

Dojelitowa postać lewodopy w leczeniu zaawansowanej choroby Parkinsona

Jarosław Stawek^{1,2}, Andrzej Bogucki^{3,4}

¹Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Oddział Neurologii, Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha w Gdańsku

³Klinika Chorób Układu Pozapiramidowego, Wydział Fizjoterapii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁴Kliniczny Oddział Neurologii, III Szpital Miejski im. dr. K. Jonschera w Łodzi

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2010; 44, 4: 396–403

Streszczenie

Leczenie zaawansowanej postaci choroby Parkinsona, w której występują wahania w stanie ruchowym (fluktuacje) i ruchy mimowolne (dyskinezy), za pomocą konwencjonalnej terapii doustnej jest bardzo trudne lub niekiedy niemożliwe. Dla tych chorych w ostatnich latach opracowano kilka metod postępowania: podskórne wlewy apomorfiny, zabiegi głębokiej stymulacji mózgu oraz dojelitowe wlewy lewodopy (Duodopa) podawanej bezpośrednio do jelita poprzez zewnętrzny zgłębnik założony poprzez powłoki skórne brzucha. Metoda ta jest bardzo skuteczna w redukcji czasu *off* i zmniejszaniu liczby dyskinez. Stosunkowo najczęściej powikłań wynika z awarii systemu zgłębnika, co jest jednak stale udoskonalane, podobnie jak wielkość i ciężar pompy. System Duodopa może być zastosowany u wielu chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia neurochirurgicznego, a jego skuteczność jest porównywalna lub nawet większa niż innych metod leczenia. W artykule przedstawiono teoretyczne przesłanki do stosowania tej metody leczenia, wskazania do implantacji systemu Duodopa, objawy niepożądane oraz porównanie z innymi metodami leczenia zaawansowanego okresu choroby Parkinsona.

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, Duodopa, fluktuacje, dyskinezy.

Wprowadzenie

Leczenie choroby Parkinsona (ChP) w jej późnym okresie stanowi ogromne wyzwanie dla lekarza. Po

Abstract

Medical treatment of advanced Parkinson disease complicated with fluctuations and dyskinesias remains difficult or in some patients totally ineffective. Recently, new methods were introduced to manage those problems: deep brain stimulation, subcutaneous apomorphine infusion and the Duodopa system for intrajejunal continuous delivery of gel containing levodopa/carbidopa (through percutaneous gastrostomy). This last method was proven to be very effective in reducing the fluctuations of levodopa plasma levels and furthermore in reducing the off periods and dyskinesias. The Duodopa system is used in patients with contraindications to deep brain stimulation or apomorphine infusions. According to recently published studies, it may also be more effective in reducing motor complications than other methods. The authors present the current knowledge on the Duodopa system, its effectiveness (also in relationship to other methods, specially deep brain stimulation and apomorphine) and possible complications (mostly due to gastric tube failures) along with the indications and contraindications.

Key words: Parkinson disease, Duodopa system, fluctuations, dyskinesias.

3–5 latach trwania choroby ze względnie stabilną odpowiedzią na leczenie dopaminergiczne, u ok. połowy chorych zaczynają pojawiać się fluktuacje ruchowe i dyskinezy (z tego u ok. 20% uciążliwe). Natomiast po 10–12 latach

Adres do korespondencji: prof. dr hab. Jarosław Stawek, Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego, Gdański Uniwersytet Medyczny, Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha, Al. Jana Pawła II 50, 80-462 Gdańsk, e-mail: jaroslawek@gumed.edu.pl

Pracę otrzymano: 18.01.2010, przyjęto do druku: 5.05.2010

trwania choroby występują one niemal u wszystkich chorych leczonych lewodopą [1,2]. Zaburzenia ruchowe z czasem ulegają nasileniu (dochodzi także do nasilenia zaburzeń mowy, upadków, zaburzeń połykania), czas działania leków skraca się (coraz dłuższe przerwy między kolejnymi dawkami, brak działania pojedynczych dawek leku), pojawiają się nagłe zatrzymania (tzw. *freezing*) oraz nagłe pogorszenia sprawności (zespoły *on-off*). W czasie działania leku występują natomiast uciążliwe (w przypadku znacznego ich nasilenia) dyskinezy płaśawicze lub po ustąpieniu jego działania bolesne dyskinezy dystoniczne. W kolejnych latach, oprócz zaburzeń ruchowych pojawiają się zaburzenia autonomiczne (ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego, częste oddawanie moczu, zaparcia, nadpotliwość), zaburzenia nastroju (apatia, lęk, depresja), zaburzenia snu (sen przerywany, bezsenność, nykturia, zespół niespokojnych nóg), zaburzenia poznawcze (otępienie), zaburzenia psychotyczne (omamy, urojenia). W okresie tym leczenie chorego powinno uwzględniać wszystkie aspekty choroby, często z konieczną redukcją dawek leków dopaminergicznych i poprawą zaburzeń psychotycznych czy autonomicznych kosztem nasilenia zaburzeń ruchowych.

