

Parkinsoni tõbi

Pille Taba, neuroloog

Parkinsoni tõbi kuulub ammutuntud haiguste hulka – kirjeldas ju James Parkinson seda juba 1817. aastal oma monograafias 'Essay on the Shaking Palsy', kus andis ülevaate kliinilisest pildist ja pakkus välja hüpoteesid haiguse põhjuste kohta. Tuntuks sai Parkinsoni tõbi aga tänu Prantsuse neuroloogile Jean Marie Charcot'le, kes aktiivse õpetaja ja käsiraamatute autorina andis sellele praegutuntud nime ja viis toleleagseid teadmised arstide hulka. Charcot oli ka esimene, kes haigust ravima hakkas Belladonna ekstraktiga, mis jäi antikoliinergiliste preparaatide esindajana ainuravimiks peaaegu 100 aastaks. Efektive ravi tekkimise aluseks oli baastaduste areng – kuigi juba 20. sajandi alguses tõstatati hüpotees, et Parkinsoni tõbi on seotud musttuuma (*substantia nigra*) kahjustusega, sai alles 20. sajandi keskpaigas selgeks neuromediaatorite olemus ja musttuumas produtseeritava dopamiini osa Parkinsoni tõve tekkes.

Siiani on küsimuseks Parkinsoni tõbe vallandav etioloogiline faktor. Võimalike põhjustena on esile tõstetud nii geneetilisi tegureid, organismis tekkivaid toksilisi ainevahetusprodukte kui keskkonnast pärit toksilisi aineid, kuid mingi kindla faktori otsest seost haiguse tekkega ei ole tõestatud ja on jäädud hüpoteesi juurde, et Parkinsoni tõbi on põhjustatud mitmete tegurite koosmõjust.

Kui palju on haigeid?

Parkinsoni tõbi on levinumaid kroonilisi neuroloogilisi haigusi. Eesti elanikkonnale standarditud levimuskordaja oli 1996.a. 1. jaanuaril 152 haiget/ 100000 elaniku kohta ja aastane haigestumus 16,8 juhtu/ 100000 elaniku kohta. Seega on Eestis kokku umbes 2300 Parkinsoni tõvega inimest ja igal aastal haigestub umbes 260 inimest. Tegemist on tavapäraselt vanema ea haigusega: meie haigete keskmine vanus on 71 aastat ja 90% patsientidest on vanemad kui 60 aastat, kuid kuigi keskmine vanus haigestudes oli meie patsientide hulgas 67-68 aastat, on noorimad haiged esmassümptomite ilmnedes 30-ndates aastates aktiivses tööeas noored pereinimesed.

Diagnoos – esimene probleem

Kliinilises praktikas on Parkinsoni tõve käsitlemise esimeseks probleemiks korrektne diagnoos. Paraku pole olemas uurimismeetodit, mida saaks rutiinselt kasutada selle haiguse diagnostikaks; sisuliselt diagnoosime Parkinsoni tõbe samamoodi, nagu seda tegi James Parkinson 200 aastat tagasi, s.t. kliiniliselt. Positron-emissioontomograafia (PET) võimaldab küll näha radioaktiivse ¹⁸F-dopa kogunemist basaalganglionidesse ja seega hinnata kahjustuse ulatust, kuid igapäevases kliinilises tegevuses pole see meetod kasutusel kuskil maailmas. Patoloogiauringute tulemused näitavad, et kuni 20% Parkinsoni tõvega haigetel ei ole ajus tegelikult tüüpilisi patoanatomilisi muutusi. Haiguse diagnoosimise hõlbustamiseks on välja töötatud mitmeid diagnostilisi kriteeriume, kuid siiani pole üle maailma ühtset kasutatavat mudelit. Eesti ravijuhendis on diagnoosimise aluseks võetud Suurbritannia Parkinsoni Tõve Ühingu Ajupanga kriteeriumid, mis on hinnatud maailmas usaldusväärseteks. Parkinsoni tõbe diagnoositakse, kui esineb vähemalt kaks sümptomit neljast: bradükineesia (liigutuste muutumine areglaseks ja kohmakaks), rahutremor (värin), rigiidsus (lihaskõvus) või posturaalsete reflekside

häire (kehaasendiga seotud tasakaaluhäire), kusjuures üks neist on bradükineesia. Üldiselt aktsepteeritakse n.-ö. kaheastmelist diagnoosimist: kui perearstil on kahtlus Parkinsoni tõvele, suunatakse patsient neuroloogi vastuvõtule, kes kinnitab diagnoosi ja alustab ravi; pidev jälgimine toimub perearsti poolt, kes vajadusel saadab patsiendi korduvalt konsultatsioonile – kui on vaja ravi muuta või ilmnevad kõrvaltoimed. Üldiselt on tegemist ambulatoorselt ravitava haigusega, kuid diagnostiliste probleemide või ravikomplikatsioonide korral võib vajalik olla uurimine ja ravimine haiglatingimustes.

