

Lewodopa w leczeniu choroby Parkinsona – wczoraj i dziś

Levodopa in the treatment of Parkinson disease – yesterday and today

Jarosław Sławek^{1,2}

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

²Oddział Neurologii i Oddział Udarowy Szpitala Specjalistycznego św. Wojciecha w Gdańsku

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2012; 46, 1: 63-75

DOI: 10.5114/ninp.2012.27450

Streszczenie

Lewodopa od blisko 40 lat ma uznane miejsce w leczeniu choroby Parkinsona. Jest to ciągle tzw. złoty standard w terapii tego schorzenia. Leczenie lewodopą jest stosunkowo łatwe w okresie wstępnym choroby, ale badania ostatnich lat wskazują, że moment jego rozpoczęcia i wybór sposobu leczenia decydują o przebiegu choroby w kolejnych latach. W okresie późnym leczenie lewodopą sprawia szereg problemów związanych z jej farmakokinetyką, postępującym zanikiem neuronów dopaminergicznych i zmianami w reaktywności receptorów. Niniejszy artykuł ma na celu przybliżenie współczesnych poglądów na temat leczenia choroby Parkinsona, którego osiłą jest nadal lewodopa.

Słowa kluczowe: lewodopa, choroba Parkinsona, terapia.

Wprowadzenie

Lewodopa (LD) jest obecna na rynku farmaceutycznym od blisko 40 lat. Pod względem siły działania oraz mechanizmu, który najbardziej spośród wszystkich dostępnych leków podobny jest do mechanizmów fizjologicznych, pozostaje ona tzw. złotym standardem w leczeniu choroby Parkinsona (ChP). Niemniej jednak wieloletnie doświadczenia oraz wprowadzenie innych terapii farmakologicznych i chirurgicznych posta-

Abstract

Levodopa has an established position in the treatment of Parkinson's disease for the last 40 years. It is still called a gold standard therapy. The treatment is relatively easy in the first uncomplicated stage of Parkinson's disease, but the results of many studies performed in recent years showed that the time of treatment initiation and the mode of initial treatment may influence the course of disease in following years. At the late stages the levodopa treatment is a challenge due to the changes in reactivity to single doses as a result of changes in its pharmacokinetics, reactivity of dopamine receptors and progressive loss of dopaminergic neurons. This review paper aims to show the recent views on treatment of Parkinson's disease with levodopa still being a core of this therapy.

Key words: levodopa, Parkinson disease, therapy.

wiły przed nami nowe pytania, z których do dziś na wiele nie znaleziono ostatecznych odpowiedzi. O ile obecnie nikt już poważnie nie podchodzi do problemu toksyczności tego leku (wywołanego badaniami eksperymentalnymi w erze wprowadzania nowych agonistów receptorów dopaminy na rynek farmaceutyczny), co nigdy nie znalazło potwierdzenia w badaniach *in vivo*, o tyle pytania, kiedy wprowadzać leczenie, jak leczyć optymalnie, aby opóźnić występowanie fluktuacji i dyskinez, jak leczyć te powikłania oraz jaka jest przyszłość tej terapii

Adres do korespondencji: dr hab. Jarosław Sławek, Oddział Neurologii i Oddział Udarowy, Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha, al. Jana Pawła II 50, 80-462 Gdańsk, e-mail: jaroslawek@gumed.edu.pl

Pracę otrzymano: 28.12.2011; przyjęto do druku: 23.02.2012

pozostają nadal przedmiotem ożywionych dyskusji w piśmiennictwie i podczas konferencji.

Niniejszy artykuł w perspektywie historycznej przedstawia najważniejsze problemy kliniczne związane z terapią LD (na tle innych terapii), których poznanie może poprawić skuteczność leczenia ChP.

Mechanizm działania lewodopy

Lewodopa to skrót od nazwy chemicznej L-3,4-dihydroksyfenyloalaniny. Jej postać, która uległa dekarboksylacji, 3,4-dihydroksyfenyloetyloamina (znana także jako 3-hydroksytyramina), to właśnie dopamina, której deficyt jest głównym zaburzeniem leżącym u podłoża patologii ChP. Lewodopa jest zatem nie tylko pośrednim ogniwem szlaku metabolicznego syntezy dopaminy z L-tyrozyny [1], lecz także prekursorem dopaminy w zakończeniach presynaptycznych, co jest istotne dla zrozumienia mechanizmów powstawania fluktuacji i dyskinez – charakterystycznych cech obrazu klinicznego w późnym okresie ChP. Ta część układu nigrostriatalnego (presynaptyczna) w odróżnieniu od części receptorowej w prążkowiu (postsynaptycznej) ulega postępującemu procesowi neurodegeneracji. Skutkuje to tym, że neurony dopaminergiczne – mające swoje źródło w istocie czarnej – nie są w stanie buforować (czyli gromadzić i wydzielać w odpowiednich ilościach w zależności od pory dnia i potrzeb, tzn. tonicznie i fazowo) nadmiaru dopaminy powstającej z LD. Funkcje te w późniejszym okresie przejmują prawdopodobnie neurony niedopaminergiczne (serotoninerdyczne), w których LD jest przetwarzana do dopaminy i niejako uwalniana na bieżąco, co skutkuje krótszym czasem działania leku, związanym z krótkim okresem półtrwania LD (*wearing off*) oraz nadmiernym pobudzaniem receptorów postsynaptycznych i tym samym dyskinezami płasawicznymi szczytu dawki. Dopamina jest rozkładana w zakończeniach presynaptycznych przez dwa enzymy: monoaminoksydazę B (MAO-B) oraz katecholo-tleno-metylotransferazę (COMT). Ulega ona także transportowi wstecznemu (*re-uptake*) ze szczeliny synaptycznej, co oszczędza i moduluje jej uwalnianie. Lewodopa po podaniu doustnym wchłania się w jelicie cienkim na drodze aktywnego transportu [szlak wielkocząsteczkowych aminokwasów obojętnych (*large neutral amino acid* – LNAA)] razem z innymi aminokwasami. Jest to newralgiczny punkt, w którym może dojść do wahań w jej absorpcji związanych z konkurencyjnym wchłanianiem fenyloalaniny, leucyny i waliny, pochodzących z białka pokarmowego. Również spowolnienie perystaltyki i opóźnienie przechodzenia LD

z żołądka do jelita cienkiego może osłabiać i/lub opóźniać jej przyswajalność [2]. Pierwsze doświadczenia z podawaniem LD były naznaczone niepewnością, czy ten teoretyczny koncept w postaci kluczowego dla patogenezы ChP niedoboru dopaminy w prążkowiu, z możliwością kompensacji za pomocą egzogennie podawanego leku, znajdzie swoje zastosowanie kliniczne. Otóż, aby uzyskać pożądany efekt kliniczny, należało podawać kilka gramów LD, co w oczywisty sposób wywoływało obserwowane także dziś ostre działania niepożądane, jak nudności, wymioty czy niedociśnienie ortostatyczne. Były one związane z obwodową konwersją LD do dopaminy i jej działaniem na pole najdalsze niechronione barierą krew–mózg. Dopiero wprowadzenie inhibitorów obwodowej dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych do stosowania łącznie z LD (w Stanach Zjednoczonych – karbidopa, w Europie – benserazyd) spowodowało zmniejszenie tej konwersji, w efekcie większego stopnia przechodzenia LD do mózgu (dopamina nie przechodzi przez barierę krew–mózg) i tym samym zmniejszenie dawek leku [3]. Zastosowanie inhibitorów dekarboksylazy zwiększa przyswajalność LD w postaci preparatów standardowych. Postacie o tzw. przedłużonym uwalnianiu, zawierające także inhibitor, z uwagi na odmienną budowę (Madopar HBS i Sinemet CR) mają jednak inną farmakokinetykę: ich przyswajalność to jedynie 45–63% zawartej w nich LD, podczas gdy dla preparatów standardowych wynosi ona 80–98%. Stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) w przypadku preparatów standardowych obserwuje się po 0,5–1 godz., podczas gdy w przypadku postaci o przedłużonym działaniu (HBS, CR) po 1,5–2,5 godz. Okres półtrwania wynosi odpowiednio 1,5–2 godz. oraz 5–6 godz. Metabolity powstałe z rozpadu dopaminy na drodze enzymatycznej w wyniku działania COMT i MAO-B są wydalane z moczem. Lewodopa nie łączy się z białkami krwi, co ma istotne znaczenie dla jej interakcji, np. z antykoagulantami [4].

