

Remény a reménytelenségben

Az Alzheimer-kór gyógyszeres kezelésének lehetőségei

Tariska Péter

Az Alzheimer-kór megállapítása és kezelése terén a kellő diagnosztikus biztonság megfelelő szakmai infrastruktúrával párosul.

Az Alzheimer-kór okát pontosan még ma sem ismerjük, annak ellenére, hogy az Agy évtizedében – a múlt század végén – nagyon sok új ismeret birtokába jutottunk. Miként az ok ismeretlen, a radikális gyógyításra sincs mód, már csak azért sem, mert a kórszövettani elváltozások akár évtizedekkel megelőzhetik az első klinikai tünet jelentkezését. Ugyanakkor már előjáróban is ki kell emelni, hogy korszerű vizsgálatok (neuropszichológiai battéria, neuroradiológia) igénybevételével, kellően gondos klinikai megfontolással a betegség ma in vivo körülbelül 90%-os biztonsággal ismerhető fel.

A kivizsgálás és a kezelés protokollját hazánkban először 1999-ben, majd 2002-ben dolgozta ki szakértői munkacsoport, a Neurológiai és a Pszichiátriai Szakmai Kollégium ezt az ajánlást (1) egyaránt elfogadta, ennek ismerete és akceptálása volt az országsszerte kialakuló dementia- (vagy memória-) központok létrejöttének alapfeltétele. Ma minden megyében van legalább egy, de többnyire mindkét alapszakmában egy-egy olyan centrum, ahol a korszerű kivizsgálásra sor kerülhet. Tehát az Alzheimer-kór megállapítása és kezelése terén a kellő diagnosztikus biztonság megfelelő szakmai infrastruktúrával párosul.

Hagyományos, de egyszerűsítő dichotómiával az Alzheimer-kór tüneteit kognitív és nem kognitív tünetekre szokták osztani; az utóbbiakat a nemzetközi irodalomban BPSD rövidítéssel (behavioral and psychological symptoms of dementia: a dementia magatartási és pszichés kórtünetei) szokták jelölni. A kognitív tüneteket javító és a betegség kórlefordását lassító kezelési stratégiákat is el szokták különíteni. A határok sokszor mesterségesek.

A *tünetjavításnál* a cél az, hogy az emlékezetzavar, a koncentráciogyengesség, a beszédzavar stb. javuljon. Bármely gyógyszer hatékony dózisa mellett ennek 2-3 hónapon belül be kell következnie. Az állapotváltozást objektív vizsgálattal is alá kell támasztani. Hazánkban jelenleg három olyan gyógyszer-csoport van, amelytől javulást várhatunk.

Az első az úgynevezett *nootrop* szerek csoportja. A fogalom (észre, értelemre ható szer) tetszetős, de nem kellően specifikált, és arra vonatkozóan sincs konszenzus, mely farmakonokat sorolják ide. A gyógyszerek hatásmechanizmusa is elég sokirányú: a legfontosabbnak az

idegsejtek anyagcseréje, kommunikációja javítását és a mikrocirkulációra kifejtett kedvező effektust tartjuk. Az egyes szerek között számos, klinikailag is lényeges különbség van. E csoport prominense a *piracetam*, a *vinpocetin*, a *ginkgo biloba* és a *nicergolin*. Valamennyi szer nagyjából azonos ideje, az 1970-es évektől kezdve van forgalomban. A kritika, amelyet főleg az Amerikai Egyesült Államokban, Svédországban, Angliában – tehát a dementiakutatás élvonalában lévő országokban – szoktak velük kapcsolatban megfogalmazni, sokszor közös: túl heterogén a hatásmechanizmus (ezért az utóbbi időkig többségüket például az Amerikai Egyesült Államokban nem is törzskönyvezték); a hatásukat alátámasztó vizsgálatok nem felelnek meg a mai elvárásoknak. Ez utóbbi csak részben igaz: mind a *piracetamra*, *nicergolinra*, mind a *ginkgo biloba*-ra vonatkozóan vannak ilyen vizsgálatok (2) vagy újabb metaanalízisek (3), csak egyelőre a bevont betegek száma nem éri el a kívánt mértéket. Ahhoz, hogy ezeknek a szereknek a hatása a bizonyítékon alapuló orvoslás ismérvei szerint elfogadható legyen, további kutatások szükségesek. Az a hazai gyakorlat, hogy főleg a mentális hanyatlás korai szakában, feltehetően vagy bizonyítottan Alzheimer-kórban szenvedő betegeknek elsőként nootrop szert (4800 mg *piracetam* legalább egy hónapig, majd 2400 mg fenntartó dózis; vagy *nicergolin* 60 mg/nap; vagy *ginkgo biloba* 120–240 mg/nap) adnak, célszerűnek és kellően alátámasztottnak tartható. E szereknek egyébként több olyan vonása van (a membránfluiditásra gyakorolt kedvező effektus, a β -amyloid-képződés lassítása, neuroprotekción), amely a lefolyás lassítása szempontjából is jelentős.