Haigus ise – kulg ja kliinik

Tavaline on, et Parkinsoni tõbe diagnoositakse aasta-paar pärast esmassümptomite tekkimist, nii on see ka mujal maailmas. Parkinsoni tõbi algab hiilivalt ja sümptomid progresseeruvad aeglaselt; arsti poole ei pöördu ka seetõttu, et sageli arvatakse tegemist olevat vananemise nähtudega, mitte haigusega. Kuigi 75% juhtudest on nähtavaks esmassümpomiks treemor – värin, mis esineb rohkem rahuolekus ja enamasti on ühel kehapoolel väljendunud, avaldub osadel patsientidel värin hiljem või üldse mitte ja esmakaebuseks on liigutuste aeglus ja kohmakus või tasakaaluhäire. Treemorita haigusvormi korral kipub diagnoos rohkem hilineama, kuna mulje võib jääda aeglaselt arenevast halvatuses või üldisest asteeniast. Põhisümptomitele, mis on diagnoosikriteeriumiteks, lisanduvad haiguse kulu jooksul kaasliigutuste kadumine, stardiraskus, tippiv kõnnak, tardumiseepisoodid, hüpomiimia (nn. 'masknägu'), kõne- ja neelamishäire, käekirja muutumine, kusjuures need sümptomid võivad olla erineva raskusastmega või mõnedel juhtudel üldse mitte välja kujuneda ja seega kliiniline pilt võib olla väga erinev. Kõik sümptomid ei ole seotud motoorse häirega: esineb ka bradüfreenia (aeglane mõtlemine), vahel on haiged depressiivsed, esineb tunnetushäireid, umbes 1/3 kujuneb kaugelearenenud staadiumis välja dementsus. Võib esineda psühhootilisi nähte, kuid sagedamini ilmnevad need antiparkinsonistliku ravi kõrvaltoimena. Mõnedel haigetel on probleemiks vegetatiivsed sümptomid: vererõhu langemine, põiehäired, kõhukinnisus, häiritud temperatuuriregulatsioon. Kuigi haiguse jooksul kujuneb liikumispuue, jäävad Parkinsoni tõvega haiged harva ratastooli või voodihaigeks ja tulevad enamasti toime oma igapäevase eluga (vahel küll abi vajades), kuigi bradükineesia ja rigiidsus muudavad liikumise aeglaseks ja kohmakaks.

Ravimid

Eesti Ravimiregistris on esindatud kõik parkinsonismivastaste ainete grupid, mis maailmas olemas on (N04): levodopa, dopamiini agonistid, amantadiin, antikoliinergilised preparaadid, MAO-B inhibiitorid ja COMT-inhibiitorid. Paljud põhiravimid on 100% kompensatsiooniga Eesti Haigekassa poolt, küll aga pole selles reas praegu MAO-B inhibiitoreid ja COMT-inhibiitoreid ning viimastel aastatel registreeritud uuemaid dopamiini agoniste. Kuigi Parkinsoni tõve sümptomeid on võimalik leevendada, on ta paraku jäänud siiani väljaravimatuks haiguseks.

Parkinsoni tõve esmaravimi valik on põhjustanud elavaid diskussioone. Selge on, et efektiivseim preparaat ja Parkinsoni tõve ravi kuldstandard on levodopa. Sisuliselt on tegemist asendusraviga: puuduvat dopamiini asendatakse suukaudselt antava levodopaga, mis ajus metaboliseerub dopamiiniks. Kui levodopa kasutuselevõtmisel, 1970. aastatel kasutati n.-ö. "puhast" levodopat, siis kaasaegsetel preparaatidel on lisatud ensüümiinhibiitor benserasiidi või karbidopat, mis takistab levodopa muutumist dopamiiniks perifeerses veres. Selle tulemusena jõuab toimepunkti ajus 70-80% toimeainest (võrreldes "puhta" levodopa 25-30%-ga) ning raviefekt

saavutatakse oluliselt väiksemate levodopa annustega. Komplitseerituks muudab "kuldse" levodopa-ravi aga asjaolu, et keskmiselt 5-6 aastat pärast ravi alustamist tekivad kuni pooltel haigetel motoorsed kõrvaltoimed: raviefekti 'on-off' fluktuatsioonid (ööpäevased ravitoime "sisse-välja" kõikumised) või düskineesiad. 'On'- ja 'off'-perioodid vahelduvad sageli kindlatel kellaaegadel, nii et nende tekkimine on etteennustatav, aga osadel juhtudel võivad tekkida ootamatult. Düskineesiad võivad tekkida 1) parima toimeefekti ajal, kui levodopa kontsentratsioon vereseerumis on maksimaalne; 2) difaasilisena, 'on'-perioodi alguses ja 'off'-perioodi alguses; 3) 'off'-perioodi düstooniatena. Motoorsed kõrvaltoimed halvendavad elukvaliteeti ja võivad saada igapäevaseid toiminguid takistades suuremaks probleemiks kui haigusnähud. Teada on, et risk mootorseteks komplikatsioonideks ei ole haigetel ühesugune: suurem tõenäosus düskineesiateks ja mootorseteks fluktuatsioonideks on noorematel haigetel, pikema levodopa-ravi kestuse ja suurema annuse korral.

