

Agoniści dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona i zespołu niespokojnych nóg

Jarosław Sławek

Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Oddział Neurologii i Oddział Udarowy Szpitala Specjalistycznego św. Wojciecha w Gdańsku

STRESZCZENIE

Leczenie choroby Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) jako jednej z niewielu chorób neurodegeneracyjnych, chociaż objawowe, to przez wiele lat może być skuteczne. Oprócz lewodopy, słusznie nadal uważanej za „złoty standard” w leczeniu PD, dysponujemy dziś innymi lekami. Wśród nich pod względem siły działania agoniści dopaminy są umieszczani na drugim miejscu. Mimo największej skuteczności, stosowanie lewodopy w PD wiąże się z ryzykiem rozwoju fluktuacji i dyskinez. Agoniści dopaminy, a szczególnie wprowadzone w ostatnich latach ich postaci o przedłużonym uwalnianiu, są skuteczną alternatywą dla lewodopy we wczesnej fazie leczenia, szczególnie u młodszych chorych, a w fazie rozwiniętej choroby mogą być stosowane w terapii dodanej do lewodopy, ograniczając wymienione powikłania. Jest to także grupa leków o udowodnionej skuteczności w terapii zespołu niespokojnych nóg — w jego postaci codziennej jako tak zwana pierwsza linia leczenia.

W niniejszym artykule omówiono zasady stosowania tych leków z wieloma praktycznymi uwagami i w odniesieniu do rekomendacji towarzystw naukowych, wynikających z klasyfikacji interwencji medycznych opartej na dowodach.

Polski Przegląd Neurologiczny 2013; 9 (4): 152–159

Słowa kluczowe: agoniści dopaminy, choroba Parkinsona, zespół niespokojnych nóg

Wprowadzenie

Agoniści dopaminy (DA, *dopamine agonists*) to grupa leków znana od dawna. Już w latach 50. XX wieku odkryto apomorfineę, ale ze względu na prowokowanie przez nią silnych wymiotów nie przyjęła się szerzej w leczeniu. Pierwszym agonistą w postaci doustnej, który uzyskał na wiele lat trwałe miejsce w terapii między innymi choroby Parkinsona (PD *Parkinson's disease*), była wprowadzona w latach 70. ubiegłego wieku bromokryptyna. Lek ten działał jednak dość słabo, w dużych dawkach powodował działania niepożądane, a dodatkowo — podobnie jak odkryty w końcu lat 70. pergolid i odkryta w dalszych latach długodziałająca kabergolina — należy do tak zwanych pochodnych sporyszowych (inaczej ergotaminowych, takich jak ergotamina, metysergid czy fenfluramina), których główną wadą okazało się wywoływanie zwłóknienia zastawek serca, opłucnej i przestrzeni pozaotrzewnowej. Z tego powodu w 2007 roku pergolid został wycofany przez *Food and Drug Administration* (FDA) z arsenału leków przeciwparkinsonowskich [1].

Leki nowej generacji (agoniści tzw. nieergotaminowi), takie jak ropinirol i pramipeksol, pojawiły się na rynku w drugiej połowie lat 90. XX wieku. Natomiast w ostatniej dekadzie wprowadzono ich odpowiedniki o przedłużonym działaniu oraz nowego agonistę — rotygotynę, która jest podawana również raz na dobę, ale w postaci transdermalnej. Powrócono także do apomorfiny, którą obecnie stosuje się w postaci iniekcji podskórnych (dorzalnie, jako terapię ratunkową pozwalającą na

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek
Oddział Neurologii i Oddział Udarowy
Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha
Al. Jana Pawła II 50, 80-462 Gdańsk
tel./faks: 58 340 92 90
e-mail: jaroslawek@gumed.edu.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2013, tom 9, 4, 152–159
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2013 Via Medica

Tabela 1. Agoniści dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona

Agoniści dopaminy	
Pochodne sporyszowe	Pochodne niesporyszowe
Bromokryptyna — p.o.	Apomorfina — s.c.
Pergolid* — p.o.	Pramipeksol (postacie standardowe i o przedłużonym uwalnianiu — p.o.
Kabergolina — p.o.	Ropinirol (postacie standardowe i o przedłużonym uwalnianiu — p.o.
Lizuryd — s.c.	Rotygotyna — transdermalnie (plaster)
	Piribedil — p.o.

*Lek w 2007 roku wycofany z rynku; s.c. (*subcutaneous*) — podskórnym; p.o. (*per os*) — doustnie

szybkie wyjście ze stanu niesprawności, tzw. *off*, lub w ciągłym wlewie podskórnym). Przeprowadzono także nowe badania i zarejestrowano do leczenia PD znaną już wiele lat temu cząsteczkę piribedil — lek stosowany dawniej w leczeniu zawrotów głowy. Badano także inne substancje o właściwościach DA, takie jak na przykład sumanirol, ale z powodu działań niepożądanych i niższej skuteczności wycofano się z dalszych badań. Podobnie lizuryd, który także można podawać w iniekcjach, nie doczekał się trwałego miejsca w leczeniu PD z powodu ergotaminowej budowy chemicznej. Dziś w zakresie skuteczności AD są drugą po lewodopie grupą leków w terapii PD, a pierwszą w leczeniu przewlekłej, codziennej postaci zespołu niespokojnych nóg (RLS, *restless legs syndrome*). Zważywszy na wycofanie niektórych pochodnych ergotaminowych z rynku (pergolid) oraz znaczne ograniczenia w stosowaniu innych (np. kabergolina), dalszą część artykułu poświęcono nowej generacji tych leków. W tabeli 1 przedstawiono dostępne (niektóre już historycznie) preparaty AD.