Preparaty lewodopy dostępne w terapii

W Polsce w terapii ChP dostępne są preparaty LD z benserazydem: Madopar, preparat standardowy 62,5 mg (50/12,5) w kapsułkach, 125 mg (100/25) w kapsułkach, 250 mg (200/50) w kapsułkach i tabletkach, postać dyspersyjna (62,5 mg oraz 125 mg) i postać o przedłużonym uwalnianiu (HBS, 125 mg, 100/25), oraz preparaty LD z karbidopą: Nakom 125 mg (100/25) w tabletkach podzielných, 250 mg (250/25) w tabletkach podzielných oraz postać tabletkowa (po-

dzielna) o przedłużonym uwalnianiu – Sinemet CR 250 mg (200/50). Przeliczając dawki na czystą LD, trzeba zatem pamiętać o różnej jej zawartości w poszczególnych preparatach (np. Nakom 250 i Madopar 250 zawierają jej odpowiednio 250 mg i 200 mg). Szczególną postacią LD zarejestrowaną także w Polsce jest preparat Stalevo, zawierający w jednej tabletkce LD (50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg i 200 mg), karbidopę (12,5 mg, 18,75 mg, 25 mg, 31 mg, 25 mg, 37,5 mg i 50 mg) i 200 mg entakaponu (inhibitor COMT).

Inne postacie LD dostępne na świecie to:

- 1) Parcopa – postać rozpuszczalna w ustach, wchłaniająca się jednak tak jak inne postacie w jelicie, przygotowana z myślą o chorych z dysfagią,
- 2) Vadova – postać zawierająca w jednej tabletkce preparat standardowy i o przedłużonym uwalnianiu,
- 3) ester metylowy lewodopy, tj. Melevodopa – prolek o szybszej absorpcji i wchłanianiu oraz bardziej przewidywalnej farmakokinetyce (patrz dalej),
- 4) LD w żelu (Duodopa) – podawana w postaci pompy i wlewu dojelitowego, opcja terapeutyczna opracowana z myślą o chorych w zaawansowanej fazie choroby, z fluktuacjami i dyskinezami; stabilne stężenia LD w surowicy uzyskane przez podanie tą drogą w istotny sposób zmniejszają również powikłania ruchowe (patrz dalej).

Skuteczność leczenia lewodopą w badaniach klinicznych w perspektywie historycznej

Skuteczność leczenia preparatami LD została potwierdzona w badaniach klinicznych i została poddana analizie według zasad *evidence-based medicine* (EBM). Stało się to jednak dopiero niedawno. Pierwszym, ale miłym krokiem były wczesne próby klinicznego zastosowania LD przez Birkmayera i Hornykiewicza w 1961 r. w małej ($n = 20$) grupie chorych. Po dożylnym podaniu leku uzyskali oni znaczne zmniejszenie hipokinezji po 2–3 godz., utrzymujące się nawet do 24 godz. [5]. Jednakże dopiero od publikacji Cotziasa w 1967 r. uznano, że doustne podanie leku może być także skuteczne. Badacz ten leczył 16 chorych racemiczną mieszaniną D- i L-dopy (3–16 g/dobę), uzyskując znaczną poprawę stanu ruchowego, ale u 4 pacjentów wystąpiła granulocytopenia. Okazało się, że skuteczniejsza i pozbawiona tego działania niepożądanego jest sama L-dopa (stosowane wówczas dawki to 8 g/dobę) [6,7]. W 1969 r. w laboratoriach firmy Roche zastosowano benserazyd, a w 1974 r. w Stanach Zjednoczonych karbidopę, co pozwoliło istot-

nie zmniejszyć dawki podawanej doustnie LD, a tym samym działania niepożądane. Idea ta powstała już w 1961 r., a jej twórcą był Pletscher, który opracował cząsteczkę Ro-4-4602 (benserazyd), która miała być lekiem przeciw nadciśnieniu, w mechanizmie hamowania tworzenia się endogennych katecholamin.

W latach 60. przeprowadzono wiele prób klinicznych z LD, ale miały one charakter otwarty. Pierwsze badanie z grupą kontrolną przeprowadził Barbeau, podając 800 mg LD z 150–200 mg benserazydu i znakomitą poprawą u 75% chorych, co więcej, z dramatyczną redukcją objawów niepożądanych w stosunku do czystej LD, która w dawce 4,3 g była wyraźnie mniej skuteczna. Oficjalnie Madopar i Sinemet zostały wprowadzone na rynek w 1975 r. [8,9].

Natomiast pierwsze badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo opublikowali w 1969 r. Yahr i wsp. Wykazało ono skuteczność LD nie tylko w zakresie akinezji, lecz także drżenia i sztywności. Już wtedy zauważono, że po dużych dawkach leku (dozwolona dawka maksymalna w tamtym badaniu to aż 8 g) lub dłuższej ekspozycji (6 miesięcy) wystąpiły działania niepożądane w postaci ruchów mimowolnych o charakterze płasawicznym, które zmniejszały się po redukcji dawki [10]. Pewne zdziwienie może budzić fakt, że LD przez wiele kolejnych lat nie była badana i dopiero wprowadzenie innych leków (głównie z grupy agonistów dopaminy) spowodowało pojawienie się nowych badań, już wg reguł EBM. Dotyczyły one w większości wczesnego okresu choroby. W badaniu oznaczonym akronimem CALM-PD porównywano LD w dawce $3 \times 100/25$ mg z pramipeksolem w dawce $3 \times 0,5$ mg. Wprawdzie liczba powikłań w postaci zespołów *wearing off* i dyskinez była mniejsza w grupie pramipeksolu, to jednak skuteczność LD po 48 miesiącach była wyraźnie większa [punktacja w *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) część III: pogorszenie $1,3 \pm 13,3$ w grupie pramipeksolu, poprawa $3,4 \pm 12,3$ w grupie LD, $p = 0,001$] [11]. W podobnym długofalowym badaniu porównano ropinirol w dawce stopniowo zwiększanej zależnie od potrzeb (do maksymalnej 3×8 mg) z LD stosowaną do dawki nie większej niż 3×400 mg. Redukcja dyskinez była dwukrotnie większa w grupie ropinirolu (20% vs 45%). Wśród tych, którzy ukończyli pięcioletnią obserwację (w monoterapii), podobnie jak w poprzednim badaniu, obserwowano jednak istotną różnicę w skuteczności na korzyść LD (UPDRS część III: $0,8 \pm 10,1$ vs $4,8 \pm 8,3$). Podobne wyniki w innym badaniu z ropinirolem (REAL-PET) potwierdziły objawową przewagę

LD, przy większym nasileniu dyskinez i fluktuacji [12,13]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu porównawczym z pergolidem (PELMOPET: pergolid 0,75–5,0 mg/dobę w porównaniu z LD 150–1200 mg/dobę) [14].

Wszystkie te badania pokazały, że monoterapia za pomocą agonisty receptorów dopaminy nie może być prowadzona dłużej niż kilka lat i większość chorych prędzej czy później wymaga dodania LD.

Jednym z najczęściej cytowanych badań jest jednakże badanie o akronimie ELLDOPA. W badaniu tym u chorych ze świeżo rozpoznaną ChP porównano w obserwacji 40-tygodniowej 3 dawki LD: 150 mg, 300 mg i 600 mg (z karbidopą). Uzyskano w nim wyraźne potwierdzenie skuteczności terapii LD, a efekt zależał od dawki [15]. Badanie było odpowiedzią na toczącą się od końca lat 90. ubiegłego wieku dyskusję na temat toksyczności dopaminy. W wyniku egzogenego podawania LD miałyby ona pobudzać procesy jej metabolizmu z udziałem MAO-B, w wyniku czego powstają duże ilości wolnych rodników [16]. Były to w większości badania *in vitro* z podawaniem do hodowli komórek dużych dawek LD. Jak dowiedziano później, małe dawki LD wykazują nawet działanie protekcyjne poprzez stymulację powstawania glutationu i białek antyapoptotycznych, takich jak Bcl-2 [17].

