ARTYKUŁ POGLĄDOWY/*REVIEW PAPER*

Ciągła stymulacja dopaminergiczna – doświadczenia kliniczne

Continuous dopaminergic stimulation – clinical experience

Andrzej Bogucki[1,2], Jarosław Sławek[3,4]

[1]Klinika Chorób Układu Pozapiramidowego, Wydział Fizjoterapii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
[2]Kliniczny Oddział Neurologii, III Szpital Miejski im. dr. K. Jonschera w Łodzi
[3]Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny
[4]Oddział Neurologii, Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha w Gdańsku

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2010; 44, 4: 385–395

Streszczenie

Postęp choroby oraz pulsacyjna stymulacja receptorów dopaminergicznych są odpowiedzialne za rozwój fluktuacji i dyskinez występujących u ok. 50% chorych na chorobę Parkinsona po 4–6 latach leczenia lewodopą. Rozwojowi komplikacji ruchowych może zapobiec terapia, która w możliwie największym stopniu zapewnia ciągłą stymulację receptorów dopaminergicznych. Koncepcja ciągłej stymulacji dopaminergicznej znajduje potwierdzenie w wynikach badań doświadczalnych i klinicznych. Szereg dostępnych opcji terapeutycznych pozwala osiągnąć stan zbliżony – w różnym stopniu – do ciągłej stymulacji dopaminergicznej. Agoniści receptorów dopaminy mają dłuższy niż lewodopa czas półtrwania. Leki z tej grupy, stosowane w postaci doustnej jako monoterapia we wczesnym okresie choroby Parkinsona, opóźniają wystąpienie dyskinez. Lepszymi sposobami ciągłego dostarczania leków z grupy agonistów są ich preparaty doustne o przedłużonym uwalnianiu, systemy przezskórne oraz stałe wlewy podskórne. Ciągły dojelitowy wlew lewodopy stanowi kolejny sposób na osiągnięcie ciągłej stymulacji dopaminergicznej. Jest to forma leczenia pozwalająca bardzo skutecznie redukować powikłania ruchowe w przypadkach zaawansowanej choroby Parkinsona.

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, powikłania ruchowe, ciągła stymulacja dopaminergiczna, ciągłe dostarczanie leku.

Abstract

Both disease progression and pulsatile stimulation of dopaminergic receptors are responsible for development of fluctuations and dyskinesia in about 50% of patients with Parkinson disease (PD) after 4-6 years of therapy with levodopa. In order to prevent motor complications, the ideal therapy should secure continuous dopaminergic stimulation (CDS). The concept of CDS is supported by the results of both experimental and clinical studies. Several treatment options are available to achieve CDS. Dopamine agonists have a longer half-life than levodopa and the development of dyskinesia is delayed when they are used as monotherapy in early PD. Continuous delivery of agonists can be improved with prolonged-release oral preparations, a transdermal delivery system or continuous subcutaneous infusion. Continuous enteral infusion of levodopa is another way to achieve CDS and it is very effective in reducing motor complications in advanced PD.

Key words: Parkinson disease, motor complications, continuous dopaminergic stimulation, continuous drug delivery.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. Andrzej Bogucki, Klinika Chorób Układu Pozapiramidowego, III Szpital Miejski im. dr. Karola Jonschera, ul. Milionowa 14, 93-113 Łódź, e-mail: andrzej.bogucki@umed.lodz.pl
Pracę otrzymano: 18.01.2010; przyjęto do druku: 5.05.2010

Wprowadzenie

We wczesnym okresie terapii choroby Parkinsona zazwyczaj udaje się osiągnąć bardzo dobrą kontrolę objawów motorycznych, i to bez względu na to, czy jako lek pierwszego rzutu zastosowana została lewodopa czy jeden z agonistów receptorów dopaminy. Następnie jednak rozwijają się powikłania ruchowe: fluktuacje i dyskinezy.

Fluktuacje to zmiany nasilenia objawów ruchowych choroby Parkinsona. Obejmują one skrócenie czasu trwania efektu terapeutycznego pojedynczej dawki leku (*wearing-off*), opóźnione ujawnianie się (*delayed-on*) lub brak działania kolejnej dawki lewodopy (*no-on*). Później udziałem chorego stają się stany przełączenia (*on-off phenomenon*), gdy na zmianę objawy zespołu parkinsonowskiego są w miarę dobrze kontrolowane (*on*) lub pacjent nie odczuwa działania leku (*off*). Wymienione zmiany w stanie pacjenta występują w sposób zupełnie nieoczekiwany i niepowiązany z przyjmowaniem kolejnych dawek leku (*unpredictable on-off*).

Najczęstsze dyskinezy to dyskinezy szczytu dawki ujawniające się w stanie *on* w okresie, gdy lewodopa osiąga największe stężenie w osoczu. Dyskinezy dwufazowe występują w czasie, gdy narasta stężenie lewodopy i pacjent przechodzi ze stanu *off* w *on*, i stopniowo ustępują przy większych stężeniach leku.

Nie ma wątpliwości, że czynnikiem współodpowiedzialnym za rozwój fluktuacji i dyskinez jest postęp samej choroby. Komplikacji ruchowych nie obserwowano nigdy u osób leczonych, nawet przez wiele lat, z powodu mylnie rozpoznanej choroby Parkinsona, przyjmujących lewodopę z powodu zespołu niespokojnych nóg ani u pacjentów z dystonią z dobrą odpowiedzią na lewodopę (dystonia Segawy). Wynika to faktu, że w prawidłowych warunkach neurony dopaminergiczne istoty czarnej odgrywają rolę buforu, przechwytując lewodopę i magazynując nadmiar dopaminy, co umożliwia jej stopniowe, fizjologiczne uwalnianie z zakończeń aksonalnych w prążkowiu.

Analiza piśmiennictwa z okresu, gdy do terapii wprowadzano lewodopę, wykazała, że dyskinezy stwierdzano u 50% pacjentów już po 5–6 miesiącach leczenia. Obecnie po 4–6 latach leczenia dyskinezy obecne są u ok. 40–50% pacjentów. Różnica ta najprawdopodobniej wynika z tego, że gdy przed czterdziestoma laty pojawiła się możliwość leczenia lewodopą, to lek podawano pacjentom w znacznie bardziej zaawansowanym stadium choroby niż obecnie [1]. Odnerwienie komórek prążkowia prowadzi do rozwoju nadwrażliwości i tolerancji receptorów dopaminergicznych.

Za główną przyczynę komplikacji ruchowych uważa się jednak niefizjologiczne, pulsacyjne stymulowanie receptorów dopaminowych prążkowia przez leki stosowane w chorobie Parkinsona. Pulsacyjna stymulacja powoduje dysregulację na poziomie genów i białek wewnątrzkomórkowych, co w efekcie prowadzi do znacznych wahań częstotliwości wyładowań neuronów prążkowia i dysregulacji struktur przez nie kontrolowanych. Wykazano np., że lewodopa wywołuje zmiany ekspresji i rozmieszczenia podjednostek receptora NMDA [2]. Poprawa kliniczna uzyskiwana w wyniku standardowej terapii lewodopą nie jest wynikiem normalizacji stanu czynnościowego jąder podstawy, ale dysfunkcji tego systemu – innej niż spowodowana samą chorobą.

