

Bimodalne stosowanie entakaponu u pacjentów z chorobą Parkinsona

Bimodal administration of entacapone in Parkinson's disease patients improves motor control

L. Bet^a, S.R. Bareggi^b, F. Pacci^a, G. Bondiolotti^b, G. Meola^a, A.H.V. Schapira^c

^aDipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche, Università degli Studi di Milano, Via Morandi, San Donato Milanese, Włochy

^bDepartment of Pharmacology, Pharmacotherapy Section, University of Milan, Mediolan, Włochy

^cDepartment of Clinical Neurosciences, Institute of Neurology, Londyn, Wielka Brytania

Przedrukowano za zgodą z: *European Journal of Neurology* 2008; 15: 268-273

STRESZCZENIE

Zahamowanie katecholo-tleno-metylotransferazy (COMT, *catechol-O-methyl transferase*) przez entakapon prowadzi do zwiększenia wchłaniania lewodopy oraz skrócenia okresu wyłączenia (*off*) w chorobie Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*). Autorzy wysunęli hipotezę, że entakapon podany bimodalnie (2 dawki w odstępie 1 h) mógłby zwiększać wchłanianie lewodopy oraz wpływać na poprawę kontroli ruchowej u pacjentów z PD. Preparaty lewodopy o szybkim (IR, *immediate release*) i kontrolowanym (CR, *controlled release*) uwalnianiu podawano pacjentom z PD (n=17) łącznie z jedną lub dwoma dawkami entakaponu. Bimodalny sposób podania entakaponu prowadził do istotnego wydłużenia okresu półtrwania lewodopy IR i CR, zwiększenia pola pod krzywą (AUC, *area under the curve*) oraz C_{maks.} po zastosowaniu preparatu lewodopy CR. Bimodalne podanie entakaponu w połączeniu z preparatami lewodopy, zarówno IR, jak i CR, powodowało istotną poprawę sprawności ocenianej według III części

ujednoliconej skali oceny PD (UPDRS, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*). Bimodalne podanie entakaponu w większym stopniu blokowało COMT, wpływało korzystnie na farmakokinetykę lewodopy oraz punktową ocenę stanu sprawności motorycznej w okresie 6-8 godzin. Taki sposób podawania entakaponu może wpływać na poprawę kontroli sprawności ruchowej u wybranych pacjentów, co oznaczałoby, że kontrola hamowania COMT jest korzystna u osób z PD.

Polski Przegląd Neurologiczny 2008; 4 (3): 140-146

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, katecholo-tleno-metylotransferaza, lewodopa, entakapon, *wearing off*, fluktuacje, ciągła stymulacja

Wstęp

Choroba Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) to postępująca choroba neurodegeneracyjna, której podstawowymi objawami są zaburzenia ruchowe spowodowane zanikiem neuronów dopaminergicznych części zbitkiej substancji czarnej. Dopaminowa terapia zastępcza, oparta na lewodopie, agonistach dopaminy czy inhibitorach monoaminooksydazy B, jest skuteczna w leczeniu tych objawów, wpływa na poprawę jakości życia, a także na jego wydłużenie [1-3]. Lewodopa jest pod tym względem najskuteczniejszym lekiem, ale może być przyczyną powikłań w postaci zaburzeń ruchowych, łącznie ze zjawiskiem *wearing off* i dyskinezami. Ryzyko ich wystąpienia wynosi około 10% rocz-

Adres do korespondencji: Prof. A. Schapira
University Department of Clinical Neurosciences
Institute of Neurology, Rowland Hill Street
London NW 2PF

tel.: 0 20 7830 2012, faks: 0 20 7472 6829

e-mail: a.schapira@medsch.ucl.ac.uk

Copyright © 2008 EFNS

Reproduced with permission of Blackwell Publishing Ltd.

Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 4, 3, 140-146

Tłumaczenie: lek. Wojciech Zachalski

Wydanie polskie: Via Medica

nie, natomiast u pacjentów, którzy zachorowali wcześniej, jest znacznie wyższe — po 3 latach leczenia powikłania stwierdza się u 70% chorych [4].