Nie potwierdzono też toksyczności LD w modelach *in vivo* mimo obserwacji powstawania dużej ilości wolnych rodników, prawdopodobnie dlatego, że model *in vitro* pozbawiony jest naturalnych mechanizmów obronnych przed wolnymi rodnikami. Badanie ELLDOPA, w którym zastosowano tzw. *wash out* (na 2 tygodnie po zakończeniu badania odstawiono wszystkim leczonym lek i placebo), pokazało, że chorzy leczeni od początku LD nie osiągnęli poziomu pogorszenia objawów stwierdzonego w grupie placebo. Upatrywano w tym nawet neuroprotekcyjnego działania LD. Może był to zbyt daleko idący wniosek, jako że chorzy we wczesnej fazie choroby mają zdolności buforowania nadmiaru LD i prawdopodobnie dochodzi u nich do podtrzymania przez wczesne leczenie naturalnych mechanizmów kompensacji niedoboru dopaminy w prążkowie.

Długofalowe badania potwierdziły, że dla przebiegu choroby i tempa jej progresji oraz przeżywalności nie ma znaczenia, czy rozpoczyna się leczenie od LD czy od agonisty receptorów dopaminy, działając bezpośrednio na receptory dopaminowe postsynaptyczne (nie stymulują powstawania wolnych rodników) [18]. Mowa jest tu oczywiście o przeżywalności, ale nie o jakości życia związanej z fluktuacjami czy dyskinezami.

Wszystkie te prace stały się podstawą kwalifikacji LD według zasad EBM do grupy terapii skutecznych w leczeniu objawowym, z akceptowalnym profilem działań niepożądanych, bez szczególnych zaleceń co do monitorowania terapii. Rekomendacja dotyczy zarówno preparatów standardowych, jak i tych o przedłużonym uwalnianiu. Natomiast w zakresie innych parametrów, takich jak profilaktyka występowania fluktuacji i dyskinez, LD jest nieskuteczna. Co do spowalniania przebiegu choroby i leczenia powikłań ruchowych późnego okresu dane z badań klinicznych są niewystarczające do wyciągnięcia jakichkolwiek wniosków [19]. Dotyczy to także postaci LD o przedłużonym uwalnianiu. Leki te mają wprawdzie dłuższy okres półtrwania niż preparaty standardowe, ale nie wystarczają, aby zapewnić tzw. ciągłą stymulację receptorów dopaminy.

Koncepcja ciągłej stymulacji znajduje potwierdzenie w wielu badaniach klinicznych: ciągły wlew dożylny czy dojelitowy LD, doustne podawanie agonistów o długim działaniu, takich jak ropinirol Modutab czy pramipeksol ER, jak również kabergoliny (raz na dobę), apomorfiny czy lizurydu podskórnie we wlewie wpływają na ustąpienie bądź zmniejszenie fluktuacji i dyskinez [3]. Podobne nadzieje wiązano z preparatami LD o przedłużonym uwalnianiu (HBS, CR), ale niestety rozwiły je badania przeprowadzone kilkanaście lat temu – nie wykazano skuteczności Sinemetu CR w odsuwaniu w czasie fluktuacji i dyskinez w porównaniu z preparatem standardowym, chociaż u chorych leczonych tym preparatem obserwowano nieco wolniejszy postęp choroby. Wadą metodologiczną tego badania było podawanie leku tylko dwa razy na dobę [20].

W badaniu opublikowanym w 2009 r. (STRIDE-PD study), w którym zastosowano preparat Stalevo (połączenie LD, karbidopy i entakaponu, co jeszcze wydłuża czas działania LD) w 4 dawkach co 3,5 godz., również nie wykazano przewagi tej terapii nad standardową w odsuwaniu w czasie fluktuacji i dyskinez [21].

Lewodopa w terapii wczesnego okresu choroby Parkinsona: koncepcja podtrzymywania mechanizmów kompensacji oraz zasady bezpiecznej terapii

Rozpoczynanie terapii ChP od LD jest przedmiotem kontrowersji. Są zwolennicy leczenia od początku za pomocą LD (większa skuteczność) oraz zwolennicy opóźniania jej włączania do czasu, kiedy stanie się to niezbędne z punktu widzenia niesprawności chorego bądź

rozpoczynania terapii od innych leków. Problem dotyczy w zasadzie dwóch aspektów: 1) czy włączać leki, kiedy objawy są już widoczne, ale nie mają dużego nasilenia, 2) po włączeniu leczenia – czy stosować tak długo, jak to możliwe, w monoterapii agonistę receptorów dopaminy lub inhibitory MAO-B (selegilina, rasagilina) czy od razu włączać LD w skutecznej dawce?

Ostatnio toczy się dyskusja, czy rzeczywiście jedynie uciążliwość objawów ma być czynnikiem warunkującym rozpoczęcie terapii objawowej. Według koncepcji Schapira i Obeso wczesne leczenie, już przy pierwszych zauważalnych objawach choroby, ma istotne znaczenie spowalniające proces pogarszania się sprawności ruchowej chorych [22]. Koncepcja ta opiera się na przesłankach teoretycznych tzw. podtrzymania naturalnych mechanizmów kompensacji. Mechanizmy te są uruchamiane już w okresie przedklinicznym ChP, kiedy to postępujący ubytek neuronów dopaminergicznych rozpoczyna się nawet 10 lat przed pojawieniem się pierwszych objawów ruchowych [23].

W okresie poprzedzającym wystąpienie drżenia, sztywności i bradykinezy ubytek neuronów sięga 60%, a mimo to chory ciągle nie ma objawów. Postulowane naturalne mechanizmy kompensacji fizjologicznej to: zwiększenie liczby zakończeń dopaminergicznych w prądkowiu [24], presynaptycznie – zmniejszenie wychwytu zwrotnego dopaminy (obniżenie funkcji DAT) [25], postsynaptycznie – zwiększenie gęstości i czułości receptorów D2 [26], a także wzrost czynnika neurotroficznego pochodzenia glejowego (*glial-derived neurotrophic factor* – GDNF) w prądkowiu [27].

Nowe badania wskazują także na zmiany genowe wywołane podawaniem LD (jednorazowe podanie wpływa na funkcje 55 genów, a leczenie długotrwałe na 137 genów) oraz na mechanizmy uczenia się (*motor learning*) związane z układem kary i nagrody (dopamina działa także w układzie limbicznym). Wskazuje to na trwałe przemiany, jakie zachodzą pod wpływem leczenia, które najpewniej są odpowiedzialne za długi efekt terapeutyczny, nieustępujący nawet po przerwaniu leczenia na kilka tygodni [28]. Podobne efekty obserwuje się u chorych we wczesnej fazie choroby, kiedy to chorzy eksperymentują i odstawiają leki na jeden lub więcej dni, nie odczuwając przy tym pogorszenia sprawności.

Mimo że koncepcja wczesnego leczenia jest teoretyczna, to według autora tego artykułu bardzo przekonująca. Naturalne mechanizmy kompensacji działają w okresie wczesnoobjawowym i terapia lekiem, który naśladuje fizjologiczne warunki w synapsie dopaminergicznej (jak np. LD), może te mechanizmy podtrzymać.