Od kilkunastu lat metody farmakoterapii choroby Parkinsona oceniane są przez pryzmat koncepcji stałej stymulacji dopaminergicznej (*continuous dopaminergic stimulation* – CDS). Zakłada ona, że skuteczność leczenia farmakologicznego będzie tym większa, a ryzyko komplikacji ruchowych tym mniejsze, im bliższa CDS będzie dana forma terapii [3–8]. Ciągła stymulacja dopaminergiczna ma być celem, a środkiem do jego osiągnięcia – odpowiedni sposób podawania leku, tj. ciągłe podawanie leku (*continuous drug delivery* – CDD). Obydwie koncepcje znajdują potwierdzenie nie tylko w badaniach eksperymentalnych, ale także – w różnym stopniu – klinicznych.

Badania doświadczalne

Koncepcja ciągłej stymulacji dopaminergicznej znajduje również potwierdzenie w wynikach badań doświadczalnych, z których większość przeprowadzono na małpach z zespołem parkinsonowskim wywołanym podaniem 1-metylo-4-fenylo-1,2,3,6-tetrahydropirydyny (MPTP). U takich zwierząt stosowanie lewodopy w większej liczbie dawek w ciągu dnia i w większych dawkach sprzyjało występowaniu dyskinez, a dołączenie entakaponu jeszcze je nasilało [9]. Z kolei jednak częstsze podawanie lewodopy przy jednoczesnej redukcji jej dawek i w połączeniu z entakaponem pozwalało uzyskać lepszy efekt objawowy i zmniejszało nasilenie dyskinez [10].

Lewodopa znacznie szybciej prowadzi do wystąpienia dyskinez niż bromokryptyna [11] i ropinirol [12]. Oceniano wpływ porównywalnych pod względem efektu przeciwparkinsonowskiego dawek lewodopy, apomorfiny i pergolidu. Podawanie lewodopy wiązało się z szybszym ujawnieniem się i większym nasileniem dys-

kinez, natomiast nie stwierdzono różnic w tym zakresie pomiędzy krótko (apomorfina) i długo działającym agonistą receptora dopaminy [13].

U małp leczonych z satysfakcjonującym efektem ropinirolem dołączenie lewodopy poprawiało w niewielkim stopniu sprawność ruchową, ale wywoływało dyskinezy. Dołączenie etakaponu zmniejszało dyskinezy [14]. Z kolei jednoczesne podawanie lewodopy i kabergoliny w małych dawkach (0,015–0,035 mg/kg m.c.) zapobiegało wystąpieniu dyskinez [15]. Kabergolina zmniejszała stopniowo nasilenie dyskinez obserwowanych podczas wcześniejszego podawania lewodopy, a ponowne podawanie tej ostatniej związane było z ponownym narastaniem dyskinez, ale już nie tak silnych jak wyjściowe [16].

Spektakularnych dowodów na znaczenie ciągłej stymulacji dopaminergicznej dostarczyło badanie u małp, którym apomorfinę podawano w postaci wstrzyknięć lub stałego wlewu podskórnego. W pierwszym przypadku ciężkie dyskinezy ujawniały się po 7–10 dniach terapii, w drugim nie obserwowano ich przez 6 miesięcy [17].

Podsumowując wyniki badań eksperymentalnych, można stwierdzić, że lewodopa jest lekiem mającym największy potencjał dyskinezotwórczy, a modyfikacje jej podawania, zmierzające do wyeliminowania dużych wahań stężeń tego leku we krwi i w ośrodkowym układzie nerwowym, sprzyjają redukcji nasilenia dyskinez. Stosowanie agonistów receptorów dopaminy wiąże się ze znacznie mniejszym ryzykiem wystąpienia dyskinez, a ponadto leki z tej grupy stosowane łącznie z lewodopą korzystnie wpływają na obraz dyskinez wywołanych przez tę ostatnią.

Badania kliniczne

Inhibitory katecholotlenometylotransferazy

Lewodopa podawana jest jednocześnie z obwodowym, tzn. nieprzechodzącym przez barierę krew–mózg, inhibitorem (benserazyd lub karbidopa) dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych (IDAA). W takiej sytuacji lewodopa metabolizowana jest przede wszystkim przy udziale katecholotlenometylotransferazy (COMT) do 3-tlenometyldopy (3-OMD). Dołączenie inhibitora COMT do każdej dawki preparatu zawierającego lewodopę i IDAA pozwala osiągnąć zdecydowanie bardziej stabilne stężenia leku w osoczu [18], co przekłada się na mniej pulsacyjną stymulację receptorów prążkowia. Ponieważ 3-OMD może konkurować z lewodopą i upośledzać jej transport przez barierę krew–mózg, to zmniejszenie stężenia tego metabolitu może dodatkowo poprawiać skuteczność lewodopy.

Dostępne są dwa inhibitory COMT: entakapon i tolkapon. Obydwa wydłużają okres półtrwania lewodopy (do ok. 3 godzin) i zwiększają jej całkowite stężenie (*area under the curve*), ale nie zwiększają stężenia maksymalnego ani nie wpływają na szybkość wchłaniania się lewodopy. Tolkapon jest silniejszym inhibitorem COMT niż entakapon, ponadto działa również poza barierą krew–mózg [19–22], jednak jego stosowanie jest ograniczone ze względu na działanie hepatotoksyczne.

Badania z grupą kontrolną wykazały, że tolkapon bardzo skutecznie redukuje fluktuacje. Obserwowano znamienne skrócenie czasu *off* i wydłużenie czasu *on* oraz zmniejszenie nasilenia efektu wyczerpywania dawki (*wearing-off*) [23,24]. Dawka 200 mg tolkaponu podawana 3 razy na dobę była skuteczniejsza niż dawka 100 mg [24].

Również entakapon pozwala uzyskać znaczącą poprawę w zakresie fluktuacji [25]. Skrócenie czasu *off* i wydłużenie *on* wiązało się z wydłużeniem efektu terapeutycznego pojedynczej dawki lewodopy [26].

Zarówno tolkapon [24], jak i entakapon [26] powodowały znacznie częstsze występowanie dyskinez w porównaniu z placebo. Dotyczyło to przede wszystkim początkowego okresu leczenia; dyskinezy stopniowo ustępowały po zredukowaniu dawki lewodopy. Obydwa inhibitory COMT dołączone do lewodopy pozwalają na znaczące zmniejszenie jej dawek [24,26].

Jeżeli podawanie lewodopy z inhibitorem COMT spełnia warunki CDD, ta forma terapii wprowadzona we wczesnym okresie choroby Parkinsona powinna zaowocować późniejszym pojawieniem się dyskinez. Badanie takie przeprowadzono, stosując preparat Stalevo (zawiera lewodopę, karbidopę i entakapon) 5 razy na dobę co 3,5 godz. Okazało się jednak, że przyjmowanie Stalevo wiązało się z szybszym ujawnieniem się dyskinez i ich większym nasileniem niż w grupie kontrolnej, w której pacjenci przyjmowali wyłącznie lewodopę i karbidopę. Najprawdopodobniej ten niekorzystny efekt działania entakaponu wynikał ze znacznego zwiększenia stężeń lewodopy [27].