Za fluktuacje i dyskinezy odpowiedzialna jest głównie zaburzona farmakokinetyka i farmakodynamika lewodopy (wahania stężenia, krótki czas półtrwania leku). Dodawanie leków z grupy agonistów receptorów dopaminy, inhibitorów katecholo-tleno-metyltransferazy (COMT) (entakapon, tolkapon) czy monoaminooksydazy typu B (MAO-B), jak selegilina i rasagilina, często skutkuje nasileniem dyskinez, zaburzeń psychotycznych czy spadków ciśnienia. Najbezpieczniejszym lekiem wydaje się być lewodopa, aczkolwiek jej zaburzone wchłanianie jelitowe i tym samym pulsacyjna stymulacja receptorów dopaminowych jest prawdopodobnie głównym źródłem fluktuacji i dyskinez.

Postępowanie z chorym w zaawansowanym okresie ChP jest zatem trudne i opisano stosunkowo niewiele skutecznych metod leczenia. Oprócz klasycznej farmakoterapii z balansowaniem między dawkami i preparatami, tak aby nie nasilić zaburzeń psychicznych kosztem poprawy sprawności ruchowej, dostępne są trzy sposoby postępowania: podawanie w postaci wstrzyknięć podskórnych apomorfiny (doraźnych bądź w ciągłym wlewie), operacje stereotaktyczne ze wszczepianiem stymulatorów mózgowych (*deep brain stimulation* – DBS) oraz dojelitowe podawanie lewodopy (system Duodopa). Ta ostatnia metoda jest najnowszą historycznie opcją postępowania, której działanie opiera się na przesłankach teoretycznych, mówiących o konieczności ciągłej sty-

mulacji dopaminergicznej w celu redukcji dyskinez i fluktuacji ruchowych. Stała (nie pulsacyjna) stymulacja receptorów dopaminowych w prądkowiu w sytuacji zaniku większości komórek dopaminergicznych na tym etapie choroby wydaje się być skuteczna w leczeniu fluktuacji i dyskinez. Jednakże krótki czas półtrwania lewodopy oraz jej nieprzewidywalne przechodzenie z żołądka i tym samym wchłanianie w jelicie są odpowiedzialne za wahania jej stężenia w surowicy i pulsacyjny charakter stymulacji receptorów. Ciągły dojelitowy wlew leku pozwala na osiągnięcie stabilnego stężenia w surowicy i zmniejszenie fluktuacji oraz dyskinez. Badanie farmakokinetyczne porównujące krzywe stężeń lewodopy/karbidopy z Duodopą (postać dojelitowa) wykazało znacznie stabilniejsze stężenie leku w surowicy w przypadku tego ostatniego, co skutkowało również zmniejszeniem wahań w stanie ruchowym chorych [3].

Podawanie lewodopy w tej postaci pozwala także na wyeliminowanie innych leków z terapii, co może skutkować też poprawą w zakresie objawów pozaruchowych. Koncepcja ciągłej stymulacji dopaminergicznej wraz z omówieniem działania preparatu Duodopa i jego skutecznością w badaniach klinicznych została przedstawiona przez autorów w innym artykule w tym samym numerze czasopisma. W niniejszej pracy zostaną przedstawione techniczne aspekty działania i implantacji systemu Duodopa, wskazania do terapii tą metodą, komplikacje i powikłania oraz jej porównanie z leczeniem konwencjonalnym za pomocą dostępnych preparatów doustnych, za pomocą wlewów podskórnych apomorfiny i leczeniem chirurgicznym (DBS).

Implantacja i sposób działania systemu Duodopa

System Duodopa został opracowany przez Klinikę Neurologii we współpracy z Institute for Galenic Pharmaceuticals na Uniwersytecie Medycznym w Uppsali (Szwecja) w 1991 r. Pierwsza rejestracja leku (pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu) miała miejsce w Szwecji w 2004 r. Obecnie metoda ta jest zarejestrowana do leczenia chorych w ponad 30 krajach na świecie [4].

Przesłanki teoretyczne do jej stosowania to ograniczenie pulsacyjnego charakteru działania lewodopy (obserwowanego przy podawaniu doustnym), poprzez jej ciągły wlew bezpośrednio do miejsca, w którym jest ona wchłaniana (początkowy odcinek jelita cienkiego). Już w latach 70. ubiegłego stulecia próbowano ominąć przewód pokarmowy i podawać lewodopę w postaci dożylniej,