Jeżeli jesteśmy bardziej przekonani do leczenia tylko objawowego, to również trzeba pamiętać, że nawet niewielka dysfunkcja ręki, szczególnie dominującej, w zawodach wymagających precyzji ruchowej może być powodem znacznej niesprawności. Drżenie może być natomiast objawem stygmatyzującym (zwykle nie pogarsza funkcji ręki w pierwszych latach choroby), co dla niektórych chorych jest wystarczającym powodem włączenia leczenia. Podobnie ból, który aż u 25% osób wyprzedza objawy ruchowe lub pojawia się wcześniej (szczególnie ból barku, obraz tzw. *frozen shoulder*), wymaga starannego badania, szczególnie jeśli słabo odpowiada na leki przeciwbólowe, a chory zdradza subtelne zaburzenia ruchowe, jak hipomimia, okresowe drżenie czy brak balansowania kończyny górnej podczas chodzenia. U takiego chorego warto przeprowadzić próbę leczenia LD. Niestety wielu takich chorych kierowanych jest na badanie kręgosłupa szyjnego za pomocą rezonansu magnetycznego, a w konsekwencji – do leczenia operacyjnego dyskopatii szyjnej.

Rozpoczynając leczenie, należy wziąć pod uwagę, że chory (szczególnie w wieku średnim) ma przed sobą wiele lat życia z ChP i początkowa terapia będzie miała wpływ na dalszy przebieg schorzenia. Dlatego też celem leczenia powinno być zapewnienie choremu jak najlepszej jakości życia, ale korzyści z leczenia powinny być postrzegane w długiej perspektywie, a nie tylko doraźnie.

W praktyce lekarz staje najczęściej przed dylematem: agonista receptorów dopaminy czy LD? Każda opcja ma swoje wady i zalety, stąd konieczność rozważenia płynących z nich zysków i możliwego ryzyka. Tak jak na każdym innym etapie ChP, podejście terapeutyczne we wczesnym okresie musi być wysoce zindywidualizowane. Do czynników mających największy wpływ na wybór leku należą: wiek chorego, charakter i nasilenie objawów (w tym ich wpływ na aktywność zawodową), obecność zaburzeń funkcji poznawczych i chorób towarzyszących.

U starszych osób częściej występują zaburzenia funkcji poznawczych, są oni także narażeni na szybszy rozwój tych zaburzeń oraz objawów psychotycznych, co przemawia na korzyść wyboru LD (większe ryzyko zaburzeń psychotycznych po agonistach, zaburzenia poznawcze stanowią dla nich istotny czynnik ryzyka). U chorych z niskim ciśnieniem tętniczym (hipotonią) lekiem bezpieczniejszym (mniej obniżającym ciśnienie) będzie także LD. W praktyce w wielu algorytmach zaleca się rozpoczynanie zawsze od LD u chorych powyżej 70. roku życia (krótszy oczekiwany okres przeżycia, leczenie od razu możliwie najskuteczniejsze, mniejsze ryzyko rozwoju fluktuacji i dyskinez) [3].

U pacjentów młodszych, aktywnych zawodowo wybór jest bardzo trudny – z jednej strony korzystne może być zaproponowanie terapii jak najbardziej skutecznej objawowo, a więc LD (taka jest niekiedy decyzja chorego, który chce być jak najbardziej aktywny w pracy, bez względu na możliwe powikłania), z drugiej strony – terapii mogącej odsunąć w czasie pojawienie się fluktuacji i dyskinez [29].

Większość ekspertów w tej grupie zaleca raczej stosowanie agonistów dopaminy w monoterapii, dzisiaj także tych o długim czasie działania (jak pramipeksol ER, ropinirol Modutab czy rotygotyna). Niemniej jednak należy pamiętać, że agoniści wywołują więcej działań niepożądanych w postaci senności, większego ryzyka wystąpienia halucynacji, hipotonii oraz obrzęków. Napały senności mogą być niebezpieczne dla kierowców. Ta grupa leków częściej wiąże się również z wystąpieniem objawów zespołu utraty kontroli impulsów (patologiczne zakupy, hazard, hiperseksualność). Zjawisko to według ostatnich badań może dotyczyć nawet 13,6–17,1% leczonych [30]. W przypadku LD częściej może natomiast dochodzić do zespołu dysregulacji dopaminowej, polegającego na zwiększaniu dawek leku nieuzasadnioną potrzebą poprawy sprawności ruchowej. W doświadczeniu autora jeden z chorych przyjmował, niewątpliwie w celu euforyzacji (wpływ LD na układ kary–nagrody w układzie limbicznym), 5 g/dobę. Bez pogorszenia sprawności, ale ze znaczną redukcją bardzo nasilonych dyskinez płasawicznych udało się stopniowo (!) zmniejszyć tę dawkę do 2 g/dobę.

W rozwoju powikłań ruchowych podczas leczenia LD nie tylko czas terapii, lecz także – jak pokazało badanie ELLDOPA – jej dawka decyduje o wcześniejszym pojawieniu się dyskinez płasawicznych [15]. U części chorych można zatem zalecić terapię mieszaną: małymi dawkami LD i większymi agonisty, co jest częstą praktyką autora tego opracowania w grupie osób o wcześniejszym początku choroby.

Dawkę LD zwiększamy stopniowo (zawsze też stopniowo redukujemy w razie potrzeby), aby uniknąć objawów niepożądanych. Stopniowe zwiększanie pozwala również na optymalizację leczenia. Tak zwana optymalizacja leczenia stanowi kolejny problem w terapii dopaminergicznej i konieczność odpowiedzi na pytanie – co to jest skuteczna dawka leku? Większość ekspertów stoi na stanowisku, że jest to dawka, która powoduje poprawę rzędu 25–30% w ruchowej części (III) skali UPDRS [30]. Odpowiedź na LD jest jednak indywidualna, niektórzy chorzy we wczesnym okresie wymagają dawek nawet ok. 1000 mg/dobę. Dla uznania, że

chory nie odpowiada na leczenie, konieczne jest zatem osiągnięcie dawki 1200 mg/dobę i prowadzenie terapii przez kilka miesięcy [3]. Jeżeli nie obserwuje się poprawy, trzeba wziąć pod uwagę, że chory może mieć jakąś postać atypowego parkinsonizmu, gdzie reakcja na LD jest zdecydowanie słabsza. Zatem tzw. test lewodopowy (*LD challenge*), polegający na jednokrotnym podaniu 250–500 mg LD, może być mylący i brak poprawy nie powinien być powodem zaniechania próbnego okresu terapii i zwiększania dawek. Dobra odpowiedź na jednorazowe podanie leku jest jednak czynnikiem prognostycznie pomyślnym, ze swoistością rozpoznania ChP wynoszącą 85% i czułością 70% [31].

Około 25–30% chorych z zanikiem wieloukładowym również dobrze reaguje na LD we wczesnym okresie, ale dawki leku trzeba zwykle szybko zwiększać. Odpowiedź na LD (test odstawienia z oceną pogorszenia minimum 30% w III części UPDRS) jest także jednym z punktów kwalifikacji chorego do zabiegów głębokiej stymulacji mózgu oraz czynnikiem prognostycznym dobrej odpowiedzi po zabiegu [32].

W obserwacji autora chorzy kierowani do poradni parkinsonowskiej są niekiedy leczeni przez wiele lat tą samą, zwykle niewielką, dawką LD. W oczywisty sposób staje się to z czasem mało skuteczne. W miarę postępu choroby należy wyrównywać niedobór dopaminy poprzez zwiększanie dawki leku, proporcjonalnie do potrzeb pacjenta. Nawet w okresie wstępnym ta „proporcjonalność” powinna być uzgadniana z chorym, ponieważ lekarz nie powinien arbitralnie (w granicach oczywiście zasad bezpiecznej terapii) ustalać za chorego, jaka dawka jest najlepsza (czy wystarczy poprawa 30-procentowa, czy nie można uzyskać 60-procentowej?). Oczywiście problemem staje się perspektywa szybszego wystąpienia możliwych powikłań ruchowych, ale w praktyce widzimy często chorych „niedoleczonych”.

