szempontjából. A stereotaxiás műtét jól kiegészíti az l-dopa kezelést, de fordítva is lehet mondani: az l-dopa kezelés kiegészíthető azzal, hogy műtétet végzünk az elfogadott műtéti indiciók mellett.

Dr. Peres Aladár (Budapest, János Kórház)

Húsz l-dopa-s beteg közül 12 volt öt évnél rövidebb tartamú parkinsonizmus, nyolc volt öt év feletti. A kormegoszlás: 51 és 60 év között volt közülük öt, 60 év felett volt 13. A beállításnál csak az úgynevezett vitalis fontosságú gyógyszerelést hagytuk meg. Az l-dopa-t fokozatosan emeltük, javulás vagy mellékhatás esetében maradtunk csak a fenn-

tartó adag mellett. Az enyhe gastrointestinalis tünetek nem képezték az emelés contraindicatioját.

Előfordult, hogy visszafelé csökkentve próbáltuk az optimalis dosist elérni. Ez általában 3 g körülnek bizonyult. A beállított betegek közül 5 volt olyan, akinél a tremor volt a vezető tünet, 5-ből 2 nem javult, illetve 2-nél inkább fokozódott a tremor. Egy mutatott értékelhető javulást. A többinél alig volt a tremorban változás. Az akinetikus formáknál a legjobb a hatás a mi tapasztalataink szerint is 12 betegünk volt, akinél az akinesis volt a domináló. A 4 fekvő betegből 3 teljesen járóképessé vált. A chronikus adagolással kapcsolatban szeretném megemlíteni, hogy másfél év utáni eseteknél gyakrabban látjuk, hogy bizonyos ingadozásokat mutat az optimalis adag szintje. Van olyan beteg, akinél a tolerancia határ és a javulási fok közel esik egymáshoz, nehezen tudjuk őket a megfelelő adagolásra beállítani.

Faragó István dr. (Budapest, Péterfy Sándor u. Kórház):

Három betegnél fordult elő paranoid psychotikus reakció. Egy esetben psychomotoros nyugtalanság, ami miatt megszakították a kezelést. Psychiatriai kezeléssel, sedativumokkal együtt esetleg folytatható a kezelés. A somaticus tünetek megjelenése nem mindig a Viregyt vagy l-dopa adására vezethető vissza. Három-négy esetben észleltek súlyos cardiovascularis dekompenzációt. Az volt a meglepő, hogy ezeknél az akinesis nagyfokban javult az első napokban, majd rapid cardiovascularis komplikáció, collapsus lépett fel.

II. Az amantadin kezelés vitájának összefoglaló ismertetése

Boczán Gábor dr.: Önmagában Viregyt kezelést nem végeztünk. A már előzőleg beállított anticholinerg szerek mellé adtuk a Viregytet. Betegeinknél elsősorban a rigid tonusfokozódás javult, a hypokinesisben szintén javulást észleltünk, amely javulás az első három hónapban eléggé határozott, nemcsak subjective, objective is lemérhető volt. A 2.—3. hónap után észleltünk visszaesést. Elsősorban a hypokinesis tért vissza a betegeknek. Megjegyezzük, hogy a jól lemérhető javulás fázisában határozottan észlelhető az anteropulsio és retropulsio javulása. Azt tapasztaltuk továbbá, hogy a cholinerg szerek mellékhatásait potenciálja a Viregyt.

Csanda Endre dr.: Viregyttel kezelt 24 betegről az első benyomásom jó volt. Az először kezelt betegek között volt olyan, akinek meglepően gyorsan javult a tremora, mely a syndromában vezető tünet volt. A későbbiek folyamán a gyógyszerbe vetett optimizmusunk jelentősen mérséklődött. A tremor jelentős csökkenését mutató 2 betegnél később visszaesést észleltünk. Állapotuk azonban így is jobb, mint a kezelést megelőzően. A napi dosis 3 x 100 mg volt, 2 beteg kivételével, akik 4 x 1 kapsulát kaptak, s ezt a viszonylag nagyobb adagot is jól tolerálták. A követés egy időszakában 3 betegnél is észleltünk a subjectiv panaszok mellett tüneti rosszabbodást, éppen a tremor tekintetében. Összértékelésünkben megállapítható, hogy az amantadin kedvezően befolyásolja az akinesiót és a rigort, de ez a hatás elmarad az l-dopa mögött. Igaz, a mellékhatások előfordulása is kisebb, mint az l-dopa-nál.