Patogeneza powikłań ruchowych nie jest dokładnie wyjaśniona; uważa się, że jest związana z przerwana stymulacją receptorów dopaminowych w odnerwionym prążkowie [5]. Okres półtrwania leków dopaminergicznych to ważny czynnik warunkujący wystąpienie powikłań ruchowych. Zatem lewodopa podana doustnie, której okres półtrwania wynosi około 90 minut, może powodować powikłania ruchowe, natomiast lewodopę w postaci ciągłego wlewu dożylnego można stosować w terapii fluktuacji ruchowych [6, 7]. Co więcej, agoniści dopaminy o długim czasie działania, na przykład pramipeksol czy ropinirol, znacznie rzadziej niż lewodopa wywołują dyskinezy [8, 9].

Na podstawie tych obserwacji można przypuszczać, że wydłużenie okresu półtrwania doustnych postaci lewodopy może obniżyć jej zdolność do powodowania powikłań ruchowych. Dzięki temu będzie także przydatna w leczeniu zjawiska *wearing off*. Zablokowanie obwodowej katechol-tleno-metylotransferazy (COMT, *catechol-O-methyltransferase*) poprawia biodostępność lewodopy podanej doustnie dzięki zmniejszeniu jelitowej degradacji do 3-O-metyldopy (3-OMD, *3-O-methyl-dopa*), wydłuża jej okres półtrwania, a także prowadzi do zwiększenia pola pod krzywą (AUC, *area under the curve*) dla osoczowego stężenia lewodopy [10]. W przypadku entakaponu, inhibitora COMT, przekłada się to na istotną poprawę kontroli ruchowej oraz skrócenie okresu wyłączenia (*off*) o około godzinę na dobę [11].

Wchłanianie lewodopy może być nieprawidłowe, zmniejszone lub opóźnione w związku z upośledzonym opróżnianiem żołądkowym [12]. Okresy półtrwania entakaponu i doustnej formy lewodopy są zbliżone, dlatego można przypuszczać, że leczenie skojarzone zwiększy wchłanianie. Tym niemniej, jeśli przejście lewodopy do dwunastnicy byłoby opóźnione, mogłoby dojść do sytuacji, w której COMT nie byłaby już dłużej blokowana przez wstępną dawkę entakaponu, co wiązałoby się z upośledzonym wchłanianiem lewodopy. W przeprowadzonych wcześniej badaniach wykazano, że zwiększenie indywidualnej dawki entakaponu powyżej 200 mg nie prowadzi do silniejszego zahamowania COMT i zwiększenia absorpcji lewodopy [13], dlatego pojedyncza, zarejestrowana dawka entakaponu w PD wynosi 200 mg. Poza tym po jednorazowym podaniu 200 mg i 400 mg entakaponu nie stwierdzono statystycznie istotnych róż-

nic w zakresie: stężenia 3-OMD, wielkości AUC dla lewodopy, okresu półtrwania lewodopy oraz długości czasów *on* lub *off* [14]. Jeśli zablokowanie COMT byłoby utrzymane dzięki drugiej dawce entakaponu, to opóźnione przejście lewodopy do dwunastnicy byłoby nim objęte i należałoby oczekiwać zwiększonej absorpcji. Co więcej, druga dawka entakaponu powinna zapewnić wyższe stężenie lewodopy i utrzymać stężenie 3-OMD na niższym poziomie przez dłuższy czas.

Dlatego autorzy niniejszej pracy postanowili sprawdzić te hipotezy, podając drugą, oddzielną dawkę 200 mg entakaponu po upływie godziny od podania pierwszej dawki. Chcieli ustalić, czy osoczowe stężenia lewodopy były podwyższone oraz, co ważniejsze, czy uzyskano poprawę kontroli ruchowej. Do badanej grupy włączono pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni preparatami lewodopy, aby ocenić, czy wytworzenie się tolerancji na ten lek wywiera jakikolwiek wpływ na bimodalne przedłużone zahamowanie COMT [14].

Metody

Pacjenci

Badaniem objęto 17 pacjentów z PD, 12 mężczyzn i 5 kobiet, w wieku 55–80 lat, u których średni czas trwania choroby wynosił $4,6 \pm 1,0$ rok (błąd standardowy [SE, *standard error*]), a nasilenie dolegliwości przed rozpoczęciem badania oceniono na $29,3 \pm 2,9$ punktu w *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS, tab. 1). Pacjenci byli przyjmowani na oddział neurologii San Donato Hospital w Mediolanie. Spośród badanych 10 chorych nigdy wcześniej nie przyjmowało lewodopy, natomiast wszyscy z wyjątkiem jednego pacjenta otrzymywali preparaty agonistów dopaminy (kabergolinę, ropinirol lub pergolid). Badanie przeprowadzono zgodnie z wymogami Deklaracji Helsińskiej oraz z zasadami dobrej praktyki klinicznej (GCP, *good clinical practice*), po zaakceptowaniu protokołu przez niezależną komisję bioetyczną i uzyskaniu pisemnej zgody od każdego pacjenta.