co przynosiło dobre efekty u chorych z fluktuacjami [5]. Osiągnięcie ciągłego wlewu dobowego wymagało jednak użycia kilku litrów płynu, co w codziennym leczeniu jest całkowicie niepraktyczne. W latach 90. natomiast osiągnięto dobre efekty przy podawaniu roztworu lewodopy bezpośrednio do jelita cienkiego [6]. Istniały jednak trudności techniczne w zmniejszeniu objętości płynu koniecznego do rozpuszczenia tak dużej dawki leku oraz problem zbyt dużych rozmiarów pompy. Zawieszenie lewodopy w żelu metylocelulozowym (20 mg/ml lewodopy i 5 mg/ml karbidopy) pozwala na uzyskanie dużych stężeń leku przy zachowaniu dobrej stabilności fizykochemicznej i stosunkowo niewielkiej objętości. Żel zamknięty jest w kasecie o pojemności 100 ml (2000 mg lewodopy), która może być przechowywana przez 15 tyg. w temperaturze 2–8°C. Kasety z żelem są podłączane do specjalnej pompy, której rozmiary i ciężar pozwalają na umieszczenie jej na pasku i swobodne przemieszczanie się (może być ukryta pod ubraniem). Dojelitowe podanie Duodopy wymaga wykonania przezskórnej endoskopowej gastrostomii (*percutaneous endoscopic gastrostomy* – PEG) z założeniem cewnika do jelita (nie żołądka, jak przy systemie zakładanym w celu odżywiania). Po umocowaniu w miejscu wyjścia przez powłoki skórne, dren jest podłączany do pompy (CAAD, Smiths Medical, Minneapolis MN, USA), która zawiera system elektroniczny umożliwiający indywidualne programowanie dawkowania leku [7]. Założenie systemu wymaga zatem hospitalizacji trwającej od kilku do kilkunastu dni.

Pierwszym etapem jest założenie cewnika nosowo-jelitowego w celu sprawdzenia skuteczności leczenia przed wykonaniem PEG. Po upewnieniu się, że lek działa (trwa to zwykle ok. tygodnia, ale niekiedy wystarczą 1–3 dni), wykonuje się PEG z założeniem cewnika dojelitowego na stałe przez powłoki jamy brzusznej. Skuteczną dawkę leku należy ustalić empirycznie (zajmuje to zazwyczaj kolejny tydzień), aczkolwiek można (dostępne są przeliczniki) zastosować odpowiednik dawki, którą chory stosował przed zabiegiem. Leczenie Duodopą ma charakter monoterapii, u większości chorych można zatem odstawić wszystkie inne leki stosowane w leczeniu zaburzeń ruchowych. Dawkowanie programuje się zazwyczaj na 16 godz., z bolusem (większą dawką) po przerwie nocnej. Nie ma danych mówiących o stabilności roztworu powyżej tego okresu. W przypadku zaburzeń ruchowych dokuczliwych w ciągu nocy możliwe jest kontynuowanie leczenia w tym okresie, ale zwykle mniejszymi dawkami leku. Dzienna dawka lewodopy mieści się zazwyczaj w przedziale 20–



Ryc. 1. Sposób implantacji cewnika systemu Duodopa w przewodzie pokarmowym

Fig. 1. The way the catheter of the Duodopa system is placed in the gastrointestinal tract

200 mg/godz. W ciągu dnia w razie potrzeby można zwiększyć dawkę na żądanie (wykonuje się to, przyciskając odpowiedni klawisz pompy) [4,8,9]. Sposób implantacji cewnika systemu Duodopa przedstawiono na ryc. 1.

Wskazania i zasady kwalifikacji do leczenia systemem Duodopa

Wskazania rejestracyjne leku mówią, że jest to „metoda leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona reagującej na lewodopę u pacjentów, u których występują ciężkie fluktuacje motoryczne oraz hiperkinetyza i dyskineza, w przypadku gdy dostępne połączenia leków stosowanych w chorobie Parkinsona nie przynoszą zadowalających wyników”.

Nie istnieją formalne kryteria do leczenia systemem Duodopa będące stanowiskiem międzynarodowych grup ekspertów. W ostatnim czasie pojawiły się jednak próby stworzenia takich zaleceń lub wskazań w krajach, gdzie lek jest dotąd najczęściej stosowany. Kryteria duńsko-szwedzkie mówią, że leczenie to należy rozważyć w sytuacjach: 1) kiedy dotychczasowe leczenie doustne nie poprawia długotrwałych i częstych okresów *off* oraz uciążliwych dyskinez; 2) kiedy istnieją przeciwwskazania lub brak poprawy po leczeniu operacyjnym (DBS) lub po podskórnym wlewie apomorfiny; 3) u osób starszych (nie ma tu limitu wieku, jak w przypadku DBS – 70 lat); 4) w razie nasilonych zaburzeń snu.

Warunki sprzyjające dobrej reakcji na Duodopę to: dobra odpowiedź na lewodopę (nawet jeżeli jest krótkotrwała), dobra opieka rodziny lub opiekunów (szcze-

gólnie przy współistnieniu zaburzeń poznawczych), dobra opieka ze strony zespołu lekarsko-pielęgniarskiego. Przeciwwskazania są w zasadzie takie same jak dla lewodopy: jaskra, ciężka niewydolność nerek, wątroby, serca, niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu, ciężkie zaburzenia rytmu serca, guz chromochłonny nadnercza, nadczynność tarczycy, zespół Cushinga. Dodatkowo przeciwwskazaniem mogą być choroby przewodu pokarmowego, uniemożliwiające założenie stomii [10].