Gallai Margit dr.: 21 betegnél kezdtük el az amantadin kezelést, akik közül jelenleg is szedi 10 beteg. A betegek életkora: 8 beteg 60 év alatti, 11 60 és 70 év közötti és 2 70 év feletti. Az alkalmazott dosis 100—300 mg/nap volt. Csak két beteg szedett tartósan napi 400 mg-ot. A betegek közül egy éve vagy régebben szedi a gyógyszerrel 2 beteg, fél éve szedi 3 beteg. A többiek kezelési ideje ennél rövidebb. A kezelés alatt javult 2 beteg. Jelentős javulást észleltünk 3, hatástalanságot 1, és rosszabbodást 1 esetben. Az egyes tünetekre való hatás tekintetében előtérben áll a hypokinesis javulása. Ennél kisebb fokú javulást tapasztaltunk a rigor vonatkozásában. A tremorra gyakorolt kedvező hatás lényegesen ritkább. Három betegnél átmeneti volt a remegés javulása s ez többnyire a 2—4. héten volt észlelhető. Két betegnél, 200—300 mg-os adag mellett fokozódott a tremor, talán a rigor csökkenése révén. Viszonylag kevés mellékhatást észleltünk. Három beteg panaszkodott nycturiáról. Egy esetben észleltünk polyuriát, 2 esetben hypotensiót, 1 esetben kifejezettebbé váltak a depressív panaszok.

Molnár Gyula dr.: Önmagában Viregytet, Viregytet+Parkant, Viregitet+Tremarilt szedő betegnél mértük fel az antiparkinsonos hatást. Huszonegy beteget elemeztünk a rendelkezésünkre álló regisztráló lapok adatai alapján. A kezelték többsége nő: 14, a férfibetegek száma: 7. Kor szerinti megoszlásuk a következő: 50 év alatt: 2, 50—60 éves: 8, 65 éves kor felett: 11. (A legidősebb beteg 92 éves.) A betegek átlagos életkora: 66 év. Pathogenetikai megoszlásuk a következő: vascularis eredetű parkinsonismus: 19, postencephalitis: 1, senilis: 1.

Vezető tünet a tremor 11 betegnél, a hypokinesis 10 betegnél. A kezelés időtartama 11-nél 1—3 hó, 6-nál 3—6 hó, 4-nél 6 hónap felett (két beteg 10, illetve 11 hónapos kezelésben részesült a kiértékelés időpontjáig). Az alkalmazott terapiás dosis 200—400 mg/nap volt. Két betegnél rövid időre (pár napos) 4 x 1, 5 x 1 capsulát is próbáltunk, — azzal a feltételezéssel, hogy a kisebb dosisra nem javuló tremor a nagyobb adagok után csökken. Bár kisfokú javulást észleltünk, a mellékhatások miatt (szédülés, hányinger, gyengeség, subcollapsus) a magasabb napi adagot nem tarthattuk fenn. A terapiás hatás értékelésében csak a tartósan adható adagok mellett végeztünk folyamatos regisztrálást. Azoknál a betegeknél, akik a Viregyt tartós kezelése mellett javulást nem mutatnak, vagy átmenetileg enyhe rosszabbodás fordult elő (két esetben), kombinációs kezelést kellett megindítani. A Viregythez adott gyógyszer hét esetben Tremaril volt, egy esetben Parkan, egy esetben l-dopa.

Hatásosnak tekintettük a Viregyt kezelést akkor, ha a parkinsonismus tüneteinek bármelyikében enyhülést tapasztaltunk. Huszonegy betegből 14 esetben tapasztaltunk javulást. Két betegnél a tünetek változatlanok maradtak. Átmeneti volt a javulás 4 beteg esetében, akiknél további javulást csak Tremaril hozzáadására sikerült elérni. Egy betegnél a subjectív javulást el kellett fogadnunk, de objektíve ezt nem tapasztaltuk. A 14 javult eset közül hatnál a vezető tünet — a tremor — javulását észleltük. A többi javult esetben elsősorban a hypokinesis és a rigor enyhülését regisztráltuk. Három esetben, a 3 cardinalis tünet egyenként minimális enyhülését tapasztaltuk, s ebből alakult ki az a véleményünk, hogy a klinikai összkép javult, s ezt a betegek subjectív értékelése is alátámasztotta. Tekintettel arra, hogy mindegyik betegnél megmaradtak olyan tünetek, amelyeknek szintje ugyan ingadozott, de nem szűnt meg, kifeje-

zett javulásként értékelt betegünk egy sincs. Igaz, hogy a kezelés második-hatodik hetében több esetben észleltük a tünetek átmenetileg kifejezett csökkenését. Tekintettel arra, hogy ezt a szintet nem tudtuk stabilizálni, — a végleges értékelésnél ezek a betegek is a „javultak” csoportjába kerültek. A hosszabb időtartamú kezelések során szerzett tapasztalatok azt mutatták, hogy a Viregyt önmagában nem elegendő a tartós antiparkinsonos hatás eléréséhez. Ezzel magyarázható, hogy a hosszabb időtartamú kezeléseink mindig kombinált kezelések (Viregyt + Tremaril, vagy Viregyt + Parkan).