Metodyka badania

Wieczorem dnia poprzedzającego badanie pacjentom odstawiono wszystkie leki. Rano podawano im pojedynczą dawkę lewodopy (125 mg) o szybkim uwalnianiu (IR, *immediate release*) z karbidopą (12,5 mg) albo preparat lewodopy (200 mg) o kontrolowanym uwalnianiu (CR, *controlled release*) z karbidopą (50 mg), łącznie z pojedynczą dawką 200 mg entakaponu lub dwoma dawkami entakaponu po 200 mg podanymi w odstępie godziny.

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów (n = 17). Wartości wyrażone jako średnia ± odchylenie standardowe. W nawiasach podano zakres wartości

	Wszyscy pacjenci	Pacjenci z fluktuacjami	Pacjenci bez fluktuacji
Wiek (lata)	65,8 ± 7,9 (55–80)	69,0 ± 8,7 (56–80)	63,1 ± 6,9 (55–77)
Masa ciała [kg]	75,1 ± 10,7 (55–93)	70,3 ± 8,9 (55–75)	79,4 ± 6,7 (74–93)
Płeć	12 mężczyzn/5 kobiet	5 mężczyzn/2 kobiety	7 mężczyzn/3 kobiety
Wyściowa punktacja motoryczna	29,3 ± 11,6 (18–51)	32,3 ± 13,3 (18–51)	26,9 ± 7,2 (20–38)
Czas trwania PD (lata)	4,6 ± 4,1 (0,5–14)	8,7 ± 3,1 (7–14)	1,8 ± 1,4* (0,5–3)
Pacjenci przyjmujący agonistów dopaminy	16 (6 cab, 6 per, 4 rop)*	7 (2 cab, 2 per, 3 rop)	9 (4 cab, 5 per)
Pacjenci nieotrzymujący wcześniej lewodopy	10	–	–
Pacjenci z fluktuacjami	7	–	–

*p < 0,001 vs. pacjenci z fluktuacjami; PD (*Parkinson's disease*) — choroba Parkinsona; cab — kabergolina; per — pergolid; rop — ropinirol

W trakcie badania stosowano ujednoliczoną dietę (wyłącznie węglowodany).

Ocena

Ocenę kliniczną przeprowadzano wyjściowo oraz przez cały okres badania, wykorzystując III i IV część UPDRS [15]. Stan kliniczny oceniano co 60 minut przez pierwsze 8 godzin po rozpoczęciu leczenia. Ocenę w UPDRS przeprowadzał badacz o odpowiednich kwalifikacjach, który nie wiedział, jakim leczeniem objęty jest dany pacjent. Próbkę krwi, w celu oznaczenia osoczowego stężenia lewodopy, pobierano przed podaniem leku oraz 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420 i 480 minut po jego podaniu.

Oznaczanie stężenia lewodopy

Stężenie lewodopy i jej metabolitów, dopaminy, 3-OMD, kwasu dihydroksyfenylooctowego oraz kwasu homowanilinowego (HVA, *homovanillic acid*) oznaczano amperometrycznie techniką wysokosprawnej chromatografii cieczowej (ESA, Bedford, MA, USA), zmodyfikowaną metodą Wikberga [16]. Do 0,5 ml osocza dodawano 0,5 ml zimnego roztworu kwasu nadchlorowego 0,6 N wraz z 1-procentowym roztworem dwusiarczynu sodu. Po odwirowaniu przy 30 000 g przez 20 minut (wirówka Sorvall, Thermo Electron Corporation, Waltham, MA, USA) 50 µl uzyskanego supernatantu wstrzykiwano do chromatografu.

Farmakokinetyka i analiza statystyczna

Do porównywania stężeń lewodopy i jej metabolitów (OMD, HVA) oraz odpowiedzi klinicznej na leczenie w grupie pacjentów, którzy otrzymywali jedną dawkę entakaponu, oraz w grupie otrzy-

mującej dwie dawki tego leku użyto testów parametrycznych i nieparametrycznych — modelu powtarzanych pomiarów (RM)-ANOVA, testu wielokrotnych porównań Tukeya, testu Friedmana powtarzanych pomiarów ANOVA i testu Dunna. By ocenić różnice stężeń lewodopy i jej metabolitów w różnych okresach czasu oraz ich parametrów farmakokinetycznych (C_{maks} , T_{maks} , $T_{1/2}$, AUC_{0-n}) między grupami, również użyto testu RM-ANOVA.