Agoniści receptorów dopaminy

Agoniści receptorów dopaminowych różnią się w istotny sposób od lewodopy okresem półtrwania. W przypadku lewodopy wynosi on ok. 90 min, a dla agonistów: bromokryptyny – 12–15 godz., pergolidu –

7–17 godz., ropinirolu – 6–8 godz., pramipeksolu – 8–12 godz., kabergoliny – ok. 65 godz. Dzięki temu możliwe jest uzyskanie znacznie bardziej stabilnych stężeń tych leków w osoczu i (najprawdopodobniej) w prążkowiu, co z kolei stwarza warunki do ciągłej stymulacji receptorów dopaminergicznych. Stosowanie agonistów w postaci monoterapii we wczesnym okresie choroby Parkinsona powoduje późniejsze niż przy leczeniu lewodopą ujawnianie się fluktuacji i dyskinez. Wyniki prospektywnych, długoterminowych badań dotyczące różnych agonistów i lewodopy wykazują dużą zgodność.

W badaniu PELMOTEP prowadzonym z randomizacją i z podwójną ślepą próbą [28] porównywano skuteczność prowadzonej przez 3 lata monoterapii pergolidem i lewodopą u wcześniej nieleczonych pacjentów. Średnie dawki tych leków stosowane po 3 latach wynosiły odpowiednio 3,23 ± 1,36 oraz 504 ± 213 mg. Dyskinezy wystąpiły u 43,5% leczonych lewodopą oraz u 30,6% otrzymujących pergolid, a ich nasilenie było znamiennie większe w pierwszej z tych grup. Czas od rozpoczęcia terapii do ujawnienia się dyskinez był znamiennie dłuższy w przypadku pergolidu.

Badanie porównujące lewodopę i ropinirol [29] obejmowało pięcioletnią obserwację. Jeżeli monoterapia agonistą nie pozwalała na skuteczną kontrolę objawów, możliwe było dołączenie lewodopy. Nawet przy takich założeniach badania lewodopa stosowana w monoterapii powodowała częstsze (45% leczonych) występowanie dyskinez niż ropinirol (20%). Ciężkie dyskinezy obserwowano odpowiednio u 23 i 8% pacjentów.

Również w badaniu CALM-PD [30] porównującym terapię prowadzoną przez prawie 2 lata za pomocą pramipeksolu i lewodopy ta ostatnia mogła być dodana do agonisty, gdy zachodziła taka potrzeba. U pacjentów leczonych pramipeksolem znamiennie rzadziej ($p < 0{,}001$) ujawniały się „powikłania dopaminergiczne' (definiowane jako wystąpienie dyskinez, fluktuacji końca dawki lub fluktuacji *on-off*) oraz – jako objaw izolowany – dyskinezy ($p < 0{,}001$) i fluktuacje końca dawki ($p = 0{,}01$), ale nie fluktuacje *on-off*. Badanie to było kontynuowane przez następne 4 lata i różnice pomiędzy obydwiema grupami w odniesieniu do dyskinez powiększyły się [31].

Podobne badanie, obejmujące maksymalnie pięcioletnią obserwację, przeprowadzono z kabergoliną [32]. Skumulowane ryzyko rozwinięcia się komplikacji ruchowych było istotnie mniejsze w przebiegu leczenia kabergoliną w porównaniu z lewodopą, w największym stopniu dotyczyło to dyskinez. Wśród pacjentów, u których nie zachodziła potrzeba zwiększenia dawki lewodopy lub dołączenia jej do agonisty, komplikacje ruchowe ujawniły się trzykrotnie częściej, gdy w monoterapii stosowana była lewodopa (15,5%) niż kabergolina (5,3%).

W grupie pacjentów wymagających dołączenia lub zwiększenia dawki lewodopy było to odpowiednio 54,1 oraz 31,9%. Dyskinezy rozwinęły się u 9,5% chorych leczonych od początku kabergoliną i u 21,2% zaczynających leczenie od monoterapii lewodopą.

Wyniki przytoczonych badań dotyczących 4 agonistów receptorów dopaminy są zgodne co do tego, że leki te stosowane w monoterapii zmniejszają ryzyko wystąpienia komplikacji ruchowych i ich nasilenie (w największym stopniu dotyczy to dyskinez). Ten efekt działania agonistów jest znoszony przez dołączenie lewodopy [33].

Należy również zwrócić uwagę, że cytowane badania zgodnie wykazywały także, że skuteczność monoterapii agonistami w kontrolowaniu objawów parkinsonowskich jest mniejsza niż lewodopy.

Następny krok w kierunku realizacji koncepcji CDD stanowią doustne preparaty agonistów o przedłużonym działaniu. Ropinirol PR przyjmowany jest raz dziennie i zapewnia stabilne stężenie leku w osoczu przez cały dzień, a dopiero w godzinach wczesnorannych zaczyna się ono zmniejszać [34]. Badanie porównujące skuteczność obu postaci ropinirolu w monoterapii wczesnej postaci choroby Parkinsona było jedynie badaniem *non-inferiority* [35]. Natomiast w badaniu *EASE-PD Adjunct*, prowadzonym z randomizacją i z grupą kontrolną otrzymującą placebo, przeprowadzonym w grupie pacjentów z zaawansowaną postacią choroby, wykazano, że dodanie ropinirolu PR do lewodopy powodowało skrócenie czasu *off* w ciągu dnia o 2,1 ± 0,64 godz. (placebo 0,3 ± 0,64 godz., $p < 0{,}0001$), wydłużenie czasu *on* bez uciążliwych dyskinez o 1,6 ± 0,64 godz. (placebo 0,1 ± 0,65 godz., $p < 0{,}0001$), obniżenie wyniku części III skali UPDRS o 6,5 ± 1,81 (placebo 1,7 ± 1,83, $p < 0{,}0001$) oraz części IV UPDRS o 3,5 ± 0,78 (placebo 0,9 ± 0,79, $p < 0{,}0001$) [36].

W ocenie ropinirolu PR w realizacji koncepcji CDD najważniejsze jest porównanie obu postaci tego leku. Taki był cel badania z randomizacją i z podwójną ślepą próbą – PREPARED. Pierwotnym punktem końcowym była liczba pacjentów, u których po 24-tygodniowym leczeniu obserwowano skrócenie łącznego czasu *off* w ciągu dnia o co najmniej > 20% w stosunku do wartości wyjściowych. W grupie otrzymującej ropinirol PR tacy pacjenci stanowili 64%, a w grupie przyjmującej postać konwencjonalną – 51% ($p = 0{,}009$). Ponadto, w pierwszej z tych grup stwierdzono znamiennie więk-

szy odsetek pacjentów z bardzo znaczną lub znaczną poprawą w skali *Clinical Global Impression – Improvement* (55% w porównaniu z 43%, $p = 0{,}027$) oraz w III – ale nie w IV – części UPDRS (–10,2 w porównaniu z –7,9, $p = 0{,}022$). Niestety, w badaniu tym nie oceniano wpływu obu postaci na występowanie dyskinez. Jego wyniki nie zostały w całości opublikowane [37].

Apomorfina

Apomorfina jest nienarkotyczną pochodną morfiny wykazującą zróżnicowane powinowactwo do receptorów dopaminy: D4>D2, D3>D5>D1. Podana we wstrzyknięciu osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 5–15 min, a w płynie mózgowo-rdzeniowym po 15–25 min [38–40]. Efekt kliniczny ujawnia się po upływie 5–35 min od wstrzyknięcia i utrzymuje się przez 45–90 min [41]. Właściwości te spowodowały, że wstrzyknięcia apomorfiny są stosowane jako leczenie doraźne przerywające stany *off*. Jednak w kontekście koncepcji CDS omówienia wymagają ciągłe podskórne wlewy apomorfiny. Ta forma terapii była przedmiotem dwóch badań prospektywnych, żadne nie było badaniem z randomizacją ani z grupą kontrolną. W pierwszym z nich (12 pacjentów, 6-miesięczna obserwacja) wykazano, że codzienne wlewy apomorfiny (średnia dawka 75,2 mg/dobę) pozwoliły zredukować o 38% (6,3 ± 2,7 w porównaniu z 3,9 ± 2,1 godz.) łączny czas *off*, o 40% czas trwania dyskinez (2,1 ± 0,8 w porównaniu z 1,3 ± 0,7, UPDRS 32) i o 31% ich nasilenie (2,4 ± 1,1 w porównaniu z 1,7 ± 0,8, UPDRS 33) [42].

