

Nowe leki w chorobie Parkinsona

New drugs in Parkinson's disease

Urszula Fiszer

Klinika Neurologii i Epileptologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, farmakoterapia, nowe leki
Key words: Parkinson's disease, pharmacotherapy, new drugs

Celem postępowania terapeutycznego w chorobie Parkinsona (ChP) jest łagodzenie objawów chorobowych oraz działań niepożądanych stosowanej farmakoterapii. Prowadzenie skutecznego leczenia u pacjenta zależy od różnych czynników, a w szczególności od podawanego leku. Niektóre leki stosowane są od dawna (np. syntetyczne leki cholinolityczne od lat 50. XX w. czy preparaty lewodopy od lat 60. XX w.), natomiast niektóre — od kilku lat (np. nowi agoniści dopaminy i rasagilina). Obecnie szczególną uwagę poświęca się niemotorycznym objawom ChP. Dokładniejsze poznanie patofizjologii jąder podstawy zaowocowało badaniami leków działających na inne układy neurotransmiterów, z możliwością wpływu na zaburzenia motoryczne i niemotoryczne.

Obecnie w terapii ChP jest stosowanych wiele leków: **lewodopa** (z inhibitorem dekarboksylazy dopaminy: lewodopa + karbidopa lub lewodopa + benserazyd), **inhibitory metylotransferazy katecholowej** (entakapon, tolkapon), **agoniści dopaminy** (bromokryptyna, pergolid, kabergolina, pramipeksol, ropinirol, piribedil, apomorfina, rotygotyna), **leki cholinolityczne** (triheksyfenidyl, biperiden), **inhibitory monoaminooksydazy** (selegilina, rasagilina) oraz **amantadyna** (siarczan amantadyny). Leki te są stosowane w leczeniu choroby Parkinsona zgodnie z zaleceniami leczenia farmakologicznego opartymi na dowodach naukowych [1].

Lewodopa

Największym przełomem w leczeniu ChP było wprowadzenie preparatów lewodopy uzupełniającej niedobór dopaminy. Po kilku latach ich stosowania pojawiają się jednak zaburzenia ruchowe (fluktuacje ruchowe lub dyskinezy — u ok. 50% pacjentów po 3 do 5 lat leczenia lewodopą) i zaburzenia neuropsychiatryczne. Patogeneza zaburzeń ruchowych nie jest znana. W badaniach dotyczących czynników ryzyka wystąpienia dyskinezy po lewodopie wykazano, że niezależne czynniki ryzyka to: płeć żeńska, wczesny początek choroby, dłuższa terapia i większa dawka lewodopy. Dawka leku powinna być dostosowana indywidualnie dla każdego chorego. Sugeruje się obecnie utrzymanie dawki lewodopy na poziomie 600 mg na dobę lub mniej w okresie początkowej terapii w celu zmniejszenia ryzyka powikłań motorycznych. Istotne jest przyjmowanie leku w niewielkich ilościach, w krótkich odstępach czasu, co ma zapewnić stałą stymulację dopaminergiczną. Uważa się, że podczas początkowej terapii lewodopą nie występują różnice w zakresie odsetka zaburzeń ruchowych w przypadku stosowania preparatów o natychmiastowym i kontrolowanym uwalnianiu.

Ostatnio opracowano metodę leczenia polegającą na podawaniu żelu zawierającego lewodopę (Duodopa) bez-

pośrednio do dwunastnicy za pomocą sondy żołądkowej lub gastroskopii. W badaniach wykazano znaczącą poprawę w zmniejszeniu czasu *off* oraz ciężkości dyskinezy u pacjentów z ChP w okresie 2-letniej obserwacji [2]. Cechą pozytywną tego leczenia jest uzyskanie ciągłej stymulacji dopaminergicznej, cechą ujemną natomiast — koszt (wyższy niż leczenie apomorfina oraz obustronnej, niskowzgórzowej stymulacji mózgu).