Wyniki

W tabeli 1 przedstawiono główne dane demograficzne i wyjściowe parametry kliniczne badanych. U wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali lewodopę (n = 7), stwierdzono fluktuacje ruchowe, dłuższy okres choroby oraz wyższą wyjściową punktację ruchową w UPDRS w porównaniu z pacjentami, którzy nigdy wcześniej nie przyjmowali lewodopy i nie występowały u nich fluktuacje.

Osoczowe stężenia lewodopy w trakcie stosowania preparatów IR osiągały większe C_{maks} i AUC, gdy entakapon podawano w sposób bimodalny, a nie w pojedynczej dawce (brak istotności statystycznej; tab. 2). Podobne efekty obserwowano podczas stosowania preparatów CR, z tym że AUC było istotnie większe, gdy entakapon podawano w sposób bimodalny niż gdy preparaty CR podawano łącznie z pojedynczą dawką entakaponu lub preparaty IR podawano z pojedynczą dawką entakaponu albo bimodalnie. Również C_{maks} dla lewodopy było wyższe, gdy preparat CR podawano łącznie z entakaponem stosowanym w sposób bimodalny. Okresy półtrwania preparatów lewodopy IR oraz CR były istotnie wydłużone, gdy podawano je wraz z entakaponem stosowanym w sposób bimodalny (tab. 2).

Tabela 2. Główne parametry kinetyczne (średnia \pm odchylenie standardowe) pacjentów otrzymujących preparaty lewodopy o szybkim (IR, immediate release) lub kontrolowanym (CR, controlled release) uwalnianiu łącznie z jedną lub dwoma dawkami entakaponu (E)

	Wszyscy pacjenci						Pacjenci z fluktuacjami lub bez nich						
	AUC _{0-n} ((ng/ml) \times h) $\times 10^3$			C _{maks} [ng/ml]			T _{maks} [h]			T _{1/2} [h]			
	F	NoF	NoF	F	NoF	NoF	F	NoF	F	NoF	F	NoF	
Lewodopa IR (1 dawka E)	1177,7 \pm 181,2	1,4 \pm 0,2	1,6 \pm 0,4	1450,4 \pm 281,2	986,8 \pm 298,2	1,5 \pm 0,7	1,6 \pm 0,4	1,7 \pm 0,4	1,6 \pm 0,4	1,6 \pm 0,3	213,7 \pm 70,4	1,6 \pm 0,3	167,8 \pm 104,3
Lewodopa IR (2 dawki E)	1271,1 \pm 169,9	1,3 \pm 0,2	1,9 \pm 0,7***	1405,9 \pm 265,9	1176,9 \pm 228,0	1,8 \pm 0,6	1,9 \pm 0,4	2,1 \pm 0,9	1,9 \pm 0,4	2,0 \pm 0,8	259,8 \pm 137,7	2,0 \pm 0,8	208,8 \pm 139,7
Lewodopa CR (1 dawka E)	1210,6 \pm 139,7	3,6 \pm 0,4*	1,7 \pm 0,6	1147,0 \pm 252,7	1248,0 \pm 185,7	3,8 \pm 0,7	1,6 \pm 0,4	3,7 \pm 0,6	1,6 \pm 0,4	1,8 \pm 0,7	301,3 \pm 105,2	1,8 \pm 0,7	243,8 \pm 79,7
Lewodopa CR (2 dawki E)	1429,1 \pm 141,0**	3,1 \pm 0,3*	2,0 \pm 0,7***	1418,3 \pm 295,0	1435,6 \pm 258,5	3,4 \pm 0,6	1,9 \pm 0,8	3,0 \pm 0,8	1,9 \pm 0,5	2,3 \pm 1,0	386,8 \pm 102,5	2,3 \pm 1,0	280,5 \pm 70,4

*p < 0,03, RM-ANOVA, test Tukeya vs. lewodopa IR; **p < 0,01, RM-ANOVA, test Tukeya vs. pojedyncza dawka entakaponu; ***p < 0,01, RM-ANOVA, test Tukeya vs. pojedyncza dawka entakaponu; T_{1/2} — okres półtrwania; F — fluktuacje; NoF — brak fluktuacji; RM — powtarzane pomiary; AUC (area under the curve) — pole pod krzywą

Pacjenci z fluktuacjami lub bez nich nie różnili się pod względem parametrów farmakokinetycznych (tab. 2). Po podaniu preparatu lewodopy o kontrolowanym uwalnianiu T_{maks} był istotnie dłuższy niż w przypadku zastosowania preparatu IR, ale parametr ten był porównywalny wśród pacjentów, którzy otrzymywali pojedynczą dawkę lub dwie dawki entakaponu. Stężenie lewodopy nie różniło się między kobietami i mężczyznami oraz nie korelowało z wiekiem pacjentów.