We wczesnym okresie największy problem podczas wprowadzania LD stanowią nudności i wymioty oraz niedociśnienie tętnicze. W tym czasie zaleca się podawanie leku po posiłkach (w okresie późniejszym jednakże, kiedy na te objawy rozwinię się tolerancja, lepiej podawać lek na czczo – godzinę przed posiłkiem lub 2 godz. po posiłku, aby uniknąć konkurencji z aminokwasami pokarmowymi). Dawka leku powinna być zwiększana stopniowo i podawana przynajmniej 3 razy na dobę (rozpoczynamy zwykle od dawki $3 \times 50/12,5$ mg). Stopień zwiększania dawki zależy od tolerancji i poprawy klinicznej (lepiej w odstępach 2–4-tygodniowych – zalecenie autora, ponieważ nie ma badań na ten temat). W razie wystąpienia nudności i wymiotów

można podać domperidon w dawce 10–20 mg 0,5 godz. przed podaniem LD (ma być w najbliższym czasie dostępny w Polsce). Lek ten nie nasila objawów zespołu parkinsonowskiego (nigdy nie podajemy metoklopramidu, który blokuje receptory dopaminy). Stosowana w takiej sytuacji jest także, u nas niedostępna, ale w Stanach Zjednoczonych tak, dodatkowa dawka karbidopy (25 mg) o nazwie Lodosyn.

Propozycje autorskiej modyfikacji algorytmów leczenia we wczesnym stadium ChP na podstawie wytycznych panelu ekspertów *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) [33] oraz zalecenia ekspertów amerykańskich [3] przedstawiono w tab. 1.

Na koniec należy zaznaczyć, że LD nie zmniejsza w równym stopniu wszystkich objawów zespołu parkinsonowskiego. U 30% chorych może nie redukować drżenia (co nie oznacza braku jej skuteczności!), nie poprawia zazwyczaj dyzartrii ani zaburzeń równowagi. W późnym okresie choroby nie wpływa także na większość przypadków tzw. napadów przymrozenia (*freezing*)

oraz zespołów przełączania (*on-off*), polegających na nagłym pogorszeniu stanu ruchowego, zwykle bez związku czasowego z przyjęciem LD.

Odstawienie leku musi być stopniowe, aby uniknąć groźnego dla życia powikłania, jakim jest zespół parkinsonizm–gorączka (podobny do złośliwego zespołu neuroleptycznego). W sytuacji przymusowego odstawienia (np. z powodu operacji) należy bacznie monitorować chorego; dobrą opcją zastępczą może być podawanie rotygotyny dostępnej w plastrze (system transdermalny) lub wlewów dożylnych amantadyny. Ten ostatni sposób jest stosowany niekiedy w celu zmniejszenia dyskinez płużawicznych poprzez odstawienie na kilka dni LD („wakacje” od lewodopy) z zabezpieczeniem chorego przed rozwojem zespołu parkinsonizm–gorączka właśnie wlewami dożylnymi amantadyny [34].

Szczególny problem w leczeniu ChP stanowią choroby, u których rozpoznano i leczono czerniaka. Ostatnie badania sugerują zwiększone ryzyko rozwoju tego nowotworu u chorych na ChP [35]. Ryzyko zachorowania

Tabela 1. Propozycja algorytmu postępowania we wczesnej fazie choroby Parkinsona

1A. Czynniki warunkujące podjęcie decyzji o rozpoczęciu leczenia oraz wybór leku
wiek (późny: leczenie bez uwzględniania czynnika przesunięcia w czasie rozwoju fluktuacji i dyskinez, młodszy: leki o mniejszym potencjale wyzwalania fluktuacji i dyskinez)
aktywność zawodowa (np. decyzja o leczeniu „silniejszym” niezależnie od ryzyka powikłań)
stygmatyzacja (drżenie)
nasilenie objawów na pierwszej wizycie (większe – preferuje leki silniejsze)
inne współistniejące choroby
inne zażywane leki (interakcje)
współistnienie zaburzeń nastroju (depresja)
rezerwa kognitywna (unikanie leków pogarszających funkcje poznawcze, np. cholinolityków)
koszty
1B. Koncepcje rozpoczynania leczenia:
Chorzy < 70. roku życia
leczenie neuromodulacyjne (neuroprotektoryjne)*: – selegilina, rasagilina – amantadyna
plus
leczenie objawowe: – agoniści receptorów dopaminy (ropinirol, pramipeksol, rotygotyna, pirybedyl) w monoterapii – agoniści receptorów dopaminy (ropinirol, pramipeksol, rotygotyna, pirybedyl) w terapii mieszanej z małymi dawkami lewodopy*
Chorzy > 70. roku życia
leczenie objawowe: – monoterapia lewodopą w stopniowo zwiększanej dawce, co najmniej w trzech dawkach podzielonych w ciągu dnia (np. od dawki 3 × 62,5 mg do dawki optymalnej)

* Strategia preferowana przez autora

na czerniaka jest w grupie chorych na ChP siedmiokrotnie większe niż w populacji ogólnej. Dowiodły tego badania na dużej grupie 2106 chorych na ChP, wśród których 84,8% przyjmowało LD [36]. Nie wiadomo, jak leczyć chorych z czerniakiem i ChP, bowiem także agoniści receptorów dopaminy nie są wolni od ryzyka wywołania tego powikłania.

Powikłania późnego okresu choroby Parkinsona a leczenie lewodopą

Jak pokazały wczesne badania Yahra i wsp. [10], a także badanie ELLDOPA [15], pojawienie się powikłań w postaci fluktuacji i dyskinezy płasawicznych zależy nie tylko od czasu leczenia LD, lecz także od jej dawki. W badaniu ELLDOPA chorzy przyjmujący odpowiednio 150 mg, 300 mg i 600 mg po 9 miesiącach

leczenia prezentowali objawy zespołu *wearing off* (świadczącego o fluktuacjach) odpowiednio w 16,3%, 18,2% i 29,7% przypadków. Dyskinezy pojawiły się natomiast odpowiednio u 3,3%, 2,3% i 16,5% badanych [15]. W większości dotychczasowych opracowań fluktuacje i dyskinezy pojawiały się u 40% chorych po 4–6 latach, a u 90% leczonych po 5–10 latach leczenia [37]. Obserwacje kliniczne wskazują na szybkie pojawienie się dyskinezy płasawicznych nawet po odsunięciu w czasie leczenia LD. Przemawia to bardziej za rolę zaburzonych procesów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych związanych ze stopniem nasilenia ubytku neuronów dopaminergicznych i zmianą reaktywności receptorów dopaminowych w prążkowie niż za rolę samej LD [3].

Najczęstsze powikłania ruchowe późnego okresu ChP przedstawiono w tab. 2. Mechanizmy odpowiedzialne za te powikłania są złożone i tylko częściowo wynikają z właściwości farmakologicznych samej LD (krótki okres półtrwania). Głównym powodem utraty „płynności” w uwalnianiu endogennej dopaminy (i utraty efektu ciągłej stymulacji) jest postępujący zanik neuronów dopaminergicznych, w których LD musi być przetworzona w dopaminę (tab. 3.) [38]. Degenerujące neurony dopaminergiczne zastępowane są przez neurony serotoninericzne, które nie mają zdolności buforowania nadmiaru dostarczanej LD. Te zmiany zachodzą nie tylko na poziomie farmakokinetycznym, farmakodynamicznym czy neurofizjologicznym, lecz są także związane z wymuszoną przez LD neuroplastycznością neuronów. Udowodniono to w przypadku neuronów

Tabela 2. Powikłania ruchowe późnego okresu choroby Parkinsona

Fluktuacje
opóźnienie działania leku (<i>delayed on</i>)
skrócenie działania leku (<i>wearing off</i>)
brak efektu (<i>dose failure</i>)
nagle pogorszenia (niezwiązane z lekiem: <i>on-off</i>)
Dyskinezy
płasawicze (szczytu dawki, dwufazowe)
dystoniczne (<i>early morning dystonia, off dystonia during day</i>)
Nagle zatrzymanie chodu (<i>freezing-on, freezing-off</i>)

Tabela 3. Mechanizmy odpowiedzialne za pojawienie się fluktuacji i dyskinezy [38]

Mechanizmy farmakokinetyczne
opóźnione opróżnianie żołądka (zwolnienie perystaltyki w przebiegu ChP)
stosowanie leków: spowalniających perystaltykę (np. cholinolityków), zobojętniających kwas żołądkowy (ranitydyna, inhibitory pompy protonowej), żelaza, jonów wapnia jednocześnie z lewodopą
konkurencja z aminokwasami pokarmowymi we wchłanianiu
zakażenie <i>Helicobacter pylori</i>
Mechanizmy farmakodynamiczne
w późnym okresie choroby brak dopaminy jest kompensowany wzrostem wrażliwości receptorów dopaminy
pulsacyjna stymulacja receptorów dopaminy (krótki czas działania lewodopy) powoduje ich nadmierne pobudzenie
leki wpływają na różne podtypy receptorów (leki stymulujące wybiórczo receptory D2 bez pobudzania D1 powodują mniej dyskinezy)
dysregulacja genów i białek w neuronach prążkowie (zmiana reaktywności)
Mechanizmy neurofizjologiczne
nadaktywność jądra niskowzgórzowego i gałki bladej (struktury „wyłączone” podczas zabiegów głębokiej stymulacji mózgu)

serotonergicznym, które pod wpływem LD tworzą dodatkowe połączenia (*sprouting*), co może być odpowiedzialne za dyskinezy [39].