Poprzez analogię do zabiegów DBS konieczna jest staranna selekcja chorych. Według autorów niniejszego opracowania, w warunkach polskich, podobnie jak w przypadku DBS pacjenci powinni być kwalifikowani do założenia systemu Duodopa w ośrodkach wyspecjalizowanych w leczeniu ChP. Najważniejszym momentem kwalifikacji jest obiektywne stwierdzenie obecności powikłań ruchowych (konieczna w tym celu hospitalizacja) oraz tzw. optymalizacja leczenia (optymalne dawki lewodopy doustnej, terapia kombinowana z inhibitorem COMT czy MAO-B, agonistą receptorów dopaminy). Dodatkowo, w przypadku Duodopy ośrodek powinien oprócz wyspecjalizowanego w leczeniu zaburzeń ruchowych oddziału neurologii dysponować doświadczonym zespołem gastroenterologiczno-chirurgicznym. Wskazaniem do leczenia Duodopą jest zaawansowana postać ChP (stadium III–V wg Hoehn–Yahra), zatem podstawowym warunkiem skuteczności jest prawidłowe rozpoznanie i wcześniejsza dobra odpowiedź na lewodopę. Podobnie jak w przypadku zabiegów DBS minimalny czas trwania choroby powinien wynosić 5 lat [w tym okresie widoczne są zwykle inne objawy charakterystyczne dla parkinsonizmów atypowych, np. dla zaniku wieloukładowego (MSA)], zdaniem autorów powinien to być jednak okres dłuższy, ponieważ optymalizacja leczenia nie jest możliwa w ciągu kilku czy kilkunastu tygodni i wymaga często stopniowego włączania nowych leków, dochodzenia do dawek optymalnych lub źle tolerowanych, kombinacji różnych leków. Ponadto, tak szybki postęp choroby, który powoduje znaczną niesprawność w ciągu 5 lat, zawsze budzi wątpliwości co do rozpoznania (czy nie jest to parkinsonowska postać zaniku wieloukładowego czy też postępującego porażenia ponadjądrowego). Nieco inaczej niż w przypadku zabiegów DBS (zwykle zaleca się wykonywać je przed 70. rokiem życia) nie ma tu ścisłych zaleceń dotyczących górnej granicy wieku (w badaniach klinicznych włączano chorych do 79. roku życia). Podobnie jednak jak w przypadku DBS konieczne jest względnie dobre funkcjonowanie poznawcze

i emocjonalne, bez nasilonych zaburzeń psychotycznych, umożliwiające utrzymanie i ochronę systemu przed uszkodzeniem (dren, pompa), w niektórych jednak badaniach włączano chorych również z zaburzeniami psychotycznymi w wywiadzie. Dojelitowa lewodopa nie powodowała nawrotu objawów psychotycznych ani nie generowała nowych objawów, zmniejszała napady lęku związanego najpewniej z okresami pogorszenia sprawności ruchowej w ciągu dnia [9]. W innym wielośrodkowym retrospektywnym badaniu przeprowadzonym we Francji tylko 2 na 91 chorych włączonych do leczenia Duodopą rozwinęły objawy psychotyczne. Do badania tego włączono jednak aż 65% chorych z omamami wzrokowymi, 42% miało epizody majaczenia, 32% prezentowało objawy tzw. dużej depresji, a 50% miało wynik MMSE < 24 punktów. Nie obserwowano w tych grupach żadnych istotnych powikłań bądź nasilenia zaburzeń [11]. Trzeba pamiętać, że pojawienie się objawów psychotycznych może być efektem pogorszenia funkcji poznawczych, ale prawie z reguły jest stymulowane przez leki, szczególnie antycholinergiczne (trihexyfenidyl, biperyden) lub z komponentą antycholinergiczną (amantadyna), ale także przez leki dopaminergiczne (w pierwszej kolejności przez selegilinę oraz agonistów receptorów dopaminy). Podczas kwalifikacji chorego z zaburzeniami psychotycznymi do leczenia Duodopą należy odstawić inne leki w wyżej wymienionej kolejności. Zaburzenia psychotyczne w wywiadzie nie są zatem bezwzględnie przeciwwskazaniem do założenia systemu Duodopa, podobnie jak depresja czy lekkie lub umiarkowane otępienie [7,11]. Należy jednak zawsze ocenić, czy poziom współpracy chorego i rodziny po założeniu systemu będzie zadowalający.

Przebyte wcześniejsze zabiegów neurochirurgicznych (palidotomia, talamotomia) nie jest przeciwwskazaniem do stosowania Duodopy. Podstawowe zasady kierowania chorych do implantacji systemu Duodopa przedstawiono w tab. 1. Wobec braku dostępnych kryteriów będących wynikiem ustaleń grup ekspertów autorzy dokonali próby stworzenia kryteriów na podstawie dotychczasowych doniesień z przeprowadzonych badań klinicznych oraz własnego doświadczenia w kwalifikacji chorych do DBS [12,13].