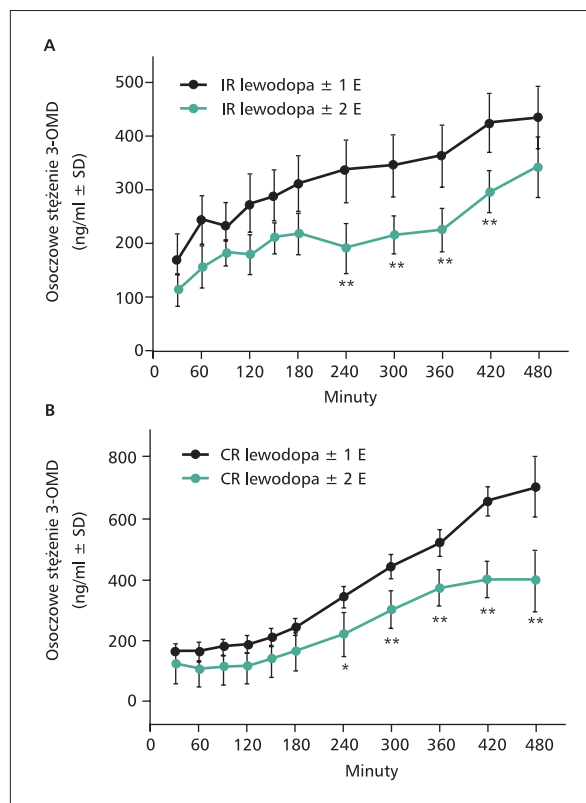
U chorych, którzy otrzymywali dwie dawki entakaponu, stwierdzono istotnie niższe stężenia COMT-zależnych metabolitów lewodopy, 3-OMD i HVA w 240. minucie po podaniu preparatu lewodopy IR (średnia \pm SD: 3-OMD; 336,2 \pm 42,3 vs. 191,2 \pm 43,3; p < 0,01; HVA: 120,9 \pm 19,0 vs. 73,7 \pm 8,6) oraz po podaniu lewodopy CR (średnia \pm SD: 3-OMD; 339,3 \pm 32,1 vs. 211 \pm 66,2; p < 0,05; HVA: 189,1 \pm 32,0 vs. 117,7 \pm 19,8; p < 0,05; na ryc. 1A i B przedstawiono stężenia OMD).

Pacjenci otrzymujący dwie dawki entakaponu uzyskiwali niższe wyniki (poprawa) w UPDRS. Najwyższe wartości osiągnęto w 120. minucie po podaniu preparatu lewodopy IR (średnia \pm SD: 16,4 \pm 5,3 vs. 14,2 \pm 5,5; p < 0,005 RM-ANOVA i test Dunna vs. entakapon w pojedynczej dawce) oraz w 240. minucie po podaniu preparatu lewodopy CR (średnia \pm SD: 17,1 \pm 5,0 vs. 14,3 \pm 5,4; p < 0,001 RM-ANOVA i test Dunna vs. entakapon w pojedynczej dawce; ryc. 2A i B). U pacjentów, którzy otrzymywali entakapon w sposób bimodalny, poprawa utrzymywała się dłużej. Uzyskane wyniki były istotnie niższe (korzystniejsze) po 120–360 minutach od podania preparatu lewodopy IR oraz 240–480 minut po podaniu preparatu lewodopy CR.

Najniższe wyniki w UPDRS nie różniły się u pacjentów, którzy nigdy nie przyjmowali lewodopy i nie mieli fluktuacji w porównaniu z tymi, którzy otrzymywali lewodopę i występowały u nich fluktuacje (lewodopa IR + entakapon w pojedynczej dawce: 15,0 \pm 4,1 vs. 17,0 \pm 6,8; lewodopa IR + + dwie dawki entakaponu: 15 \pm 6,5 vs. 14,2 \pm 4,7; lewodopa CR + entakapon w pojedynczej dawce: 15,0 \pm 6,1 vs. 13,9 \pm 5,1; lewodopa CR + dwie dawki entakaponu: 13,6 \pm 6,7 vs. 13,4 \pm 4,8). Nie stwierdzono żadnej korelacji z czasem trwania choroby lub wiekiem pacjentów.