W drugim prospektywnym badaniu (13 chorych, 12 miesięcy leczenia) potwierdzono, że apomorfina (średnia dawka 74,8 ± 24,4 mg/dobę) umożliwia skrócenie całkowitego czasu *off* (51%, 2,8 ± 0,8 w porównaniu z 1,4 ± 0,5 godz., $p < 0{,}001$). Nie obserwowano natomiast poprawy w zakresie dyskinez (9,1 ± 2,8 w porównaniu z 9,4 ± 3,1, skala AIMS) ani w nasileniu objawów w stanie *on* i *off* (UPDRS III) [43].

Z kolei opublikowane w 2008 r. retrospektywne badanie oparte było na danych pochodzących od 82 pacjentów leczonych przez 19,9 ± 16,3 miesiąca. Lek podawano w dawce 35–160 (72 ± 21,38) mg na dobę [44]. Stwierdzono m.in. poprawę w zakresie wyniku pełnej skali UPDRS (68,1 w porównaniu z 44,7), jej III części (42,3 w porównaniu z 28,6), liczby epizodów (4,6 w porównaniu z 1,4) i łącznego czasu *off* (6,6 w porównaniu z 1,4 godz.) (dla wszystkich różnic $p < 0{,}0001$) oraz redukcję nasilenia dyskinez (1,67 w porównaniu z 1,15, $p < 0{,}0006$). Leczenie apomorfiną umożliwiało ponadto istotne zmniejszenie dawek lewodopy. Z przedstawionego przez tych samych autorów zestawienia danych pochodzących z 19 opublikowanych badań otwartych (łącznie ponad 406 pacjentów) wynika, że wykazują one dużą zgodność w zakresie wpływu terapii na nasilenie objawów parkinsonowskich, w tym dyskinez [44].

Redukcja dyskinez ujawnia się zazwyczaj przed upływem 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia [45,46]. Możliwe jest, że ten czas jest niezbędny, aby dzięki ciągłej stymulacji receptorów dopaminergicznych doszło do odwrócenia zmian, jakie w jądrach podstawy na drodze plastyczności zaszły pod wpływem wcześniejszej stymulacji pulsacyjnej [44].

Lizuryd

Lizuryd to pochodna ergotaminowa, ale ponieważ nie jest on agonistą odpowiedzialnego za rozplem fibroblastów receptora 5HT2B i jego stosowanie nie jest obciążone ryzykiem wystąpienia wad zastawkowych serca, to w dalszym ciągu stanowi przedmiot badań [47]. Może być stosowany w trzech postaciach: doustnej [48], transdermalnej (plastry skórne) i wlewów podskórnych. Badanie postaci transdermalnej metodą otwartą przeprowadzono na 8 pacjentach, a czas obserwacji był bardzo krótki – 8 dni [49]. Natomiast prowadzone metodą otwartą prospektywne, długoterminowe badanie z randomizacją oceniające skuteczność lizurydu stosowanego w postaci ciągłego wlewu podskórnego stanowi jeden z najbardziej spektakularnych dowodów potwierdzających słuszność koncepcji ciągłego dostarczania leku [50]. Badaniem, trwającym 4 lata, objęto dwie 20-osobowe grupy chorych z zaawansowaną (skala Hoehn-Yahra: 3,8 ± 0,7 oraz 4 ± 0,8) chorobą Parkinsona. Jedna z grup leczona była przez cały czas lewodopą, której dawki stosownie do stanu pacjenta stopniowo zwiększano, a w miarę potrzeby dołączano inne leki doustne. Chorzy z drugiej grupy mieli podawany lizuryd w ciągłym wlewie podskórnym przez 12 godz. w ciągu dnia; możliwe było dołączenie lewodopy. W tej grupie dwoje pacjentów zrezygnowało z leczenia, 18 uczestniczyło w badaniu do końca. U pacjentów otrzymujących lizuryd po 4 latach leczenia utrzymywało się znamienne w stosunku do danych wyjściowych skrócenie łącznego czasu *off* w ciągu dnia (4,1 ± 1,3 w porównaniu z 1,2 ± 0,7 godz., $p < 0{,}001$). W grupie otrzymującej optymalną terapię doustną obserwowano wydłużenie czasu *off* z 4,2 ± 1,1 do 5,1 ± 0,7 godz. ($p < 0{,}0001$). W chwili zakończenia badania 12/18 pacjentów leczonych lizurydem znajdowało się w stanie *off* krócej niż godzinę dziennie, natomiast

w grupie kontrolnej wszyscy pacjenci doświadczali stanu *off* dłużej niż 4 godz. Przez cały okres leczenia w grupie otrzymującej podskórny wlew agonisty stwierdzano znaczną redukcję nasilenia dyskinez ocenianych skalą AIMS (1,3 ± 0,5 *vs* 2,2 ± 0,7, $p < 0{,}0001$), podczas gdy w drugiej grupie uległy one nasileniu z 2,2 ± 0,9 do 3,5 ± 0,5 ($p < 0{,}0001$). Nasilenie objawów zespołu parkinsonowskiego (III część skali UPDRS) w stanie *on* i *off* nie uległo zmianie u pacjentów leczonych lizurydem, natomiast u pacjentów otrzymujących leki doustne narosło w stanie *on* (21,7 ± 5,1 w porównaniu z 28,2 ± 2,7, $p < 0{,}001$). Autorzy podkreślali, że nie dochodziło do rozwinięcia się tolerancji na lek pomimo długiego okresu prowadzenia terapii. Ponadto w ich ocenie szybsza poprawa w zakresie fluktuacji ruchowych odzwierciedlała różnice farmakologiczne pomiędzy CDS uzyskiwaną dzięki ciągłym wlewom lizurydu a pobudzeniem pulsacyjnym będącym wynikiem doustnego podawania lewodopy. Pojawiający się ze znacznym opóźnieniem efekt antydyskinetyczny był natomiast najprawdopodobniej wynikiem wpływu na mechanizmy neuroplastyczności mózgu [50].

Rotygotyna

Rotygotyna jest nieergotaminowym agonistą dopaminowym o powinowactwie do receptorów D_3/D_2 oraz D_1. Jest to pierwszy lek na chorobę Parkinsona dostępny w postaci systemu transdermalnego.

Droga przezskórna ma w przypadku chorych na chorobę Parkinsona wiele zalet: eliminuje problem interakcji ze składnikami pokarmowymi, zaburzeń opróżniania żołądka i motoryki dalszych odcinków przewodu pokarmowego oraz efekt pierwszego przejścia wątrobowego. Przezskórne podawanie leku może być szczególnie przydatne u chorych ze znacznie nasiloną dysfagią oraz niemogących przyjmować leków doustnie w okresie okołooperacyjnym [51]. Do listy działań niepożądanych dochodzą natomiast miejscowe podrażnienia skóry w miejscu przylepienia plastra.