Powikłania i działania niepożądane

Profil działań niepożądanych związanych z lekiem jest podobny do leczenia doustną postacią lewodopy (najczęściej nudności, wymioty). U części chorych mogą pojawić się zaburzenia psychotyczne, ale, jak pokazują

Tabela 1. Zalecenia dla optymalnej selekcji chorych do implantacji systemu Duodopa**Table 1.** Recommendations for optimal patient selection for treatment with the Duodopa system

prawidłowe rozpoznanie choroby Parkinsona
czas trwania choroby powyżej 6 lat
zaawansowana choroba Parkinsona z takimi powikłaniami ruchowymi, jak fluktuacje (<i>wearing off, on-off, freezing</i>) z dyskinezami (ruchy płasawicze, dystoniczne) lub bez nich
dobra odpowiedź na lewodopę
nieskuteczna optymalizacja leczenia farmakologicznego (konwencjonalnego)
względnie dobre funkcjonowanie poznawcze i emocjonalne, zapewniające współpracę (lekkie otępienie i lekka/umiarkowana depresja nie stanowią przeciwwskazań)
zaburzenia psychiatryczne poddające się kontroli farmakologicznej nie są przeciwwskazaniem
dobra opieka domowa i wsparcie ze strony innych osób oraz zespołu medycznego

badania kliniczne, jest to relatywnie rzadkie powikłanie. W metaanalizie badań wykonanych do 2004 r. nie stwierdzano halucynacji, w niewielkim badaniu włoskim ($n = 9$) w obserwacji 12-miesięcznej halucynacje były powodem wyłączenia z badania 1 chorej, natomiast w badaniu na dużej grupie chorych ($n = 91$) przeprowadzonym we Francji powikłanie to wystąpiło jedynie u 2% chorych [7,11,14]. W badaniu z bardzo długim czasem obserwacji (od 1991 do 2002 r., średni czas obserwacji: 3,7 roku) w grupie 65 chorych nie obserwowano nasilenia zaburzeń psychiatrycznych po pierwszym roku leczenia. Co więcej, liczba osób z omamami zmniejszyła się w ciągu roku z 16,9% do 10,3%, podobnie jak chorych z depresją (z 16,9% do 5,2%), lękiem (z 30,8% do 20,7%) i pobudzeniem (z 4,6% do 3,4%). Natomiast częściej obserwowano epizody splątania (z 6,2% do 13,8%) i nadmiernego uspokojenia (z 7,7% do 8,6%) [15]. W zakresie zaburzeń ruchowych w większości objawów obserwuje się poprawę, natomiast w metaanalizie przeprowadzonej w pracy Nyholma i Aquiloniusa jedynie u 2 chorych zanotowano nasilenie dyskinez płasawiczych szczytu dawki [7].

Najwięcej powikłań występuje w zakresie cewnika dojelitowego. We wczesnych pracach najczęściej dochodziło do wysunięcia się cewnika z jelita i przemieszczenia do żołądka. Obecnie wprowadzono nowy model cewnika, zabezpieczający przed cofaniem się jego końcówki do żołądka. Inną przyczyną niedrożności może być zagięcie się cewnika lub zatkanie (wystarczy

przepłukać wodą). W chwili pojawienia się objawów pogorszenia stanu chorego (fluktuacje) należy wykonać badanie rentgenowskie w celu ustalenia położenia cewnika i dokonać jego ewentualnej repozycji.

Częstość tych powikłań w cytowanym już wieloosrodkowym badaniu przeprowadzonym we Francji była dość znaczna. U 18% chorych wystąpiły powikłania związane z gastrostomią (zapalenie otrzewnej u 4,3%, przemijające miejscowe zakażenie u 9,8%, trwałe zakażenie u 2,2%), natomiast aż u 62,6% wystąpiły problemy z systemem pompy i drenu dojelitowego: uszkodzenie pompy (5,5%), rozłączenie drenu w części wewnętrznej i wyciek leku (19,8%), usunięcie lub przesunięcie cewnika związane z zaburzeniami ruchowymi lub otępieniem (17,5%), zatkanie cewnika (16,5%), odłączenie części wewnętrznej drenu z migracją do jelita cienkiego (20,8%). Powikłania techniczne były stosunkowo łatwe do naprawienia i tylko 6 z 91 osób zostało wyłączonych z badania z tego powodu. Jedna osoba zrezygnowała z powodu ciężaru samej pompy. W czasie badania doszło do 7 zgonów u najcięższej chorych (leżących); zgony nie były związane z leczeniem [11]. W innym badaniu przeprowadzonym we Włoszech ($n = 9$) techniczne powikłania obserwowano w ciągu roku u 3 chorych [14].

Problemy związane z cewnikiem są najczęstsze (ale naprawialne) i występują średnio 1–2 razy u każdego chorego w ciągu roku. Miejscowe zakażenie z przerostem tkanki ziarnicznej wokół stomii wymaga jedynie miejscowego stosowania środków dezynfekujących, rzadko antybiotykoterapii [16].

Porównanie systemu Duodopa z innymi metodami leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona

Politerapia doustna

Nieskuteczność doustnej politerapii jest jedną z głównych przyczyn kierowania chorego do terapii Duodopą, przeprowadzono jednak badanie kliniczne, którego celem było bezpośrednie porównanie obu sposobów postępowania. Do badania włączono 24 chorych z fluktuacjami i dyskinezami, w stadium III zaawansowania ChP wg Hoehn-Yahra. W sposób losowy przydzielono po 12 osób do 2 grup chorych: jednej leczonej systemem Duodopa oraz drugiej, w której dokonano optymalizacji leczenia farmakologicznego. Optymalizacja leczenia farmakologicznego polegała na stosowaniu