Rolę w tym procesie mogą odgrywać także geny. Zmiany ekspresji stwierdzono dla preprodynorfiny, delta fos-b, delta c-fos i preproenkefaliny. Obserwowano je w dyskinezy modelach zwierzęcych i u chorych na ChP [40].

Fluktuacje mają wymiar nie tylko „ruchowy” (gorsza sprawność i ryzyko upadków), ostatnio zwraca się także uwagę na zaburzenia pozaruchowe (napady lęku i paniki, pogorszenie nastroju, pocenie się, ucisk w brzuchu i/lub klatce piersiowej) towarzyszące stanom *off*. Z tego powodu optymalizacja leczenia dopaminergicznego w okresie powikłań ma wielowymiarowe skutki. Należy jednak wspomnieć, że późny okres choroby w aspekcie leczenia dopaminergicznego, nazywany niekiedy (w odróżnieniu od okresu początkowego choroby – tzw. miesiąca miodowego) „rajem utraconym”, to nie tylko obecność fluktuacji i dyskinez, ale także szeregu pozaruchowych objawów ChP, których leczenie niekiedy staje się pierwszoplanowe, a na pewno stwarza problem wyboru: czy poprawa ruchowa czy np. przeciwdziałanie zaburzeniom poznawczym i psychotycznym kosztem sprawności ruchowej? Zaburzenia pozaruchowe okresu późnego ChP to objawy neuropsychiatryczne (depresja, lęk, apatia, zaburzenia poznawcze, psychotyczne, zespół dysregulacji dopaminergicznej i zespół zaburzeń kontroli impulsów), autonomiczne (niedociśnienie ortostacyjne, nokturia, zaburzenia erekcji, zaparcia, nadpotliwość), zaburzenia snu [zespół niespokojnych nóg, zespół zaburzeń zachowania w fazie REM (REM-sleep Behaviour Disorder – RBD) czy napady senności w ciągu dnia].

Zapowiedzią pojawienia się fluktuacji ruchowych jest zwykle dystonia wczesnoporanna, będąca wynikiem długiej przerwy nocnej w dostarczaniu LD. Polega ona na bolesnych skurczach zwykle w kończynie dolnej, po stronie, od której rozpoczęła się choroba. Później w ciągu dnia dochodzi do skracania się czasu działania leku (*wearing off*), opóźnionego jego działania (*delayed on*) po zażyciu lub nawet braku efektu podania (*dose failure*). W początkowym okresie fluktuacji leczenie poprzez dopasowanie dawek LD do potrzeb chorego pozwala na poprawę jego stanu (częstsze podawanie, niekiedy dołączanie preparatu HBS, CR na noc, dodanie inhibitora COMT czy MAO-B, podanie LD w formie rozpuszczalnej rano – tzw. *kick off*). Pojawienie się dyskinez świadczy o zawężaniu się okna terapeutycznego i optymalizacja leczenia staje się trudna. Może to wyma-

gać zmniejszenia dawek LD (jako najsilniejszy lek najsilniej też generuje dyskinezy), odstawienia inhibitora MAO-B (selegiliny i rasagiliny), inhibitora COMT (entakapon, tolkapon), zastąpienia częściowo LD agonistą dopaminy (najlepiej o długim działaniu, jak pramipeksol ER, ropinirol Modutab czy rotygotyna) bądź podawania LD w mniejszych dawkach, ale częściej (niestety ten sposób sprawdza się tylko na krótko). W okresie dyskinez obecnie nie zaleca się podawania preparatów LD o przedłużonym uwalnianiu (HBS, CR) z uwagi na ich nieprzewidywalną farmakokinetkę – mogą się gromadzić w żołądku i uwalniać w sposób skumulowany, nasilając dyskinezy. Niekiedy trzeba rozważyć dołączenie leku antydyskinetycznego (najsilniejszy to amantadyna). Należy jednak pamiętać, że u osób z małą rezerwą poznawczą może ona nasilać objawy poznawcze i stymulować zaburzenia psychotyczne. Opcją zalecaną przez panel ekspertów EFNS jest także zastosowanie klozapiny w małej dawce, ale i tu trzeba pamiętać, że wprowadzenie ma to również efekt przeciwpsychotyczny, grozi jednak wystąpieniem działań niepożądanych, jak agranulocytoza czy przy dłuższym stosowaniu – kardiotoksyczność [41]. Propozycję algorytmu postępowania w późnej fazie choroby na podstawie danych ekspertów amerykańskich [3] i europejskich [41] oraz własnych doświadczeń przedstawiono w tab. 4.

Nie wszyscy chorzy zgłaszają uciążliwość dyskinez, część z nich nie jest świadoma wykonywania ruchów mimowolnych, a są one jedynie „uciążliwe” dla opiekunów. Zatem warto zawsze o to zapytać samego chorego i nie leczyć objawu, który nie jest nasilony i nie stwarza problemu samemu choremu [42].

Czy leczenie dopaminergiczne wpływa na naturalny przebieg choroby Parkinsona?

Mimo że nie dowiedziono jednoznacznie neuroprotektoryjnego wpływu żadnego z leków stosowanych w ChP, to wydaje się, że w erze stosowania tych leków czas przeżycia chorych znacznie się wydłużył. W badaniach Hoehn i Yakra z 1967 r. średni czas do zgonu wynosił 9 lat, w 2010 r. w badaniu Forsaa i wsp. czas ten wyniósł 15,8 (2,2–36,6) roku [43,44]. Nawet biorąc pod uwagę ogólne wydłużenie czasu życia na przestrzeni 40 lat (lepsze warunki ekonomiczne i opieka medyczna) oraz brak wiedzy i kryteriów rozpoznawania atypowych parkinsonizmów w latach 60. ubiegłego wieku, ten okres wydaje się znacząco długi. Nie wiadomo, czy zależy to tylko od skuteczności leczenia objawowego