Rotygotyna stosowana w formie przezskórnej ma farmakokinetykę liniową [52], wchłania się ok. 45% dawki znajdującej się w plastrze [53,54].

Wyniki dużego (277 chorych) badania z randomizacją i z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonego metodą podwójnej ślepej próby wykazały skuteczność rotygotyny w monoterapii u pacjentów we wczesnym okresie choroby Parkinsona [55]. Badanie trwało 24 tyg. Stosowane dawki mieściły się w przedziale 2–6 (5,7 ± 0,84) mg/dobę. Znamienną poprawę w grupie otrzymującej lek stwierdzono w punktacji części II (–0,39 ± 0,26 w porównaniu z 0,92 ± 0,35, $p < 0{,}002$) oraz III (–3,58 ± 0,54 w porównaniu z 0,38 ± 0,73, $p < 0{,}001$) skali UPDRS uzyskanych przed rozpoczęciem leczenia i po włączeniu leku. Wyrażona w procentach zmiana łącznego wyniku II i III części skali UPDRS po leczeniu w stosunku do wartości wyjściowych wynosiła –15,1% w grupie przyjmującej rotygotynę i 7,3% u otrzymujących placebo ($p < 0{,}001$). Odsetek pacjentów, u których stwierdzono co najmniej 20-procentową poprawę, wynosił odpowiednio 48 i 19% ($p < 0{,}001$). Najczęstszym działaniem niepożądanym było miejscowe podrażnienie skóry – obserwowano je u 44% leczonych, 5% pacjentów z tego powodu zrezygnowało z kontynuowania leczenia. Niestety, ze względu na krótki czas trwania badania nie oceniało ono występowania fluktuacji w ocenianych grupach pacjentów.

W badaniu z randomizacją i z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby wykazano korzystny wpływ rotygotyny na fluktuacje w zaawansowanej chorobie Parkinsona [56]. Dołączenie rotygotyny nie pozwalało na istotną redukcję dawki lewodopy, ale znacznie skracało łączny czas *off* w ciągu dnia: dawka 8 mg/dobę o 2,7 godz. ($p < 0{,}001$), dawka 12 mg/dobę o 2,1 godz. ($p < 0{,}001$); w grupie otrzymującej placebo różnica była nieistotna statystycznie (–0,9 godz.). U znamiennie większej liczby pacjentów otrzymujących rotygotynę w dawce 8 mg/dobę oraz 12 mg/dobę uzyskano skrócenie czasu *off* o ponad 30%: odpowiednio 56,6 i 55,1% (w grupie placebo – 34,5%). Co istotne, nie obserwowano wydłużenia stanów *on* z uciążliwymi dyskinezami. Natomiast znamiennemu wydłużeniu – w porównaniu z wynikami uzyskanymi w grupie placebo (1,1 godz.) – uległy stany *on* bez takich dyskinez, zarówno przy dawce 8 mg/dobę (3,5 godz., $p < 0{,}0001$) oraz 12 mg/dobę (2,2 godz., $p < 0{,}008$). Obie dawki powodowały – w porównaniu z placebo – istotne zmniejszenie nasilenia objawów (ocenianego w stanie *on* przy użyciu II i III części skali UPDRS). Odsetek pacjentów znajdujących się w stanie *off* rano, w chwili obudzenia, uległ zmniejszeniu o 28,8% (8 mg/dobę), 22,6% (12 mg/dobę) oraz 9,1% (placebo).

W innym badaniu prowadzonym metodą otwartą [57] (10 pacjentów, 28-dniowa obserwacja po osiągnięciu dawki docelowej) wykazano, że dołączenie rotygotyny umożliwiało znaczące zmniejszenie dawki lewodopy z 1400 mg/dobę wyjściowo do 400 mg/dobę (mediana, $p = 0{,}018$). Czas *off* uległ skróceniu od 7% do 100% w stosunku do wartości wyjściowej (mediana

37%, $p = 0{,}028$). Nie towarzyszyło temu jednak istotne wydłużenie czasu *on* bez dyskinez ani z dyskinezami. Najprawdopodobniej czas obserwacji był zbyt krótki, aby – w wyniku zredukowania pulsacyjnej stymulacji lewodopą i ciągłej stymulacji rotygotyną – wystąpiły zmiany czynnościowe neuronów prążkowia i ujawnił się efekt antydyskinetyczny.

W prowadzonym metodą otwartą badaniu oceniającym skuteczność dużych (24 mg/dobę) dawek rotygotyny potwierdzono, że lek pozwala większej liczbie pacjentów dotrwać w stanie *on* do chwili rannego wybudzenia [58].

Znacznie bardziej stabilne stężenia rotygotyny w porównaniu ze stężeniami uzyskiwanymi przy stosowaniu konwencjonalnych (podawanych 3 razy na dobę) doustnych preparatów innych agonistów powinny prowadzić do lepszych efektów terapeutycznych w przypadku systemu transdermalnego. Nie potwierdziły tego wyniki badania z randomizacją i z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonego metodą podwójnej ślepej próby, w którym porównano skuteczność rotygotyny i pramipeksolu w zaawansowanej chorobie Parkinsona [59]. Pacjenci otrzymywali, jako terapię dodaną, pramipeksol (3,1 ± 1,24 mg/dobę), rotygotynę (12,95 ± 3,54 mg/dobę) lub placebo. Średni czas trwania stanów *off* uległ skróceniu o 1,58 godz. w grupie przyjmującej rotygotynę oraz o 1,94 godz. w grupie leczonej pramipeksolem (w stosunku do placebo w obu przypadkach $p < 0{,}0001$, różnica pomiędzy oboma lekami nieistotna). Nie stwierdzono też znamiennych różnic pomiędzy rotygotyną i pramipeksolem, gdy porównywano łączny czas trwania stanów *on* bez uciążliwych dyskinez, liczbę stanów *off* w ciągu dnia, liczby pacjentów budzących się rano w stanie *on* lub *off*, wyników II i III części skali UPDRS, skali PDQ-39 oraz skali oceniającej sen nocny w chorobie Parkinsona. W innym badaniu (z randomizacją i z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby) porównano skuteczność rotygotyny i ropinirolu w chorobie Parkinsona o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu objawów [60]. Maksymalna dawka wynosiła 8 mg/dobę dla rotygotyny (92% badanych otrzymywało taką dawkę) oraz 24 mg/dobę dla ropinirolu (26% badanych, mediana dawki 14,1 mg/dobę). Głównym ocenianym parametrem był odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję o ≥ 20% łącznego wyniku II i III części skali UPDRS. Tacy pacjenci stanowili 68% w grupie otrzymującej ropinirol, 52% w grupie rotygotyny, a 30% w grupie placebo ($p < 0{,}0001$ dla obu leków w stosunku do placebo). Chociaż nie dokonano bezpośredniego porównania statystycznego wyników uzyskanych w obu grupach leczonych agonistami, to jednak dla wszystkich parametrów wyniki były lepsze dla ropinirolu [60].

W przypadku obu omówionych powyżej badań wyciągnięcie jednoznacznych wniosków jest trudne ze względu na nierównoważność dawek rotygotyny i obu agonistów podawanych doustnie [59,60]. Nie zmienia to jednak faktu, że zastosowanie drogi transdermalnej do podawania agonisty dopaminergicznego nie doprowadziło do oczekiwanego przełomu w terapii choroby Parkinsona lekami z tej grupy.