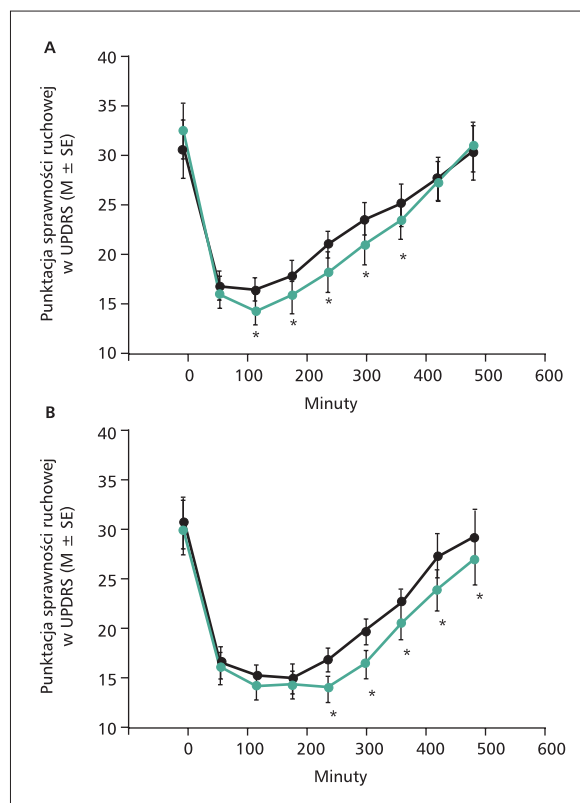
Dyskusja

Jest to pierwsze badanie dotyczące oceny wpływu drugiej dawki, podanej w pewnym odstępie czasu, na hamowanie COMT. Uzyskane wyniki potwierdzają, że zastosowanie drugiej, osobnej



Rycina 1 Stężenie 3-O-metyldopy (3-OMD, 3-O-methyl-dopa) (średnia \pm SD) wraz z upływem czasu po podaniu preparatu lewodopy o szybkim uwalnianiu (IR, *immediate release*) (A) lub o kontrolowanym uwalnianiu (CR, *controlled release*) (B). Czarne koła oznaczają pojedynczą dawkę entakaponu (1 E), natomiast zielone koła — dwie dawki (bimodalne) entakaponu (2 E) (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ vs. entakapon w pojedynczej dawce); SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

dawki entakaponu po upływie godziny od podania lewodopy jednocześnie z pierwszą dawką zwiększa C_{maks} i wydłuża okres półtrwania lewodopy. Dla preparatu lewodopy o kontrolowanym uwalnianiu AUC również istotnie się zwiększyło po podaniu entakaponu w sposób bimodalny. U pacjentów, którzy otrzymali drugą dawkę entakaponu, stwierdzono istotnie niższe stężenia 3-OMD po upływie 4 godzin. Sytuacja taka utrzymywała się przez kolejne 3 godziny, gdy podawano preparat lewodopy IR, oraz 4 godziny po podaniu preparatu CR. Oznacza to, że druga dawka entakaponu skutecznie hamuje aktywność COMT, obniża metabolizm lewodopy oraz tempo jej rozkładu, na co wskazuje wydłużony okres półtrwania. W związku z tym stężenie lewodopy w osoczu utrzymuje się dłużej. Co ważne, podanie drugiej dawki entakaponu skutkowało długotrwałą i znaczną — 20-procentową poprawą sprawności motorycznej w UPDRS. Obserwowano ją w 120. minucie po podaniu preparatu



Rycina 2. Zmiany punktowej oceny sprawności ruchowej w *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) (średnia \pm SD) po podaniu preparatu lewodopy o szybkim uwalnianiu (A) oraz preparatu lewodopy o kontrolowanym uwalnianiu (B). Czarne koła oznaczają pojedynczą dawkę entakaponu, natomiast zielone koła — dwie dawki entakaponu (podane bimodalnie) (* $p < 0,005$; ** $p < 0,001$ RM-ANOVA i test Dunna vs. entakapon w pojedynczej dawce); M (*median*) — mediana; SE (*standard error*) — błąd standardowy

lewodopy IR oraz w 240. minucie po podaniu preparatu CR. Zauważalna poprawa utrzymywała się odpowiednio przez 360 i 480 minut. Poprawie sprawności ruchowej nie towarzyszyło zwiększone ryzyko wystąpienia dyskinez. Tym niemniej fluktuacje wystąpiły tylko u 7 pacjentów, którzy jednocześnie byli obciążeni ryzykiem rozwoju dyskinez. Autorzy nie mogli zatem wykluczyć możliwości wywołania dyskinez przez entakapon podawany bimodalnie w wyniku nasilenia działania lewodopy.