oprócz lewodopy innych leków: inhibitorów COMT (entakapon, tolkapon), agonistów receptorów dopaminy (bromokryptyna, kabergolina, pramipeksol, ropinirol), inhibitorów MAO-B (selegilina) oraz amantadyny. U 4 chorych stosowano apomorfina w doraźnych wstrzyknięciach, a u kolejnych 4 pacjentów lek ten był podawany w podskórnym wlewie ciągłym. Po 3 tyg. zamieniono sposoby leczenia w obu grupach (*cross-over*). Oceny dokonywano na podstawie zapisów wideo (cevník donosowy w grupie leczonej konwencjonalnie zakładano jedynie na czas zapisu wideo) przez badaczy nieświadomych przydziału do grup. Wyniki badania wykazały statystycznie znaczącą większą skuteczność dojelitowej formy terapii nad terapią doustną zarówno w zakresie skal ruchowych (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* – UPDRS), jak i skal jakości życia (PDQ39 i 15D QoL). Odsetek objawów niepożądanych był taki sam w obu grupach chorych. Jeden chory leczony wlewem dojelitowym został wyłączony z badania z powodu bezsenności i splątania. W okresie otwartym po zakończeniu badania 67% chorych wybrało dojelitowe podawanie lewodopy jako skuteczniejszą metodę leczenia [17]. Należy tu także wspomnieć, że podawanie dojelitowe leku nie eliminuje problemu wpływu diety na skuteczność leczenia. Nadal aminokwasy pochodzące z bogatobiałkowych pokarmów konkurują we wchłanianiu z lewodopą, podobnie jak przy leczeniu preparatami doustnymi.

Podskórny wlew apomorfiny

Apomorfina jest lekiem z grupy agonistów receptorów dopaminy, podawanym w postaci doraźnych wstrzyknięć (*pen*) lub w ciągłym wlewie podskórnym, regulowanym za pomocą zewnętrznej pompy. Nie ma w zasadzie (poza jednym niżej cytowanym) badań porównujących bezpośrednio obie te metody leczenia. Obie wydają się być (porównanie pośrednie) jednakowo skuteczne w zwalczaniu powikłań ruchowych późnego okresu ChP. W przypadku apomorfiny mamy jednak zaskakująco mało badań z grupą kontrolną spełniających wymogi poziomu I wg medycyny opartej na wiarygodnych dowodach (*evidence-based medicine* – EBM). Jednym z nowszych badań spełniających (mimo stosunkowo małej liczebności badanej grupy) te zasady jest praca Dewey i wsp., w której oceniano skuteczność apomorfiny w grupie chorych z fluktuacjami (przynajmniej 2 godz. w stanie *off* w ciągu dnia). Apomorfina podawana we wstrzyknięciach w średniej dawce 5,4 mg. Jej skuteczność była znacząco większa niż placebo.

W części ruchowej (cz. III) skali UPDRS poprawa wyniosła 62% (39,7 w porównaniu z 15,8 pkt po wstrzyknięciu), nie zanotowano istotnej zmiany po podaniu placebo. W fazie otwartej uzyskano nawet 95-procentową redukcję czasu *off* w porównaniu z 23-procentową w grupie placebo [18].

Porównując skuteczność Duodopy w zakresie skracania okresów niesprawności (*off*), w badaniu Antonini i wsp. po 12 miesiącach leczenia osiągnięto 9,5-krotne skrócenie czasu *off* (z 284 do 30 min) oraz niemal 4-krotne skrócenie czasu występowania dyskinez (ze 156 do 40 min) po 6 miesiącach leczenia [14]. Jedyne badanie bezpośrednio porównujące obie strategie leczenia to badanie otwarte na małej grupie 4 chorych (wyodrębnionej z cytowanego wcześniej badania porównującego Duodopę z kombinacją innych leków). Chorzy ci leczeni byli wlewami podskórnymi apomorfiny. Schemat badania i oceny był taki sam jak w badaniu Nyholma i wsp. z 2005 r. [17]. W ocenach zapisów wideo wykazano większą skuteczność w grupie leczonej Duodopą. W tej ostatniej zanotowano także poprawę jakości życia [19]. Przewaga apomorfiny nad systemem Duodopa polega na zastosowaniu mniejszej w rozmiarach pompy, możliwości odstąpienia od leczenia w dowolnym momencie (wlew ma charakter podskórny, należy codziennie zmieniać miejsce wkłucia) oraz ograniczonej inwazyjności (tylko wlew podskórny). Poważnym powikłaniem i ograniczeniem leczenia apomorfina jest jednak występowanie bolesnych owrzodzeń w miejscach wkłuc u blisko 30% leczonych. Apomorfina jest także agonistą receptorów dopaminy z całym profilem działań niepożądanych charakterystycznych dla tej grupy leków, tzn. sennością, splątaniem, zaburzeniami psychotycznymi, ortostatycznymi spadkami ciśnienia tętniczego i hiperseksualizmem. W pierwszym okresie leczenia istotnym powikłaniem są nudności i wymioty, wymagające podawania przez kilka tygodni domperidonu. Apomorfina jest niedostępna w Polsce. Kilka lat temu z powodu braku jej stosowania firma Britannia wyrejestrowała lek. Można go sprowadzać w systemie importu docelowego.