Dojelitowy wlew lewodopy – system Duodopa

Terapia choroby Parkinsona lewodopą opiera się na preparatach doustnych. Od dawna jednak wiadomo było, że podanie leku w postaci wlewu dożylnego pozwalało uzyskać bardziej stabilne stężenia leku w osoczu i lepszy efekt terapeutyczny [61,62]. Podobny efekt można uzyskać, podając lewodopę w postaci żelu bezpośrednio do jelita cienkiego – system Duodopa [63,64].

Efektywność dojelitowego wlewu lewodopy porównano ze skutecznością polifarmakoterapii w badaniu z randomizacją prowadzonym częściowo metodą ślepej próby (stan pacjenta oceniany był na podstawie rejestracji wideo przez osoby nieposiadające wiedzy na temat aktualnie stosowanej terapii). Dwunastoosobowe grupy pacjentów przez 3 tyg. otrzymywały dojelitowe wlewy lewodopy przez cewnik nosowo-jelitowy, a następnie optymalną polifarmakoterapię lub odwrotnie (badanie w układzie naprzemiennym). Polifarmakoterapia doustna obejmowała lewodopę z inhibitorem dekarboksylazy, inhibitory COMT (tolkapon lub entakapon), agonistów receptorów dopaminy (bromokryptyna, kabergolina, ropinirol i pramipeksol), inhibitor MAO-B (selegilina) oraz amantadynę. Ponadto stosowano apomorfinę: u 4 pacjentów w postaci wstrzyknięć i u 4 w ciągłych wlewach podskórnych. Całkowity wynik skali UPDRS wynosił 53 w obu grupach otrzymujących polifarmakoterapię oraz 35, gdy badani leczeni byli dojelitowym wlewem lewodopy ($p < 0{,}05$). Istotnie lepszy wynik pacjenci leczeni wlewami dojelitowymi uzyskali w podskalach I, II i IV, ale nie w podskali III. Znamienną różnicę ($p < 0{,}01$) stwierdzano również w jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza PDQ-39 (lepszy wynik podczas stosowania dojelitowych wlewów lewodopy pacjenci uzyskiwali w 7 spośród 8 ocenianych kategorii) oraz 15D *Quality of Life Instrument*. Ta forma leczenia powodowała znaczącą redukcję ciężkich stanów *off* [64].

W ocenie przydatności dojelitowego wlewu lewodopy decydujące są jednak badania długoterminowe. Prospektywne badanie (7 spośród 9 włączonych pacjentów ukończyło badanie) obejmujące 12-miesięczną obserwację wykazało, że w tym czasie nie zachodziła potrzeba zwiększania dawki lewodopy podawanej we wlewie dojelitowym [65]. Po 6 miesiącach terapii średnia dawka w całej badanej grupie wynosiła 780 mg, a najwyższa dawka przyjmowana przez jednego chorego – 2125 mg. Po roku było to odpowiednio 780 mg i 2100 mg. Uzyskano skrócenie łącznego czasu umiarkowanie nasilonych i ciężkich stanów *off* z 266,8 ± 101 min do 34,1 ± 15,1 min po 6 miesiącach prowadzenia terapii i 30,0 ± 16,0 min po roku (w obu przypadkach $p < 0{,}01$). Łączny czas umiarkowanie i znacznie nasilonych dyskinez (wyjściowo 152,6 ± 67,7 min) zredukowany został odpowiednio do 42,2 ± 24,3 oraz 40,7 ± 20,1 min ($p < 0{,}01$). Ustabilizowanie stanu pacjenta uzyskiwano przed upływem tygodnia. Nie stwierdzano zmian wyników części III (motorycznej) skali UPDRS, zarówno w stanie *on*, jak i *off*. Natomiast znamienną ($p < 0{,}02$) poprawę uzyskano w zakresie części II (aktywność życia codziennego): wyjściowo: 13,9 ± 3,6, po 12 miesiącach: 9,7 ± 2,9. Po roku pacjenci uzyskiwali znamiennie wyższe wyniki w 4 (spośród 8) podskalach PDQ-39 [65].

Na szczególną uwagę zasługuje opublikowana w 2009 r. praca [66], w której retrospektywnej ocenie i analizie poddano leczenie dojelitowymi wlewami lewodopy u 91 chorych (z tego 75 przez 12–48 miesięcy) leczonych we Francji w latach 2003–2007. Wiek pacjentów wynosił 72,7 ± 11 lat (63% powyżej 70. roku życia), czas trwania choroby 17 ± 6 lat (44% > 15 lat), a czas utrzymywania się komplikacji ruchowych 10,4 ± 6,2 roku. W chwili rozpoczęcia dojelitowych wlewów lewodopy 98% pacjentów przyjmowało doustnie lewodopę, 80% podskórne wlewy lub wstrzyknięcia apomorfiny, a u 11% zastosowano wcześniej głęboką stymulację mózgu. U 45% występowały uporczywe halucynacje wzrokowe i majaczenie, u 32% stwierdzano dużą depresję, a u połowy zaburzenia poznawcze (MMSE < 24 pkt).

Leczenie przerwano u 16 chorych: u 8 przed upływem 3 tyg. (najczęściej powodem był brak skuteczności stwierdzony przy podawaniu leku przez cewnik nosowo-jelitowy), a u 9 po upływie 3 miesięcy (w 7 przypadkach z powodu problemów technicznych z systemem podawania leku). Grupa 66 pacjentów leczona była przez 12–48 miesięcy. W tym czasie średnia dawka dobowa lewodopy została zwiększona o 200 mg, tylko 10% chorych otrzymywało dodatkowo agonistów receptorów dopaminy (z tego połowa apomorfinę). U ponad 90% pacjentów uzyskano poprawę w zakresie fluktuacji, dyskinez i dystonii, u 75% zmniejszenie nasilenia bólów, a u 61% poprawę chodu. W skali *Clinical Global Improvement* znaczną i umiarkowaną poprawę odnotowano u 93,3% leczonych.

Pacjenci byli leczeni w ramach systemu ubezpieczenia zdrowotnego, badanej grupy nie dotyczyły ograniczenia wynikające z protokołów badań klinicznych i dzięki temu znaleźli się w niej pacjenci ze współistniejącymi zaburzeniami funkcji poznawczych, ciężką depresją oraz z objawami psychotycznymi. Badanie potwierdziło, że dojelitowy wlew lewodopy jest w takich przypadkach skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną [67].

W kolejnym badaniu retrospektywnym oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo długotrwałego leczenia za pomocą dojelitowych wlewów lewodopy w grupie 65 chorych [68]. Czas stosowania wlewów dojelitowych wynosił od 5 dni do 10,7 roku (3,7 ± 3 lata), 52 pacjentów leczonych było ponad rok. Średnia dobowa dawka lewodopy podawanej we wlewie wynosiła 1415 (49–2998) mg po założeniu PEG, a na ostatniej kontrolnej wizycie 1333 (412–3158) mg – spadek o 5% (–77 ± 553 mg). U 22 pacjentów zaszła potrzeba zwiększenia dawki (średnio o 68%), podczas gdy u 27 dawka została zmniejszona (66%). Nie stwierdzono zależności pomiędzy czasem leczenia i wielkością stosowanych dawek a koniecznością zmniejszenia lub zwiększenia dawki.