Nemzetközi protokollok szerint azonban Alzheimer-betegségben ma elsőként az *acetil-kolin-észteráz-gátlók* választandók (4). Ezek az emlékezeti működésekben kulcsfontosságú acetil-kolin mennyiségét növelik, de valószínű, hogy ezenkívül is számos kedvező effektusuk van. A betegek mintegy 25-30%-ánál körülbelül két hónapon belül egyértelmű tünetjavulás detektálható, és bár ez nem nagymértékű, de mind a gondozók véleménye alapján, mind objektív vizsgálattal egyértelműen alátámasztható. Hosszabb szedés esetén – főleg, ha korán kerül sor alkalmazásukra – az előbbi mellett a betegség kórlefordása is lassul. Hazánkban jelenleg két ilyen gyógyszer, a *donepezil* és a *rivastigmin* van forgalomban. A legfontosabb összehasonlító adatokat az 1. táblázat tartalmazza. Az évek során mindkét szerrel több ezer betegen végeztek a korszerű kritériumoknak megfelelő, korrekt vizsgálatokat, és ezek alapján hatásuk bizonyítottan te-

dr. Tariska Péter: Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet Memória Klinika. E-mail: tariska@opni.hu

kinthető. Sajnos, nálunk a szinte félévente ismétlődő ígéret ellenére sem részesülnek ártámogatásban; az anyagi kérdésekben a döntéshozók egymásra mutogatnak, változó szempontok szerint – van, hogy teljesen ad hoc ötlet alapján – a szakmai kollégiumoktól kérnek újra és újra véleményt. A szakmai kollégiumok a nemzetközi tapasztalatokat szem előtt tartva a már idézett ajánlásban nagyon szigorú ismérvrendszert állítottak fel arra vonatkozóan, hogy kiknek, milyen feltételek mellett és meddig javasolják a támogatást. Ez kellő garancia kellene hogy legyen a kétségkívül nem csekély horderejű döntést meghozóknak, miként az volt például Csehországban, Lengyelországban és Romániában, ahol e szerek térítéstámogatása 70–100% közötti.

Már csak azért is döntést kellene ezekről hozni – akár pró, akár kontra –, mert a harmadik csoport reprezentánsa, a legújabb szer az „ajtó előtt áll”: a *glutaminerg* transzmisszióra *moduláló* hatású *memantin*, amit súlyosan demenseknél is hatékonynak találtak (5). A gyógyszer Magyarországon 2002 végén törzskönyvezték, és nagy várakozás előzi meg a forgalomba kerülését. Hozzáférhetőségének előfeltétele a méltányos támogatás.

Valamennyi, fent felsorolt molekulának van lefolyásllassító, *neuroprotektív* hatása is. Ennek a hatásmódnak általánosan elfogadott szerepe még az *E-vitamin* és a *selegilin* is (6).

A *BPSD egyes tünetei kezelésében* a korszerű, csekély mellékhatású szereknek van meghatározó jelentőségük (antidepresszívum: szelektív szerotonin-visszavétel gátlók, mint például a dopaminerg neurotranszmisszióra is ható *sertralin* vagy a *citalopram*, *fluoxetin* stb., vagy a MAO-A inhibitor *moclobemid*; antipszichotikumok, mint *tiapridal*, *risperidon*, *quetiapin*; anxiolitikumok, mint a nem szedáló *bupiron* vagy az *alprazolam*, *clonazepam*, altató, ha szükséges: *zolpidem*, *zopiclone*) (7). De számos BPSD-tünetre hatékonyak az acetil-kolinészteráz-gátlók (8) vagy a *memantin* is.