Agoniści dopaminy są stosowani od wielu lat, ale dopiero wprowadzenie preparatów nowej generacji, wywołujących mniej działań niepożądanych (ropinirol, pramipeksol), pozwoliło zwiększyć wskazania do ich stosowania w ChP. Uważa się, że u chorych wymagających terapii dopaminergiczną można podawać lewodopę lub agonistę dopaminy. Zalety stosowania agonisty to mniejsze ryzyko rozwoju dyskinezy i fluktuacji ruchowych, natomiast lewodopy — większa skuteczność, mniejsze ryzyko omamów, mniejsze ryzyko wystąpienia nadmiernej senności i mniejsze ryzyko wystąpienia obrzęków nóg. W celu uniknięcia zwłóknienia płuc, przestrzeni zaotrzewnowej i osierdzia, powodowanych głównie przez leki z grupy alkaloidów sporyszu (2–5% przez 5 lat leczenia), zaleca się kontrolne badanie RTG płuc oraz USG serca.

Ostatnio wprowadzono do leczenia ChP system przezskórny (transdermalny) z agonistą dopaminy — rotygotyną, co pozwala na uzyskanie stabilnego stężenia leku we krwi przez 24 godziny i powoduje stałą stymulację dopaminergiczną [3].

Wydaje się, że leki z grupy agonistów dopaminy w przyszłości zwiększą swoje znaczenie w terapii ChP. Najbardziej racjonalnym sposobem terapii — z wyjątkiem osób w zaawansowanym wieku — będzie rozpoczęcie leczenia preparatami z grupy agonistów dopaminy i jego ewentualne uzupełnienie lewodopą w sytuacji, gdy monoterapia agonistami dopaminy nie będzie już dawała skutecznych efektów.

Inhibitory metylotransferazy katecholowej (COMT) hamują rozkład enzymatyczny lewodopy, co powoduje podwyższenie jej stężenia w organizmie. Są znane dwa inhibitory COMT — tolkapon, który działa obwodowo i ośrodkowo (stosowany z licznymi ograniczeniami ze względu na prawdopodobną hepatotoksyczność), oraz entakapon, działający tylko obwodowo. Entakapon jest stosowany wyłącznie w połączeniu z preparatami lewodopy. Uważa się, że zmniejsza dawkę dzienną lewodopy; korzystne jest stosowanie go u chorych z fluktuacjami. Jeżeli z upływem czasu w ChP leczenie agonistami dopaminy i lewodopą nie daje zadowalających efektów, sugeruje się jego uzupełnienie inhibitorem COMT.

Inhibitory monoaminooksydazy typu B (MAO-B)

Nowy lek, rasagilina, może być stosowany w monoterapii we wczesnym stadium ChP lub jako lek wspomagający, gdy pojawią się powikłania motoryczne powiązane z lewodopą. W przeciwieństwie do selegiliny jej metabolitami nie są pochodne amfetaminy, co zmniejsza działanie niepożądane.

Amantadyna

Siarczan amantadyny — antagonistą receptorów glutaminergicznych jest obecnie stosowany przede wszystkim

do zmniejszenia nasilenia dyskinez u chorych z zaawansowaną ChP, a nie, jak uprzednio, w celu odroczenia leczenia lewodopą.

Inhibitory cholinesterazy i kwetiapina

Na podstawie wyników badań wykazano, że inhibitory cholinesterazy (riwastygmina, donepezil) są bezpieczne i skuteczne w leczeniu otępień w ChP i nie powodują istotnego pogorszenia funkcji ruchowych. Korzystny jest także ich wpływ na ograniczenie objawów psychotycznych. Nowym lekiem o pozytywnym działaniu w leczeniu zaburzeń psychotycznych w ChP okazała się kwetiapina.