Brusa i wsp. badali możliwe interakcje między wchłanianiem lewodopy i entakaponu, porównując jednoczesne podanie obu leków z podaniem entakaponu i lewodopy w odstępie półgodzinnym [17]. Okazało się, że nie ma istotnej różnicy w osoczym stężeniu lewodopy między obiema grupami. W obu uzyskano poprawę w zakresie AUC, czasu *on* oraz punktacji w UPDRS. W pewnej podgrupie pacjentów jednoczesne podanie entakaponu nie prowadziło do podwyższenia stężenia le-

wodopy, natomiast stężenie to wzrastało, gdy entakapon podawano z opóźnieniem. Badacze ci sugerowali, że pacjenci, u których wchłanianie lewodopy przebiega szybko, lepiej odpowiadają na opóźnione podanie entakaponu, z kolei pacjenci cechujący się wolniejszą absorpcją odnieśli większą korzyść z terapii jednoczasowej. Jednak dane farmakokinetyczne nie potwierdziły tych przypuszczeń. Jeśli uwzględni się porównywalne czasy półtrwania lewodopy i entakaponu, okazuje się, że korzyści z jednoczesnego zastosowania inhibitorów COMT odnoszą raczej ci chorzy, u których absorpcja w dwunastnicy przebiega szybko.

Autorzy przypuszczali, że dłużej utrzymujące się zahamowanie aktywności COMT może wpłynąć na poprawę właściwości farmakokinetycznych lewodopy oraz stanu klinicznego pacjentów. Przedłużone zablokowanie COMT, a w konsekwencji — obniżone stężenie 3-OMD, może ograniczać absorpcję lewodopy i/lub stanowić zabezpieczenie na wypadek opóźnień w przejściu lewodopy do jelita cienkiego. W niniejszej pracy zaprezentowano koncepcję bimodalnego zastosowania entakaponu. Wykazano także, że zarówno entakapon podawany jednocześnie z lewodopą, jak i z opóźnieniem (60 min) wpływa korzystnie na sprawność motoryczną ocenianą w UPDRS. W badaniu zastosowano protokół przedłużonego zahamowania aktywności COMT, który udokumentowano dzięki obniżonym stężeniom 3-OMD. Ponadto fakt, że działanie to obserwowano zarówno po podaniu preparatu lewodopy IR, jak i CR, niesie kilka przesłanek ważnych z klinicznego punktu widzenia. Łączne stosowanie entakaponu i preparatu lewodopy CR umożliwi uzyskanie długotrwałej poprawy w zakresie objawów motorycznych w przebiegu PD oraz potwierdza wyniki poprzednich obserwacji dotyczących stosowania preparatów lewodopy CR [18]. Uzyskanie klinicznej poprawy po zastosowaniu bimodalnego sposobu podania entakaponu wraz z preparatem lewodopy IR i CR wskazuje, że dzięki tej strategii terapeutycznej uzyskuje się stałe, przedłużone i klinicznie istotne zahamowanie aktywności COMT.

Istnieje kilka możliwych zastosowań klinicznych bimodalnego sposobu podania entakaponu: po pierwsze — wydłużenie działania lewodopy oraz poprawa sprawności motorycznej w UPDRS; po drugie — uzyskanie bardziej spójnej odpowiedzi na dawkę lewodopy oraz pomoc w uniknięciu zjawiska „niepowodzenia dawki”; po trzecie — czerpanie korzyści z dalszego wydłużania okresu półtrwania lewodopy oraz zapewnienie stałej stymulacji dopaminergicznej, co teoretycznie zmniejsza

ryzyko wywołania powikłań ruchowych [19]. Na podstawie wyników badań można się spodziewać, że powstanie preparat entakaponu o przedłużonym działaniu. Dane przedstawione w tej pracy pochodzą z doświadczeń dotyczących pojedynczej dawki, dlatego ważna będzie ocena działania powtarzanych dawek entakaponu.