Obserwacje dotyczące stosowania dojelitowych wlewów lewodopy są istotne do dalszego zrozumienia mechanizmów odpowiedzialnych za występowanie fluktuacji i dyskinez u pacjentów leczonych tym lekiem, jak również do dyskusji nad możliwością realizacji postulatu CDS w warunkach praktyki klinicznej. Znaczna efektywność dojelitowej drogi podania świadczy o tym, jak znaczną rolę w patomechanizmie komplikacji ruchowych odgrywa farmakokinetyka lewodopy. Długotrwała skuteczność stabilnych dawek leku pozwala sądzić, że w wyniku ciągłej, tonicznej stymulacji nie dochodzi do – istotnego z punktu widzenia klinicznego – zwiększenia lub zmniejszenia (tzw. tolerancja) wrażliwości receptorów dopaminergicznych.

Możliwe i bezpieczne jest również bezpośrednie przejście z doustnej polifarmakoterapii na dojelitowe wlewy lewodopy. U pacjentów przyjmujących preparaty agonistów receptorów dopaminowych należy posłużyć się przelicznikami pozwalającymi ustalić ekwiwalentną dawkę lewodopy [69].

Podsumowanie

Koncepcja stałej stymulacji dopaminergicznej opiera się na założeniu, że występujące, prędzej czy później, u wszystkich chorych na chorobę Parkinsona komplikacje ruchowe (fluktuacje i dyskinezy) są przede wszystkim następstwem niefizjologicznej, pulsacyjnej (w przeciwieństwie do fizjologicznej, ciągłej) stymulacji receptorów dopaminergicznych w prążkowiu. Rozwinięciem koncepcji CDS w warunkach klinicznych jest założenie, że sposób podawania leku zapewniający jego możliwie jak najbardziej stabilne stężenia w osoczu (i w prążkowiu), czyli CDD, zmniejszy zagrożenie komplikacjami ruchowymi i poprawi efektywność terapii. W warunkach klinicznych koncepcję CDS weryfikowano w oparciu o dwa paradygmaty: (1) porównywania terapii o potencjalnie mniejszym ryzyku wywoływania komplikacji ruchowych z terapią prowadzoną lewodopą w świeżo rozpoznanych przypadkach choroby Parkinsona oraz (2) dodawania do lewodopy leków zapewniających mniej pulsacyjną stymulację receptorów chorym w zaawansowanym stadium choroby, gdy już rozwinęły się fluktuacje i dyskinezy.

Analiza skuteczności różnych opcji terapeutycznych w chorobie Parkinsona dostarcza dowodów potwierdzających skuteczność założeń CDS i CDD. Stosowanie lewodopy związane jest z największym ryzykiem pojawienia się zaburzeń ruchowych. Z jednej strony daje ona najbardziej fizjologiczną (bo działa po konwersji do dopaminy) stymulację różnych typów receptorów dopaminowych, ale z drugiej ma najkrótszy czas półtrwania. Agoniści receptorów dopaminy cechują się innym profilem powinowactwa do poszczególnych typów receptorów, ale mają dłuższy czas półtrwania i dlatego później dochodzi do występowania dyskinez. Najbliższe pełnej realizacji koncepcji CDD są systemy ciągłego parenteralnego podawania leków: podskórne wlewy apomorfiny i lizurydu raz dojelitowe wlewy lewodopy.

Oświadczenie

Andrzej Bogucki otrzymywał honoraria za wykłady od firm: GlaxoSmithKline, UCB, Roche, MSD i Solvay.

Jarosław Sławek zgłasza brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Ahlskog J.E., Muenter M.D. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001; 16: 448-458.
2. Gardoni F., Picconi B., Ghiglieri V. i wsp. A critical interaction between NR2B and MAGUK In L-DOPA induced dyskinesia. *J Neurosci* 2006; 26: 2914-2922.
3. Stocchi F. The hypothesis of the genesis of motor complications and continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15 (supl. 1): S9-S15.
4. Olanow W., Schapira A.H., Rascol O. Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000; 23 (10 supl.): S117-S126.
5. Olanow C.W., Obeso J.A., Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol* 2006; 5: 677-687.
6. Nutt J.G., Obeso J.A., Stocchi F. Continuous dopamine-receptor stimulation in advanced Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000; 23 (10 supl.): S109-S115.
7. Jenner P. Avoidance of dyskinesia. Preclinical evidence for continuous dopaminergic stimulation. *Neurology* 2004; 62 (1 supl.): S47-S55.
8. Obesso J.A., Rodriguez-Oroz M., Marin C. i wsp. The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease. Importance of dopaminergic innervations and basal ganglia circuits. *Neurology* 2004; 62 (1 supl. 1): S17-S30.
9. Smith L.A., Jackson M.J., Hansard M.J. i wsp. Effect of pulsatile administration of levodopa on dyskinesia induction in drug-naíve MPTP-treated common marmosets: effect of dose, frequency of administration, and brain exposure. *Mov Disord* 2003; 18: 487-495.
10. Smith L.A., Jackson M.J., Al-Barghouthy G. i wsp. Multiple small doses of levodopa plus entacapone produce continuous dopaminergic stimulation and reduce dyskinesia induction in MPTP-treated drug-naive primates. *Mov Disord* 2005; 20: 306-314.
11. Bédard P.J., Di Paolo T., Falardeau P. i wsp. Chronic treatment with L-DOPA, but not bromocriptine induces dyskinesia in MPTP-parkinsonian monkeys. Correlation with [3H]spiperone binding. *Brain Res* 1986; 379: 294-299.
12. Pearce R.K., Banerji T., Jenner P. i wsp. De novo administration of ropinirole and bromocriptine induces less dyskinesia than L-dopa in the MPTP-treated marmoset. *Mov Disord* 1998; 13: 234-241.
13. Maratos E.C., Jackson M.J., Pearce R.K. i wsp. Both short- and long-acting D-1/D-2 dopamine agonists induce less dyskinesia than L-DOPA in the MPTP-lesioned common marmoset (Callithrix jacchus). *Exp Neurol* 2003; 179: 90-102.
14. Zubair M., Jackson M.J., Tayarani-Binazir K. i wsp. The administration of entacapone prevents L-dopa-induced dyskinesia when added to dopamine agonist therapy in MPTP-treated primates. *Exp Neurol* 2007; 208: 177-184.
15. Bélanger N., Grégoire L., Hadj Tahar A. i wsp. Chronic treatment with small doses of cabergoline prevents dopa-induced dyskinesias in parkinsonian monkeys. *Mov Disord* 2003; 18: 1436-1441.
16. Hadj Tahar A., Grégoire L., Bangassoro E. i wsp. Sustained cabergoline treatment reverses levodopa-induced dyskinesias in parkinsonian monkeys. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 195-202.