MAO-B inhibiitor selegiliin (Eldepryl) on ravim, mida soovitatakse eelkõige haiguse algstaadiumis esmaravimina, kui sügavam liikumishäire ei ole välja kujunenud.

Viimaste aastate arenguprioriteet kuulub ravimitest dopamiini agonistidele, millest loodetakse osalist asendajat võimsale, kuid kõrvaltoimete tõttu probleeme põhjustavale levodopale. Dopamiini agonistid on kasutatavad igas haiguse staadiumis, nii esmaravimiks kui varaseks või hiliseks kombinatsioonraviks levodopaga, kuid nende põhiprobleemiks on kõrvaltoimed: iiveldus, halb enesetunne, hallutsinatsioonid. Dopamiini agonistid jäävad toimeefektilt siiski levodopale alla ja väljakujunenud haiguse korral ainuravimina kasutamisest ei saa piisavat toimet.

Amantadiin on kasutusel olnud aastaid esmaravimina kui ka kombinatsioonis teiste preparaatidega, eriti bradükineesia ja rigiidsusega kulgeva haigusvormi korral.

Antikoliinergilisi preparaate võiks nimetada vanadeks headeks ravimiteks, kuna on kasutusel kõige kauem, kuid efektiivsed on nad põhiliselt ainult värinale ja kõrvaltoimete tõttu lubatavad ainult noortele haigetele (vanuses alla 65 aasta), seetõttu kasutatavad esmaravimiks paari aasta jooksul.

Kõige uuem ravimrühm on COMT-inhibiitorid, mille Eestis registreeritud esindajaks on entakapoon (Comtess). Neid kasutatakse kombinatsioonravis, kui on ilmnenud levodopa kõrvaltoimena motoorsed fluktuatsioonid.

Kirurgiline ravi

Kirurgilist ravi hakati Parkinsoni tõve korral kasutama 1940. aastatel ja "kuldaeg" oli 1950.-1970. aastatel, kui levodopa-preparaadid ei olnud veel kasutusel. Koos levodopa tulekuga kirurgilise ravi tähtsus vähenes, aga pikaajalise levodopa-ravi kõrvaltoimete taustal on viimasel kümnendil jälle pälvinud suurenevat tähelepanu. Aastakümneid on kasutatud destruktiivseid meetodeid: talamotoomiat ja pallidotoomiat. Uue meetodina on lisandunud ajukoe stimulatsioon. Transplantatsioonivõimalusi on katsetatud algselt neerupealise koe ja seejärel fetaalsete ajurakkude siirdamisena; paljulubavaks peetakse aju tüvirakkude siirdamist, kuid praegu on see uurimisjärgus. Eestis on Parkinsoni tõve kirurgilise ravi keskuseks olnud Tartu Ülikooli Närvikliinik, kus esimesed operatsioonid tehti 1950. aastatel ning see tegevus on kestnud järjepidevalt praeguseni. 2002. aastast on kasutusel uus stereotaktiline aparatuur. Kirurgiline ravi on siiski täiendav meetod ainult kindlatel näidustustel: talamotoomia väljendunud (eriti ühepoolse) treemori korral ja pallidotoomia düskineesiate ning mootorsete fluktuatsioonide korral.

Mis edasi?

Ideaal oleks, kui kroonilise haiguse saaks välja ravida. Parkinsoni tõvest pole praegu võimalik tervistuda, aga tänu tekkemehhanismide tundmaõppimisele on võimalik haigusnähtusid leevendada. Uute ravivariantide tähtsamaid eesmärke on neuroproteksioon: pidurdada haiguse edasiarenemine. Aktiivselt uuritakse ravimite võimalikke uusi toimemehhanisme ja uusi ravimvorme, nagu näiteks nahaplaastrid ja infusioonipumbad. Huviorbiidis on uued toimeained: antioksidandid, troofilised faktorid, immunomodulaatorid, dopamiini agonistid, NMDA-blokaatorid, COMT-inhibiitorid. Paljulubavad on uued mittedestruktiivsed kirurgilised meetodid. Kes teab, võib-olla on neuroteaduse ja neuroradioloogia kiire arengu foonil lahendus lähedal.

Täiendavat informatsiooni on võimalik leida kodulehelt www.parkinson.ee

Parkinsonismivastased ained Eesti Ravimiregistris

Ravimirühm	Toimeaine	Preparaat
Antikoliinergilised	triheksüfenidüül	Cyclodol
	biperideen	Akineton
NMDA antagonistid	amantadiinhüdrokloriid	Amantadin
	amantadiinsulfaat	PK-Merz
Dopamiini agonistid	bromokriptiin	Bromocriptin Parlodel Bromergon
	pergoliid	Permax
	pramipeksool	Mirapexin
	ropinirool	ReQuip
MAO-B inhibiitorid	selegiliin	Eldepryl
COMT inhibiitorid	entakapoon	Comtess
Levodopa	levodopa + benserasiid	Madopar Madopar HBS Madopar Dispersible
	levodopa + karbidopa	Sinemet Sinemet CR Nakom