Stosowanie bimodalnego podania entakaponu ma pewne ograniczenia praktyczne. Maksymalna dawka tego leku wynosi w Europie 10 dawek na dobę, a w Stanach Zjednoczonych — 8 dawek na dobę. Konieczność powtórzenia dawki po godzinie wpływa na współpracę z pacjentem. Tym niemniej podanie entakaponu w sposób bimodalny stanowi odpowiednią alternatywę dla osób, u których stwierdzono brak odpowiedzi na skojarzone leczenie lewodopą i entakaponem. Ponadto, wyniki opisanego badania sugerują, że skojarzona terapia entakaponem i preparatem lewodopy o kontrolowanym uwalnianiu może być właściwym rozwiązaniem, zwłaszcza w celu zapewnienia długotrwałej kontroli objawów PD w porze nocnej.

Podziękowania

Autorzy pracy dziękują ośrodkom, w których prowadzili badanie, za pomoc. Badanie nie było sponsorowane bezpośrednio ani pośrednio przez instytucje komercyjne.

Sprzecznosc interesow

Brak.

PIŚMIENNICTWO

- Schapiro A.H. Treatment options in the modern management of Parkinson disease. *Archives of Neurology* 2007; 64: 1083–1088.
- Karlsen K.H., Tandberg E., Arsland D., Larsen J.P. Health-related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2000; 69: 584–589.
- Clarke C.E., Zobkiw R.M., Gullaksen E. Quality of life and care in Parkinson's disease. *British Journal of Clinical Practice* 1995; 49: 288–293.
- Kostic V., Przedborski S., Flaster E., Sternic N. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41: 202–205.
- Obeso J.A., Rodriguez-Oroz C., Chana P., Lera G., Rodriguez M., Olanow C.W. The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55 (supl. 4): S13–S20.
- Shoulson I., Glaubiger G.A., Chase T.N. On-off response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. *Neurology* 1975; 25: 1144–1148.
- Kurth M.C., Tetrad J.W., Tanner C.M. i wsp. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of duodenal infusion of levodopa/carbidopa in Parkinson's disease patients with 'on-off' fluctuations. *Neurology* 1993; 43: 1698–1703.
- Holloway R.G., Shoulson I., Fahn S. i wsp. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Archives of Neurology* 2004; 61: 1044–1053.
- Rascol O., Brooks D.J., Korczyn A.D., De Deyn P. P., Clarke C.E., Lang A.E. 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. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342: 1484–1491.
- Heikkinen H., Nutt J.G., LeWitt P.A., Koller W.C., Gordin A. The effects of different repeated doses of entacapone on the pharmacokinetics of L-Dopa

- and on the clinical response to L-Dopa in Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology* 2001; 24: 150–157.
11. Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Annals of Neurology* 1997; 42: 747–755.
 12. Baruzzi A., Contin M., Riva R. i wsp. Influence of meal ingestion time on pharmacokinetics of orally administered levodopa in parkinsonian patients. *Clinical Neuropharmacology* 1987; 10: 527–537.
 13. Ruottinen H.M., Rinne U.K. A double-blind pharmacokinetic and clinical dose-response study of entacapone as an adjuvant to levodopa therapy in advanced Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology* 1996; 19: 283–296.
 14. Nutt J.G. Continuous dopaminergic stimulation: is it the answer to the motor complications of levodopa? *Movement Disorders* 2007; 22: 1–9.
 15. Fahn S., Elton R.L., and the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. W: Fahn S., Marsden C.D., Goldstein M., Calne D. (red.). *Recent Developments in Parkinson's Disease*. MacMillan Healthcare Information, Florham Park 1987: 153–163.
 16. Wikberg T. Simultaneous determination of levodopa, its main metabolites and carbidopa in plasma by liquid chromatography. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 1991; 9: 167–176.
 17. Brusa L., Bassi A., Lunardi G. i wsp. Delayed administration may improve entacapone effects in parkinsonian patients non-responding to the drug. *European Journal of Neurology* 2004; 11: 593–606.
 18. Piccini P., Brooks D.J., Korpela K., Pavese N., Karlsson M., Gordin A. The catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitor entacapone enhances the pharmacokinetic and clinical response to Sinemet CR in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2000; 68: 589–594.
 19. Olanow W., Schapira A.H., Rascol O. Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease. *Trends in Neuroscience* 2000; 23: S117–S126.