Głęboka stymulacja mózgu (DBS)

Zabiegi stereotaktyczne, polegające na stymulacji elektrycznej jąder niskowzgórzowych (DBS STN) są dziś najczęściej wykonywaną procedurą u osób z zaawansowaną i powikłaną ChP. Zabiegi te można jednak wykonywać jedynie w ściśle wyselekcjonowanej grupie chorych. Kryteria kwalifikacji do tego typu leczenia

zalecają włączanie chorych przed 70. rokiem życia, chorujących co najmniej 5 lat, z niebudzącym wątpliwości rozpoznaniem ChP, dobrą reakcją na lewodopę, brakiem nasilonej depresji, brakiem otępienia i zaburzeń psychotycznych, bez nasilonych zmian mózgowych w badaniu za pomocą rezonansu magnetycznego, leczonych optymalnie za pomocą leków doustnych bądź apomorfiny [13,20]. Jak widać wielu chorych niespełniających tych warunków zostaje pozbawionych dostępu do tej metody leczenia. Dla nich skuteczną alternatywą może być implantacja systemu Duodopa. Do badań klinicznych z Duodopą włączani byli właśnie chorzy, którzy nie uzyskali kwalifikacji do leczenia DBS. W badaniu Davos i wsp. 87% chorych włączonych nie kwalifikowało się do zabiegu DBS STN z powodu: psychozy (42%), dużej depresji (32%), nasilonych zaburzeń poznawczych (50%), wieku powyżej 70 lat (80%), zaburzeń morfologicznych, takich jak ciężka kamptokormia czy zniekształcenie kręgosłupa, przeciwwskazań chirurgicznych (9,5%). Blisko 10% chorych nie wyrażało także zgody na leczenie neurochirurgiczne. Wszystkie te zaburzenia nie stanowiły w praktyce istotnego problemu przy prowadzeniu terapii Duodopą [11].

Potencjalny zakres działań niepożądanych w przypadku DBS wydaje się być poważniejszy niż w przypadku Duodopy. Wprawdzie rzadko, ale mogą się pojawić krwiaki śródmózgowe czy zakażenia układu nerwowego. W przypadku nieprecyzyjnej lokalizacji elektrody może dochodzić do objawów niepożądanych wynikających ze stymulacji struktur sąsiednich (zaburzenia czuciowe, widzenia). Niekiedy dochodzi do apraksji otwierania powiek oraz nasilenia depresji po zabiegu.

Wydaje się zatem, że leczenie za pomocą Duodopy może potencjalnie dotyczyć większej grupy chorych z zaawansowaną ChP niż leczenie DBS. W opublikowanym niedawno badaniu do leczenia DBS wstępnie kwalifikowało się 30,9% chorych z zaburzeniami ruchowymi o charakterze fluktuacji i dyskinez. Po starannej selekcji uznano jednakże, że ten rodzaj terapii można zastosować jedynie u 1,6–4,5% chorych [21]. Leczenie neurochirurgiczne powinno być stosowane w grupie chorych młodszych, sprawniejszych, prowadzących aktywniejszy tryb życia. Regulacja stymulacji w systemie DBS odbywa się telemetrycznie za pomocą własnego regulatora pacjenta (w wyznaczonym przez lekarza zakresie) lub lekarza podczas okresowych kontroli. W przypadku Duodopy konieczna jest codzienna wymiana pojemnika z lekiem, który musi być przechowywany w lodówce, a czas ważności jest stosunkowo krótki. To wszystko może stwarzać logistyczne trudności

np. w podróżowaniu [22]. Wprawdzie system DBS jest zamknięty (podskórnie umieszczone stymulatory i elektrody), co daje większy komfort życia codziennego, to jednak na podstawie dotychczasowych badań wydaje się, że niewygodę otwartego systemu Duodopa jest rekompensowana jego dużą skutecznością. Nie ma dotąd badań bezpośrednio porównujących obie metody leczenia.

Podsumowanie

Wprowadzenie metody leczenia za pomocą dojelitowych wlewów lewodopy stanowi kolejny istotny krok w leczeniu późnej fazy ChP. Chociaż metoda jest nowa i wymaga kolejnych starannie przeprowadzonych badań z grupami kontrolnymi i badań długofalowych, to już dziś można ocenić, że jest wartościowa i w znaczący sposób (porównywalny z innymi metodami lub lepszy) poprawia sprawność ruchową chorych w najtrudniejszym do leczenia okresie choroby. Jej działanie opiera się na koncepcji stałej stymulacji dopaminergicznej (lub stałego dostarczania leku), koniecznej do utrzymania przez jak najdłuższy czas, aby nie dochodziło do rozwoju fluktuacji i dyskinez. Koncepcja ta jest podstawą opracowania i wprowadzenia w ostatnim czasie na rynek leków o przedłużonym działaniu (pramipeksol SR, ropinirol ModuTab, rotygotyna w plastrze, lizuryd we wlewie). Z niejasnych powodów stosowanie preparatów lewodopy o przedłużonym uwalnianiu (Sinemet CR, Madopar HBS) okazało się nieskuteczne w profilaktyce fluktuacji i dyskinez [23]. Podobnie wzmocnienie działania lewodopy poprzez dodanie do niej entakaponu (preparat Stalevo) w niedawno opublikowanym badaniu wypadło niepomyślnie. Ta złożona forma leku w porównaniu ze standardową postacią nie spowodowała opóźnień pojawienia się fluktuacji i dyskinez [24]. Lewodopa, jako ciągle najsilniejszy lek dopaminergiczny, podawana we wlewie ciągłym wydaje się być obiecującą metodą leczenia. Wybór metody (apomorfina, DBS STN, Duodopa) powinien być dokonywany indywidualnie przez lekarza i pacjenta oraz uwzględniać oprócz wymienionych powyżej kryteriów medycznych również preferencje chorego (wielu chorych boi się interwencji w zakresie mózgu). Stosunkowo duża liczba działań niepożądanych zmniejsza się ostatnio wskutek wprowadzenia nowego rodzaju zgłębników, które nie cofają się do żołądka. Stale też trwają prace nad zmniejszeniem rozmiarów i ciężaru pompy. Zarówno zabiegi DBS, jak i system Duodopa są zarejestrowane w Polsce.