Peres Aladár dr.: Viregyttel kezelt 17 betegünkönél hasonlóak az eredmények. Egy beteg javult szembetűnően, ennél a betegnél a vezértünet a tremor volt. A többinél is észleltünk javulást a hypokinesis és rigor vonatkozásában, de olyan pregnáns javulást, mint az l-dopa-val, az amantadinnal kapcsolatban nem észleltünk.

Tóth Szabolcs dr.: Az amantadinnal az a tapasztalatunk, hogy az 1.—2. héten megfigyelhető a javulás. Azonban a második, harmadik héten álmatlanság, nyugtalanság lépett fel, ezért több betegnél 3—4 hetes kezelés után kombináltuk egyéb gyógyszerekkel a Viregytet. Így eléggé kielégítő volt a hatása. Az l-dopa hatása jobb volt, ehhez viszonyítva mérsékelt javulást láttunk az amantadintól.

Szöke Tamás dr. (Budapest, István Kórház): Parkan + Viregyt együttes adása esetében néhány betegnél a javulás számottevő. Olyan betegünk is volt, akinél a tremor kifejezettebben javult, mint az l-dopa esetében, s kevésbé javult az akinesis és a rigor. Összehasonlítva azonban a kétféle gyógyszer hatását megállapítható, hogy az l-dopa-val kezeltéknél 14 esetben észleltünk határozott javulást. Viregyttel kezeltéknél pedig ilyen fokú javulást csak 7 beteg esetében észleltünk. Hosszabb időn keresztül folytatva a kezelést, a javulási arányszám elfogadható.

A Viregyt mellékhatásaival kapcsolatos vitában több hozzászóló kifejtette azt a véleményét, hogy az amantadin ritkábban jár mellékhatásokkal, mint az l-dopa. Ez az előny fontos lehet azoknál, az elsősorban idős betegeknél, akik az l-dopa-t mellékhatások miatt szükséges adagban nem tudják szedni. Fontos megemlítenünk azt az irodalomban közölt észrevételt, hogy az amantadin hirtelen kihagyása visszaesést okozhat és kedvezőtlen keringési mellékhatások jelentkezhetnek. A II. sz. Neurologiai és Pszichiatriai Klinika tapasztalatai szerint a betegek többsége a Viregyt kezelést jól tolerálta. Négy esetben tapasztaltak olyan mellékhatást, amely a Viregyt dózis csökkentésére készítetett, ill. két esetben abba kellett hagyni a Viregyt további adását. Ezek a mellékhatások többségében émelygés, szédülés, egy esetben hypotensio. Egy esetben a maximális dózis mellett (500 mg/nap) nyelészavar és subcollapsus lépett fel a betegnél. Megelőző tapasztalataik szerint a mellékhatások előfordulása nő, ha a beteg l-dopa + Viregyt kombinációt kap. Egy esetben 3 x 100 mg napi adag mellett hallucinációkat tapasztaltak. Ezek az érzékcsalódások visualis jellegűek voltak, hálózatos mozgóképek jelentek meg, megelevenedtek a szobában a falon függő képek. A beteg ezeket érzékcsalódásként értékelte, — úgy tudta, hogy a gyógyszertől van, s igyekezett elviselni az eleinte „ártatlan látomásokat”. Az érzékcsalódások 3. napján azonban a vizuális

érzékcsalódások folyamatossá váltak, a tárgyak mozgó hálózatszerű vonulatokat alkottak. Ekkor a beteg térbeli mozgása is bizonytalanná vált, félelemérzései támadtak. Emiatt a Viregyt kezelést meg kellett szakítani. Három betegnél tapasztaltak laboratóriumi eltérést. Ezek közül csak egy beteg szedett Viregytet, a többi Viregyt+Tremaril, ill. Viregyt+Parkan kombinált kezelésben részesült. A laboratóriumi eltérés enyhe fokú leukopenia, de két esetben májfunkciós próba positivitás volt. Egyik betegnél albuminuriát észleltek.