A jövőbeli kilátások biztatóak. Reménnyel kecsegtető lehetőség a progenitor sejtek implantációja, a β -amyloid-képződés vagy az apoptózis gátlása stb. A közelmúltban a „védőoltás” kifejlesztésével kapcsolatban folytatott vizsgálatok – azaz a kóros β -amyloid-képződés gátlása immunizáció révén (9) – sajnos, mára megtorpantak: nemkívánatos hatások jelentkezése miatt ezeket kényszer-

1. TÁBLÁZAT

A Magyarországon forgalomban lévő acetil-kolinészteráz-gátlók összehasonlító adatai

Kémiai név	Donepezil	Rivastigmin
Kémiai osztály	piperidin	carbamat
Hatás-mechanizmus	reverzibilis	pszeudo-irreverzibilis
AChE/BChE	AChE >> BChE	AChE < BChE
Felezési idő	70-80 óra	10 (hatás)
Kiválasztás	máj	vese
Adagolás	napi 1× (este)	napi 2×
Adag	napi 5–10 mg	napi 6–12 mg
Dózis/válasz		lineáris jellegű
Mellékhatás		kolinergiás jellegű, főként gastrointestinalis
Vizsgálat		EKG
Vizsgálat/betegszám*	8/2664	7/3770

* A bizonyítékon alapuló orvoslás könyvtára, a Cochrane Library legújabb összegzései szerint
AChE: acetil-kolinészteráz; BChE: butiril-kolinészteráz

rűséből felfüggesztették; csak bízni lehet benne, hogy a nehézség átmeneti. A gyógyszerfejlesztések szükségszerűen hosszú idejét is figyelembe véve, a valóság talaján maradvából kell kiindulni, hogy világszerte, így hazánkban is, a jelenlegi, egyelőre még teljes gyógyszerpalettából kell választani az elkövetkező években. Reális célkitűzés ma az életminőség jobbítása, azaz hogy a beteg közérzete minél jobb legyen, és minél tovább maradjon a saját otthonában, az érzelmileg őt leginkább elfogadó környezetben. Ez a szakasz a korszerű gyógyszeres kezeléssel és az ellátást könnyítő szolgáltatások bővítésével jelentősen hosszabbítható, aminek a farmakoökonomiai tanulmányok szerint jól kimutatható költségkímélő értéke is van (10). A gyógyszerár-támogatás szigorú kritériumok mellett újragondolása a közeli hónapok megkerülhetetlen feladatává válik.

A gyógyszerár-támogatás szigorú kritériumok mellett újragondolása a közeli hónapok megkerülhetetlen feladatává válik.

IRODALOM

- Ajánlás a demenciák átvizsgálására és kezelésére. *Psych Hung* 2002;17;202-23.
- Tariska P. A demencia farmakoterápiája. In: *Füredi J, Németh A, Tariska P* (szerk.). A pszichiátria magyar kézikönyve. Harmadik kiadás. Budapest: Medicina; 2003. p. 555-8.
- Waegemans T, Wilsher CR, Danniau A, et al. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: A meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;13:217-4.
- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143-53.
- Winblad B, Poritis N, Möbius HJ. Clinical improvement in a placebo-controlled trial with memantine in care-dependent patients with severe dementia. In: *Iqbal K, Schwaab DF, Winblad B, Wisniewski HM* (eds.). Alzheimer's disease and related disorders. Chichester: Wiley and Sons; 1999. p. 633-40.
- Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1997;336:1216-22.
- Gaszner P. Neuropszichofarmakológia az időskorban. In: *Tariska P* (szerk.). Kortünet vagy kórtünet? Mentális zavarok az időskorban. Budapest: Medicina; 2002. p. 419-437.
- Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:210-6.
- Schenk D, Bard F, Barbour R, et al. A possible vaccine for treatment of Alzheimer's disease. Abstract from the 7th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. *Neurobiol Aging* 2000;21:S134.
- Wimo A, Winblad B, Engedal K, et al. An economic evaluation of donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: results of a 1-year, double-blind, randomized trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;15:44-54.