O ile zabiegi DBS od ok. roku znajdują się w tzw. koszyku świadczeń refundowanych, to niestety dostęp do leczenia apomorfina czy systemem Duodopa jest ciągle ograniczony. Największy koszt z tych trzech metod przypisany jest właśnie Duodopie, a najmniejszy – zabiegom neurochirurgicznym. Jak widać z powyższego opracowania, nie są to jednak metody stosowane zamiennie i obie powinny być zdaniem autorów dostępne dla grupy starannie wyselekcjonowanych przez wyspecjalizowane ośrodki chorych. Można mieć nadzieję, że szersze stosowanie tej metody leczenia obniży z czasem koszty.

Oświadczenie

Andrzej Bogucki otrzymywał honoraria za wykłady od firm: GlaxoSmithKline, UCB, Roche, MSD i Solvay.
Jarosław Sławek zgłasza brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Rinne U.K. Problems associated with long-term levodopa treatment of Parkinson's Disease. *Acta Neurol Scand Suppl* 1983; 95: 19-26.
- Markhan C.H., Diamond S.G. Long term follow up of early dopa treatment in Parkinson's Disease. *Ann Neurol* 1986; 19: 365-372.
- 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.
- Jost W., Baas H., Csoti I. i wsp. The treatment of advanced Parkinson's Disease. *UNI-MED Science*, Bremen 2008, ss. 60-62.
- 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.
- Kurth M.C., Tétrud J.W., Tanner C.M. i wsp. Double-blind, placebo controlled cross-over study of duodenal infusion of levodopa/carbidopa in Parkinson's disease patients with 'on-off' fluctuations. *Neurology* 1993; 43: 1698-1703.
- Nyholm D., Aquilonius S.M. Levodopa infusion therapy in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27: 245-256.
- Nyholm D., Jansson R., Willows T. i wsp. Long-term 24-hour duodenal infusion of levodopa: outcome and dose requirements. *Neurology* 2005; 65: 1506-1507.
- Eggert K., Schrader C., Hahn M. i wsp. Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson's disease: practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31: 151-166.
- Danish and Swedish Movement Disorders Societies. Duodopa Scandinavian Consensus; dostępne na: www.swemodis.se.
- Devos D.; French DUODOPA Study Group. Patient's profile, indications, efficacy and safety of levodopa duodenal infusion in advanced Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2009; 24: 993-1000.
- Sławek J. Zabiegi stereotaktyczne w chorobie Parkinsona – zasady kwalifikacji chorych w świetle dotychczasowych badań. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 37: 215-227.
- Friedman A., Harat M., Opala G. i wsp. Konsensus w zakresie wskazań do leczenia operacyjnego choroby Parkinsona. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 37 (supl. 5): 11-17.
- 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.
- Nyholm D., Lewander T., Johansson A. i wsp. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson's disease: long-term exposure. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31: 63-73.
- Odin P., Rüssmann A., Aquilonius S.-M. Pump-driven continuous duodenal administration of levodopa. A new therapy for patients with advanced Parkinson's disease. *Psychopharmakotherapie* 2005; 12: 1-5.
- 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.
- Dewey R.B. Jr, Hutton J.T., LeWitt P.A. i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol* 2001; 58: 1385-1392.
- Nyholm D., Constantinescu R., Holmberg B. i wsp. Comparison of apomorphine and levodopa infusions in four patients with Parkinson's disease with symptom fluctuations. *Acta Neurol Scand* 2009; 119: 345-348.
- Defer G.L., Widner H., Marić R.M. i wsp. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999; 14: 572-584.
- Morgante L., Morgante F., Moro E. i wsp. How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus. Results of a questionnaire. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 528-531.
- Volkman J. Deep brain stimulation or duodenal levodopa/carbidopa infusion. Choosing the right therapy for individual patients. *CNS Spectr* 2008; 13 (supl. 7): 8-10.
- Block G., Liss C., Reines S. i wsp. Comparison of immediate-release and controlled release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. A multicenter 5-year study. The CR First Study Group. *Eur Neurol* 1997; 37: 23-27.
- Hauser S.A., Panisset M., Abruzzesse G. i wsp. Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 541-550.