Faragó István dr. annak a véleményének ad kifejezést, hogy a pszichotikus tünetek megjelenése nem feltétlenül a Viregyt vagy az l-dopa közvetlen hatására vezethető vissza, hanem arra is gondolni kell, hogy a parkinsonos betegek egy részének hajlama van pszichotikus manifesztációkra, amelyek a kezelés során jelennek meg.

A kombinációs kezelések vitájának összefoglalása

A Dopaflex és Viregyt terapia értékelése során a referensek kitértek a kombinációs kezelésekre is. Ezek száma azonban még viszonylag kicsi — további adatgyűjtés szükséges a különböző kombinációk hatásának megítéléséhez. Az bizonyos, hogy anticholinergiás szerekek mindkét új gyógyszer előnyösen adható. A Dopaflex+Viregyt terapia értékelése nem hozott egyértelmű következtetést. Jó és kedvezőtlen tapasztalatok egyaránt vannak. E kettős összetétel egyes tapasztalatok szerint a mellékhatások előfordulási arányát növeli. Irodalmi adatok szerint a Viregytet szedő betegeknél az l-dopa hozzáadás további javulást eredményez. l-dopa-t szedő betegek azonban — ha az l-dopa hatás már kialakult — tovább nem javulnak amantadin hozzáadás után.

Többen, Juhász Pál, Tariska István, Csanda Endre és Molnár Gyula beszéltek az irodalomban vitatott l-dopa+decarboxylase inhibitor várható értékéről. Pro és contra érveket sorakoztattak fel a hatásmechanizmusra vonatkozó eddig ismert adatok tükrében. Végleges következtetés nem születhetett, de megállapítható volt, hogy az l-dopa napi adagjának reduálását és néhány mellékhatás megelőzését kívánatos lenne decarboxylase inhibitor hozzáadásával csökkenteni. Ebben a vonatkozásban azonban még csak napjainkban folynak a kísérletes és kliniko-farmakológiai vizsgálatok. Nagy beteganyagra vonatkozó megfigyelések rövidesen várhatók az irodalomban.

Juhász Pál professzor összefoglaló értékelése

Az elhangzott elemzésekből megállapítható, hogy az l-dopa kezelés hatékonysága jól megítélhető volt. Egységes az állásfoglalás abban a tekintetben, hogy a Dopaflex a hypokinesisre, akinesisre hat elsősorban, s jelentős a rigid tanusfokozódást csökkentő hatása is. A tremorra vonatkozóan a vitában ellentmondásos adatok is felszínre kerültek. Ez azt jelzi, hogy az egyes intézetek különböző beteganyagon ellentétes eredményeket is kaptak. A nem egybehangzó tapasztalatok azt is mutatják, hogy a Dopaflexnek a tremorra kifejtett hatása elmarad a másik két cardinalis tünetre gyakorolt hatásától. Ebből az a következtetés adódik, hogy a tremornak további kiegészítő kezelése válik szükségessé. Stereotaxiás műtétek és kombinációs gyógyszerkezelések egyaránt létjogosultak. Az iro-

dalomban leírt 60—80%-os javulás jelentős therapiás hatásra enged következtetni. E konferencián elemzett beteganyagon a Dopaflex hatásossága hasonló arányban bizonyítható volt.

A Viregyt antiparkinsonos hatása a Dopaflex effectusához viszonyítva kisebb értékű, kétségkívül jó hatású a hypokinesisre és rigorra. A Dopaflexnek a tremorra gyakorolt viszonylagos hatástalanságát Viregyttel aligha tudjuk compensálni. Az megállapítható, hogy a Viregyt egyéb, elsősorban anticholinergiás szerekkel történő kiegészítés mellett, besorolható az antiparkinsonos szerek igen hosszú sorába.

MAGYAR
TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
KÖNYVTÁRA

Kiadja az Ifjúsági Lapkiadó Vállalat, 1374 Pf. 566., Budapest, Révay u. 16. Telefon: 116-660
Felelős kiadó: dr. Petrus György igazgató

Terjeszti a Magyar Posta. Előfizethető bármely postahivatalnál, a kézbesítőknél,
a Posta hírlapüzleteiben, a Posta Központi Hírlap Irodánál (KHI 1900 Budapest, József nádor tér
1.), közvetlenül vagy postautalványon, valamint átutalással a KHI 215-96 162 pénzforgalmi
jelzőszámára

Egyes példányok beszerezhetők a Budapest, V., Bajcsy-Zsilinszky út 76. sz. alatti hírlapboltban

Index: 25 392

Ifjúsági Nyomda 9732-74. Felelős vezető: Méri György