Tabela 4. Propozycja algorytmu postępowania w późnej fazie choroby Parkinsona

Fluktuacje
podawanie lewodopy na czczo z dużą ilością wody, dodatkiem witaminy C, na stojąco, unikanie pokarmów bogatobiałkowych w okresie przyjmowania leku
unikanie leków zwalniających perystaltykę (np. jednoczesnego podawania cholinolityków)
unikanie leków zobojętniających kwas żołądkowy, jonów żelaza i wapnia, które zmniejszają przyswajalność lewodopy
zwiększenie dawek lewodopy i/lub agonisty
dodanie lewodopy do agonisty lub agonisty do lewodopy
łączenie preparatu standardowego lewodopy z preparatem o powolnym uwalnianiu
podanie lewodopy w postaci rozpuszczalnej (w opóźnionym działaniu – <i>delayed on</i>)
dodanie inhibitora COMT (entakapon, tolkapon) do lewodopy
dodanie inhibitora MAO-B do lewodopy
Dystonia końca dawki i dystonia wczesnoporanna
wydłużenie czasu działania leków poprzez łączenie preparatów standardowych lewodopy z preparatami o przedłużonym uwalnianiu
dodanie agonisty receptorów dopaminy o przedłużonym uwalnianiu do lewodopy
dodanie lewodopy o przedłużonym uwalnianiu tuż przed snem
dodanie inhibitora COMT
Dyskinezy szczytu dawki
zmniejszenie pojedynczej dawki lewodopy i podawanie leku częściej
unikanie lewodopy o przedłużonym uwalnianiu oraz inhibitorów COMT
dodanie agonisty receptorów dopaminy (najlepiej o przedłużonym uwalnianiu) i zmniejszenie dawki lewodopy
dodanie amantadyny (zwykle w dawce 300 mg/dobę)
dodanie klozapiny (w dawce 6,25–75 mg/dobę)
Dyskinezy dwufazowe
zwiększenie dawki lewodopy (unikanie preparatów o przedłużonym uwalnianiu oraz inhibitorów COMT)
dodanie agonisty receptorów dopaminy (?)
Fluktuacje i dyskinezy – po wyczerpaniu innych możliwości leczenia
zabieg obustronnej głębokiej stymulacji jąder niskowzgórzowych (STN DBS)
podskórne wlewy apomorfiny
dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą w żelu (system Duodopa)
Napady przymrozenia w fazie <i>on</i> (<i>freezing</i>)
przejście przez „przeszkodę” (linie chodnika, progu itp., stosowanie lasek z rzeczywistą lub laserową poprzeczką, która umożliwia przejście przez nią i tym samym rozpoczęcie chodu)
rozpoczęcie chodu po odliczeniu (raz, dwa...)
rozpoczęcie chodu na sygnał pod rękę z partnerem
leczenie przeciwlękowe

COMT – katecholo-*l*-lono-metylotransferaza, MAO-B – monoaminooksydaza typu B

(w żadnej chorobie neurodegeneracyjnej nie obserwuje się takiej skuteczności) czy też od wpływu stosowanych leków na plastyczność neuronalną (mechanizmy kom-

pensacji). Pewnym potwierdzeniem klinicznym tych obserwacji jest praca Rajputa, która była w 2001 r. odpowiedzią na postulaty toksyczności LD. W referencyj-

nym ośrodkiem kanadyjskim (Saskatoon) przeprowadzono analizę 934 chorych leczonych w ciągu 22 lat. Stwierdzono wyraźny związek między dłuższym przeżyciem a wczesnym rozpoczęciem leczenia LD (przed osiągnięciem stadium 2,5 w skali Hoehn-Yahra). Istotnym czynnikiem determinującym dłuższe przeżycie był także brak otępienia. Co więcej, u 3 chorych leczonych długotrwale LD ostatecznie rozpoznano drżenie samoistne. Chorzy ci otrzymali skumulowaną dawkę LD odpowiednio 24 kg, 22 kg i 8,5 kg. Nie wywołało to u nich cech uszkodzenia układu dopaminergicznego prowadzącego do rozwoju parkinsonizmu. U jednego przeprowadzono nawet badanie sekcyjne, w którym nie stwierdzono zmian w istocie czarnej. Lewodopa zatem nie jest toksyczna dla neuronów dopaminergicznych, a prawdopodobnie istotnie wpływa na dłuższe przeżycie chorych [45]. Dowodem na ochronne działanie miała być też próba kliniczna ELLDOPA, gdzie po 2 tygodniach od odstawieniu leku, u chorych nie odnotowano stanu pogorszenia obserwowanego w grupie placebo. W świetle badań na temat kompensacyjnego działania LD w początkowym okresie choroby i uruchomienia mechanizmów neuronalnych przez podtrzymanie fizjologicznej aktywności układu nigrostriatalnego okres 2 tygodni wydaje się jednak zbyt krótki dla tak daleko idących konkluzji. Dodatkowym problemem w tym badaniu było obserwowane zmniejszenie wiązania znacznika β -CIT z zakończeniami presynaptycznymi skorelowane z większą dawką leku, co mogło świadczyć o uszkodzeniu neuronów dopaminergicznych. Nie rozstrzygnięto jednak, jak podawanie samej LD wpływa na wiązanie znacznika (czy nie powoduje zmniejszenia jego wychwytu) [15]. Nowym spostrzeżeniem jest zjawisko zwiększania przez LD stężenia homocysteiny (zależy zarówno od pojedynczego podania, jak i skumulowanej dawki LD), która jest znanym naczyniowym czynnikiem ryzyka dla chorób sercowo-naczyniowych. W grupie chorych na ChP nie obserwuje się jednak wzrostu liczby naczyniowych czynników ryzyka ani zachorowalności na udary. Być może długoletnie przyjmowanie leku, który obniża ciśnienie, ma tu znaczenie ochronne, przeważające nad niekorzystnym działaniem homocysteiny [46,47]. Inną obserwacją z publikacji w ostatnim czasie jest problem zwiększonej częstości polineuropatii czuciowej po stosowaniu LD (być może związany także z homocysteiną), szczególnie przy ciągłym jej wlewie dojelitowym [48,49]. Problem ten wymaga jednak kolejnych badań.

Nowe kierunki badań

Wydaje się, że LD jest nadal lekiem numer 1 w leczeniu ChP. Większość badaczy (zarówno w eksperymentach na zwierzętach czy hodowlach komórkowych, jak i w badaniach klinicznych) jest zgodna, że nie ma dzisiaj jednoznacznych dowodów na toksyczność LD, co więcej – jest ona nadal najsilniejszym „graczem” na rynku leków przeciwparkinsonowskich i punktem odniesienia w badaniach nowych leków [30].

Niemniej jednak jej ulepszenie poprzez stworzenie preparatów o przedłużonym uwalnianiu (ale działających przez większość doby w sposób naśladujący endogenne uwalnianie dopaminy), spełniających warunki tzw. ciągłej stymulacji, byłoby milowym krokiem w terapii ChP. Słuszności takiego kierunku badań dowodzi stworzenie systemu Duodopa, w którym poprzez stomię dojelitową podaje się w sposób ciągły LD zawieszoną w żelu i dawkowaną poprzez zewnętrzną pompę. Pozwala to na zmianę farmakokinetyki LD i uzyskanie stałych stężeń w osoczu, co skutkuje zmniejszeniem fluktuacji i dyskinez. System ten stwarza jednak wiele problemów technicznych, związanych głównie z utrzymaniem stomii, co utrudnia terapię. Niestety, mimo rejestracji w Polsce system Duodopa z uwagi na wysoką cenę jest nieosiągalny [50,51]. Badania dotyczące rozpuszczalnej i teoretycznie cechującej się szybszą absorpcją formy LD (melewodopa) nie przyniosły jasnych konkluzji co do skuteczności tej postaci [52,53]. W ostatnio opublikowanym suplementie do czasopisma *Movement Disorders*, w którym podsumowano badania z ostatnich lat prowadzone według zasad EBM, zarówno dojelitowa postać LD (Duodopa), jak i forma rozpuszczalna o szybkiej absorpcji (melewodopa) zostały sklasyfikowane jako postaci leku o niewystarczającej jeszcze liczbie badań pozwalających na jasną konkluzję co do ich użyteczności (*insufficient data*) [54]. Toczą się badania mające na celu stworzenie przezskórnej lub donosowej postaci LD, ale na ich wyniki trzeba jeszcze poczekać [55,56].

Przygotowywane są też (w niedługiej perspektywie dostępne na rynku, prawdopodobnie również w Polsce) preparaty LD o przedłużonym uwalnianiu, ale o innej budowie, pozwalające na osiągnięcie dłuższego okresu półtrwania. Badania Bankiewiczza i wsp. stwarzają szansę na odbudowanie części presynaptycznej układu dopaminergicznego, polegające na wszczepianiu wektora wirusowego z genem dla dopa-dekarboksylazy. Chorzy po wszczepieniu genu zachowują wieloletnią skuteczność egzogennej LD, bez ryzyka dyskinez i fluktuacji [57].