Inne leki

Badany jest nowy lek — istradefyllina (KW-6002) z grupy antagonistów receptora adenozyliny A_2 . Zauważono poprawę u osób z zaburzeniami ruchowymi po lewodopie. Działanie zmniejszające dyskinezy wykazano w próbach z zastosowaniem sarizotanu (agonista receptora 5-HT_{1A}). Nadzieje wiąże się z lekiem z grupy antagonistów receptora 5-HT₃ (ondansetron), zwłaszcza w leczeniu zaburzeń neuropsychiatrycznych u osób z ChP. Alternatywą jest stosowanie leków z grupy antagonistów receptorów adrenergicznych α_2 (idazoksan, mirtazapin, fipamezol).

Badanie koenzymu Q10 (1200 mg) w porównaniu z placebo wykazało poprawę stanu chorych (skala UPDRS) w okresie 16 miesięcy; planowane są następne próby kliniczne.

Prowadzone są także badania leków o potencjalnym działaniu neuroprotektynym (safinamid, zonisamid, zandopa, talampanel).

Nowe strategie — terapia genowa

Celem terapii genowej w ChP jest modyfikacja naturalnego przebiegu choroby poprzez uzupełnienie brakujących czynników. Próby leczenia ChP za pomocą terapii genowej obejmują obecnie transfer genu dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych i genu dekarboksylazy kwasu glutaminowego, zwiększenie ekspresji glejopochodnego czynnika neurotroficznego i dostarczanie genu parkiny [4]. Prowadzone próby kliniczne wykażą, czy terapia genowa będzie mogła istotnie zmienić przebieg choroby.

Zmiany zapalne w chorobie Parkinsona — implikacje terapeutyczne

Prowadzone badania dostarczają dowodów dotyczących istotnego znaczenia procesu zapalnego w patogenezie ChP, a w szczególności roli aktywowanego mikrogleju. Prowadzone są też badania *in vivo* i na modelach zwierzęcych ChP z użyciem wielu przeciwzapalnych czynników. Rozważana jest także możliwość „przeciwzapalnej” terapii genowej [5].

Możliwości nanotechnologii

Nowa metoda terapii z zastosowaniem cząsteczek może pomóc w regeneracji uszkodzonych neuronów oraz w przenoszeniu leków przez barierę krew–mózg. Zastosowanie jej w ChP to przyszłość; opracowanie wymaga wielu prac doświadczalnych.

W leczeniu ChP obserwuje się niewątpliwy postęp; do użycia wprowadza się nowe leki, które znacznie poprawiają jakość życia pacjentów. Jednak niestety ciągle nie znamy etiologii choroby, nie wiemy, co inicjuje proces uszkodzenia neuronów, nie potrafimy więc skutecznie wyleczyć osób cierpiących na to ciężkie schorzenie neurologiczne.

Piśmiennictwo

1. 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 I: Early (uncomplicated) Parkinson's disease. Eur. J. Neurol. 2006; 13: 1170–1185; Part II: Early (uncomplicated) Parkinson's disease. Eur. J. Neurol. 2006; 13: 1186–1202.
2. Antonini A., Mancini F., Canesi M. i wsp. Duodenal levodopa infusion improves quality of life in advanced Parkinson's disease. Neurodegenerative Dis. 2008; 5: 244–246.
3. Steiger M. Constant dopaminergic stimulation by transdermal delivery of dopaminergic drugs: a new treatment paradigm in Parkinson's disease. Eur. J. Neurol. 2008; 15: 6–15.
4. Maguire-Zeiss K.A., Mhyre T.R., Howard J. i wsp. Gazing into the future: Parkinson's disease gene therapeutics to modify natural history. Exp. Neurol. 2008; 209: 101–113.
5. Schapira A.H.V. Future directions in the treatment of Parkinson's disease. Mov. Disord. 2007; 22 (supl. 17): S385–391.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Urszula Fiszer
Klinika Neurologii i Epileptologii
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Prof. W. Orłowskiego
ul. Czerniakowska 231, 00–416 Warszawa
tel.: 0 22 629 43 49, faks: 0 22 584 13 06
e-mail: kl.neurologii@szpital-orlowskiego.pl