17. Bibbiani F., Costantini L.C., Patel R. i wsp. Continuous dopaminergic stimulation reduces risk of motor complications in parkinsonian primates. *Exp Neurol* 2005; 192: 73-78.
18. Müller T., Erdmann C., Muhlack S. i wsp. Inhibition of catechol-O-methyltransferase contributes to more stable levodopa plasma levels. *Mov Disord* 2006; 21: 332-336.
19. Dingemanse J., Jorga K.M., Schmitt M. i wsp. Integrated pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel catechol-O-methyltransferase inhibitor tolcapone during first administration to humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 508-517.
20. Keränen T., Karlsson M., Korpela K. i wsp. Inhibition of soluble catechol-O-methyltransferase and single-dose pharmacokinetics after oral and intravenous administration of entacapone. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 151-157.
21. Jorga K., Fotteler B., Sedek G. i wsp. The effect of tolcapone on levodopa pharmacokinetics is independent of levodopa/carbidopa formulation. *J Neurol* 1998; 245: 223-230.
22. Nutt J.G., Woodward W.R., Beckner R.M. i wsp. Effect of peripheral catechol-O-methyltransferase inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. *Neurology* 1994; 44: 913-919.
23. Kurth M.C., Adler C.H., St. Hilaire M. i wsp. Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 1997; 48: 81-87.
24. Rajput A.H., Martin W., Saint-Hilaire M.-H. i wsp. Tolcapone improves motor function in parkinsonian patients with the 'wearing-off' phenomenon: A double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Neurology* 1997; 49: 1066-1071.
25. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. Parkinson Study Group. *Ann Neurol* 1997; 42: 747-755.
26. Rinne U.K., Larsen J.P., Siden A. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. *Neurology* 1998; 51: 1309-1314.
27. Olanow C.W., Stern M.B., Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology* 2009; 72 (21 supl. 4): S1-136.
28. Oertel W.H., Wolters E., Sampaio C. i wsp. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: the PELMOPET study. *Mov Disord* 2006; 21: 343-353.
29. Rascol O., Brooks D.J., Korczyn A.D. i wsp. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000; 342: 1484-1491.
30. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. Parkinson Study Group. *JAMA* 2000; 284: 1931-1938.
31. Holloway R.G., Shoulson I., Fahn S. i wsp.; Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 1044-1053.
32. Bracco F., Battaglia A., Chouza C. i wsp.; PKDS009 Study Group. The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double-blind, levodopa-controlled study. *CNS Drugs* 2004; 18: 733-746.
33. Constantinescu R. Romer M., McDermot M.P. i wsp. CALM-PD Investigators of the Parkinson Study Group. Impact of pramipeksole on the onset of levodopa-induced dyskinesias. *Mov Disord* 2007; 22: 1317-1319.
34. Tompson D.J., Vearer D. Steady-state pharmacokinetic properties of a 24-hour prolonged-release formulation of ropinirole: results of two randomized studies in patients with Parkinson's disease. *Clin Ther* 2007; 29: 2654-2666.
35. Stocchi F., Hersh B.P., Scott B.L. i wsp.; Ease-PD Monotherapy Study Investigators. Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2883-2895.
36. Pahwa R., Stacy M.A., Factor S.A. i wsp.; EASE-PD Adjunct Study Investigators. Ropinirole 24-hour prolonged release. Randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68: 1108-1115.
37. Weber J., Keating G.M. Ropinirole prolonged release in advanced Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2009; 23: 81-90.
38. Harder S., Baas H., Demisch L. i wsp. Dose response and concentration response relationship of apomorphine in patients with Parkinson's disease and end-of-dose akinesia. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 355-362.
39. Hofstee D.J., Neef C., van Laar T. i wsp. Pharmacokinetics of apomorphine in Parkinson's disease: plasma and cerebrospinal fluid levels in relation to motor responses. *Clin Neuropharmacol* 1994; 17: 45-52.
40. Menon R., Stacy M. Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 1941-1950.
41. Neef C., van Laar T. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of apomorphine in patients with Parkinson's disease. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 257-271.
42. Katzenschlager R., Hughes A., Evans A. i wsp. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord* 2005; 20: 151-157.
43. De Gaspari D., Siri C., Landi A. i wsp. Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 450-453.
44. García Ruiz P.J., Sesar Ignacio A., Ares Pensado B. i wsp. Efficacy of long-term continuous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord* 2008; 23: 1130-1136.
45. Colzi A., Turner K., Lees A.J. Continuous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 573-576.
46. Manson A.J., Turner K., Lees A.J. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. *Mov Disord* 2002; 17: 1235-1241.
47. Hofmann C., Penner U., Dorow R. i wsp. Lisuride, a dopamine receptor agonist with 5-HT2B receptor antagonist properties: absence of cardiac valvulopathy adverse drug reaction reports supports the concept of a crucial role for 5-HT2B receptor

agonism in cardiac valvular fibrosis. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 80-86.
48. Allain H., Destée A., Petit H. i wsp. Five-year follow-up of early lisuride and levodopa combination therapy versus levodopa monotherapy in de novo Parkinson's disease. The French Lisuride Study Group. *Eur Neurol* 2000; 44: 22-30.
49. Woitalla D., Müller T., Benz S. i wsp. Transdermal lisuride delivery in the treatment of Parkinson's disease. *J Neural Transm Supl* 2004; 68: 89-95.
50. Stocchi F., Ruggieri S., Vacca L. i wsp. Prospective randomized trial of lisuride infusion versus oral levodopa in patients with Parkinson's disease. *Brain* 2002; 125: 2058-2066.
51. Korczyn A.D., Reichmann H., Boroojerdi B. i wsp. Rotigotine transdermal system for perioperative administration. *J Neural Transm* 2007; 114: 219-221.
52. Güldenpfenning W.M., Poole K.H., Sommerville K.W. i wsp. Safety, tolerability, and efficacy of continuous transdermal dopaminergic stimulation with rotigotine patch in early-stage idiopathic Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 106-110.
53. Cawello W., Wolff H.M., Meuling W.J. i wsp. Transdermal administration of radiolabelled [14C]rotigotine by a patch formulation: a mass balance trial. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 851-857.
54. Cawello W., Braun M., Horstman R. i wsp. Pharmacokinetics, safety and tolerability of rotigotine after transdermal patch administration in Japanese and Caucasian healthy subjects. *Mov Disord* 2006; 21 (supl. 15): S547-S548.
55. Jankovic J., Watts R.L., Martin W. i wsp. Transdermal rotigotine: double-blind, placebo controlled trial in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 676-682.
56. LeWitt P.A., Lyons K.E., Pahwa R.; SP 650 Study Group. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology* 2007; 68: 1262-1267.
57. Metman L.V., Gillespie M., Farmer C. i wsp. Continuous transdermal dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24: 163-169.
58. Rektor I., Babic T., Boothmann B. i wsp. High doses of rotigotine transdermal patch: results of an open-label, dose-escalation trial in patients with advanced-stage, idiopathic Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 193-198.
59. Giladi N., Boroojerdi B., Korczyn A.D. i wsp.; SP513 investigators. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord* 2007; 22: 2398-2404.
60. Quinn N., Marsden C.D., Parkes J.D. Complicated response fluctuations in Parkinson's disease: response to intravenous infusion of levodopa. *Lancet* 1982; 2: 412-415.
61. Shoulson I., Glaubiger G.A., Chase T.N. On-off response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. *Neurology* 1975; 25: 1144-1148.
62. Nyholm D., Askmark H., Gomes-Trolin C. i wsp. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 156-163.
63. Stocchi F., Vacca L., Ruggieri S. i wsp. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study. *Arch Neurol* 2005; 62: 905-910.
64. Nyholm D., Nilsson Remahl A.I., Dizdar N i wsp. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 216-223.
65. Antonini A., Isaias I.U., Canesi M. i wsp. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Mov Disord* 2007; 22: 1145-1149.
66. Devos D.; French Duodopa Study Group. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 993-1000.
67. Nyholm D., Lawender T., Johansson A. i wsp. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin Neurophramacol* 2008; 31: 63-73.
68. Meiler B., Andrich J., Müller T. Rapid switch from oral antiparkinsonian combination drug therapy to duodenal levodopa infusion. *Mov Disord* 2008; 23: 145-146.