Oświadczenie

Autor zgłasza brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Fahn S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23 (supl. 3): S494-S508.
- Nutt J.G., Woodward W.R., Hammerstad J.P. i wsp. The on-off phenomenon in Parkinson's disease. Relation to levodopa absorption and transport. *N Engl J Med* 1984; 310: 483-488.
- Olanow W.C., Stern M.B., Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson's Disease (2009). *Neurology* 2009; 21 (supl. 4): S1-S136.
- Nyholm D., Lennernas H., Gomes-Trolin C. i wsp. Levodopa pharmacokinetics and motor performance during activities of daily living in patients with Parkinson's disease on individual drug combinations. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 89-96.
- Birkmayer W., Hornykiewicz O. Der L-3,4,-Dioxophenylalanin (DOPA) bei der Parkinson-Akinese. *Wien Klin Wochenschr* 1961; 73: 787-788.
- Cotzias G.C., Van Woert M.H., Schiffer L.M. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 1967; 276: 374-379.
- Cotzias G.C. L-dopa for parkinsonism *N Engl J Med* 1968; 278: 630.
- Hauser R.A. Levodopa: past, present and future. *Eur Neurol* 2009; 62: 1-8.
- Amrein R. The history of Madopar. *Focus on Parkinson's Disease*. 2004; 16 (supl. A): A7-A13.
- Yahr M.D., Duvoisin R.C., Scheer M.J. i wsp. Treatment of parkinsonism with levodopa. *Arch Neurol* 1969; 21: 343-354.
- Holloway R.G., Shoulson I., Fahn S. i wsp. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease. A 4-year randomized, controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 1044-1053.
- 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. 056 study group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1484-1491.
- Whone A.L., Watts R.L., Stoessl A.J. i wsp. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole vs levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54: 93-101.
- Oertel W.H., Wolters E., Sampaio C. i wsp. Pergolide vs lewodope monotherapy in early Parkinson's disease patients: the PELMOPET study. *Mov Disord* 2005; 21: 343-353.
- Fahn S., Oakes D., Shoulson I. i wsp.; Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498-2508.
- Olanow C.W., Agid Y., Mizuno Y. i wsp. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. *Mov Disord* 2004; 19: 997-1005.
- Han F., Mytilineou C., Cohen G. L-dopa up-regulates glutathione and protects mesencephalic cultures against oxidative stress. *J Neurochem* 1996; 66: 501-510.
- Katzenschlager R., Head A., Schrag A. i wsp. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology* 2008; 71: 474-480.
- Goetz C.G., Poewe W., Rascol O. i wsp. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001-2004. *Mov Disord* 2005; 20: 523-539.
- 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 Neurology* 1997; 37: 23-27.
- Stocchi F., Rascol O., Kieburtz K. i wsp. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol* 2010; 68: 18-27.
- Shapira A.H., Obeso J. Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: a need for reappraisal? *Ann Neurol* 2006; 59: 559-562.
- Marek K., Jennings D. Can we image premotor Parkinson disease? *Neurology* 2009; 72 (7 Suppl): S21-S26.
- Huot P., Lévesque M., Morissette M. i wsp. L-Dopa treatment abolishes the numerical increase in striatal dopaminergic neurons in parkinsonian monkeys. *J Chem Neuroanat* 2008; 35: 77-84.
- Sossi V., Dinelle K., Topping G.J. i wsp. Dopamine transporter relation to dopamine turnover in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *J Neurochem* 2009; 109: 85-92.
- Scherfler C., Khan N.L., Pavese N. i wsp. Upregulation of dopamine D2 receptors in dopaminergic drug-naïve patients with Parkin gene mutations. *Mov Disord* 2006; 21: 783-788.
- Bäckman C.M., Shan L., Zhang Y.J. i wsp. Gene expression patterns for GDNF and its receptors in the human putamen affected by Parkinson's disease: a real-time PCR study. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 252: 160-166.
- Anderson E., Nutt J. The long-duration response to levodopa: phenomenology, potential mechanism and clinical implications. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 587-592.
- Watts R.L. The role of dopamine agonists in early Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49 (supl. 1): S34-S48.
- Poewe W., Antonini A., Zijmans J.C.M. i wsp. Levodopa in the treatment of Parkinson's Disease: an old drug still going strong. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 229-238.
- Hughes A.J., Lees A.J., Stern G. Challenge tests to predict the dopaminergic response in untreated Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41: 1723-1725.
- Defer G.L., Widner H., Marié R.M. i wsp. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999; 14: 572-584.
- Horstink M., Tolosa E., Bonuccelli U. i wsp.; European Federation of Neurological Societies; Movement Disorder Society-European Section. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society – European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1170-1185.
- Koziorowski D., Friedman A. Levodopa "drug holiday" with amantadine infusions as a treatment of complications in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1033-1036.

35. Paisán-Ruiz C., Houlden H. Common pathogenic pathways in melanoma and Parkinson disease. *Neurology* 2010; 75: 1653-1655.
36. Bertoni J.M., Arlette J.P., Fernandez H.H. i wsp. Increased melanoma risk in Parkinson disease: a prospective clinico-pathological study. *Arch Neurol* 2010; 67: 347-352.
37. 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.
38. Białecka M., Adamiak U., Gawrońska-Szkłarz B. Optymalizacja leczenia choroby Parkinsona preparatami lewodopy. *Neurol Neurochir Pol* 2009; 43: 446-459.
39. Rylander D., Parent M., O'Sullivan S.S. i wsp. Maladaptive plasticity of serotonin axon terminals in levodopa induced dyskinesia. *Ann Neurol* 2010; 68: 619-628.
40. Henry B., Duty S., Goldberg J.A. i wsp. Increased striatal preproenkephalin B expression is associated with dyskinesia in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2003; 183: 458-468.
41. Horstink M., Tolosa E., Bonuccelli U. i wsp. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society – European Section. Part II: late (complicated) Parkinson's disease. European Federation of Neurological Societies; Movement Disorder Society – European Section. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1186-1202.
42. Sitek E.J., Soltan W., Wieczorek D. i wsp. Assessing self-awareness of dyskinesias in Parkinson's disease through movie materials. *Funct Neurol* 2011; 26: 121-126.
43. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442.
44. Forsaa E.B., Larsen J.P., Wentzel-Larsen T. i wsp. What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. *Neurology* 2010; 75: 1270-1276.
45. Rajput A.H. Levodopa prolongs life expectancy and is non-toxic to substantia nigra. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 8: 95-100.
46. Sławek J., Wieczorek D., Derejko M. i wsp. The influence of vascular risk factors and white matter hyperintensities on the degree of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurol Neurochir Pol* 2008; 42: 505-512.
47. Sławek J., Wieczorek D., Derejko M. i wsp. Vascular risk factors do not contribute to motor and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 73-74.
48. Białecka M., Robowski P., Honczarenko K. i wsp. Genetic and environmental factors for hyperhomocysteinaemia and its clinical implications in Parkinson's disease. *Neurol Neurochir Pol* 2009; 43: 272-278.
49. Klostermann F., Jugel C., Müller T. i wsp. Malnutritional neuropathy under intestinal levodopa infusion. *J Neural Transm* 2011; 119: 369-372.
50. Sławek J., Bogucki A. Levodopa intestinal infusion therapy in Parkinson's disease. *Neurol Neurochir Pol* 2010; 44: 396-403.
51. 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.
52. Stocchi F., Fabbri L., Vecsei L. i wsp. Clinical efficacy of a single afternoon dose of effervescent levodopa-carbidopa preparation (CHF 1512) in fluctuating Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30: 18-24.
53. Stocchi F., Zappia M., Dall'Armi V. i wsp. Melevodopa/carbidopa effervescent formulation in the treatment of motor fluctuations in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 1881-1887.
54. Fox S., Katzenschlager R., Shen-Yang L. i wsp. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26 (supl. S3): S2-S41.
55. Brime B., Ballesteros M.P., Frutos P. Preparation and in vitro characterization of gelatin microspheres containing levodopa for nasal administration. *J Microencapsul* 2000; 17: 777-784.
56. Babita K., Tiwary A.K. Transcutaneous delivery of levodopa: enhancement by fatty acid synthesis inhibition. *Mol Pharm* 2005; 2: 57-63.
57. Forsayeth J., Bankiewicz K.S., Aminoff M.J. Gene therapy for Parkinson's disease: where are we now and where are we going? *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 1839-1844.