Mechanizm działania

Leki z grupy DA wchłaniają się w jelicie i dalej swobodnie przekraczają barierę krew–mózg, nie podlegając (jak np. lewodopa) żadnym ograniczeniom związanym z przyjmowanym pokarmem (białko pokarmowe ogranicza jelitowe wchłanianie lewodopy, ale także jej przechodzenie przez barierę krew–mózg). Ponadto DA różni się od lewodopy miejscem działania. Jak wiadomo, lewodopa jest prekursorem dopaminy (sama dopamina nie penetruje do mózgu) i wymaga substratu anatomicznego i enzymatycznego do przetworzenia jej we właściwy neuroprzekaźnik. Działa ona

zatem w części presynaptycznej układu nigro-striatalnego, gdzie po przekształceniu w dopaminę uwalnia się do szczeliny synaptycznej i działa na postsynaptyczne receptory dopaminowe (D) w prążkowie. Ta presynaptyczna część układu nigro-striatalnego ulega procesowi degeneracji i stały ubytek zakończeń dopaminergicznych w prążkowie powoduje z czasem gorsze działanie lewodopy, co jest dodatkowo potęgowane jej krótkim okresem działania oraz nieprzewidywalnością we wchłanianiu z przewodu pokarmowego. Agoniści dopaminy działają bezpośrednio na receptory D w części postsynaptycznej, która nie podlega neurodegeneracji. Leki te różnią się między sobą pod wieloma względami i nie wykazują jednakowej siły wiązania z różnymi receptorami, siły działania klinicznego, okresu półtrwania czy profilu działań klinicznych. W nieco odmienny sposób oddziałują także na subpopulacje receptorów D (tab. 2). Ważne praktycznie różnice dotyczą pramipeksolu i pozostałych leków. Ten pierwszy cechuje się udowodnionym działaniem przeciwdepresyjnym (przez silny wpływ na receptory D3 w układzie limbicznym) oraz prawie całkowitym wydalaniem przez nerki (brak interakcji z lekami metabolizowanymi w wątrobie, ale trzeba zwracać uwagę na parametry wydolności nerek) [2, 3].

Leki te wykazują wyraźnie dłuższy w stosunku do lewodopy okres półtrwania, co między innymi powoduje, że stosowane przez 5 lat w monoterapii istotnie w stosunku do niej (ok. 2-krotnie) obniżają ryzyko wystąpienia fluktuacji i dyskinez płasawicznych szczytu dawki [4, 5]. Ten czas działania sięga blisko doby w przypadku preparatów o przedłużonym uwalnianiu.

Miejsce agonistów dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona

Obecnie miejsce tej grupy leków w terapii PD jest niekwestionowane. Wprawdzie nie było badań, w których porównano by DA z inhibitorami monoaminooksydazy B (MAO-B), takimi jak selegilina, rasagilina, czy katecho-tleno-metylotransferazy (COMT, *catechol-O-methyltransferase*), takimi jak tolkapon czy entakapon, to jednak — patrząc na możliwe skrócenie okresu *off* — w zaawansowanej PD w przypadku agonistów wynosi ono 2,1 godziny, a w przypadku rasagiliny i entakaponu tylko 0,9 godziny na dobę. Pozycjonuje to AD na drugim miejscu wśród obecnie dostępnych leków doustnych [6, 7]. Agoniści są stosowani zarówno we wczesnej (jako mono- i politerapia), jak i późnej fazie PD (zwykle jako terapia dodana do lewodopy).

Tabela 2. Właściwości farmakologiczne wybranych nieergotaminowych agonistów dopaminy (na podstawie monografi produktów)*

Właściwości	Ropinirol	Rotygotyna	Pramipeksol	Piribedil
Postać	Doustna	Transdermalna	Doustna	Doustna
Powinowactwo do receptorów	D1 (-) D2 (++++) D3 (++++) 5HT ₂ (-) alfa ₁ (-) alfa ₂ (-)	D1 (+) D2 (++) D3 (++++) 5HT ₂ (+) alfa ₁ (+) alfa ₂ (+)	D1 (-/+) D2 (++++) D3 (++++) 5HT ₂ (-/+) alfa ₁ (-/+) alfa ₂ (++)	D1(+) D2(++++) D3(++++) 5HT ₂ (-) alfa ₁ (bd) alfa ₂ (ant)
Okres półtrwania (t _{1/2})	3,4–10 h	5–7 h	8–12 h	1,7–6,7 h
Wydalenie	Nerki	Nerki	Nerki	Nerki 68%, żółć 25%
Metabolizm	Wątroba (CYP1A2)	Wątroba (CYP2C19)	Minimalny metabolizm wątrobowy, 90% wydalą się z moczem w niezmiennionej postaci	Tkankowy? (bd)
Łączenie z białkami	10–40%	89–92%	15%	W niewielkim stopniu
Dawkowanie — preparat standardowy	2–24 mg/d. (w 3 dawkach)	2–16 mg 1 x/d.	0,375–4,5 mg/d.	100–250 mg/d. (w 2–5 dawkach)

*Dane w tabeli dotyczą preparatów standardowych, rotygotyna jest produkowana tylko w postaci o przedłużonym uwalnianiu; (+) — pobudzenie; (-) — brak wpływu; (bd) — brak danych; (ant) — antagonist

W dużych badaniach klinicznych, przeprowadzonych ponad dekadę temu, zarówno w odniesieniu do ropinirolu, jak i pramipeksolu wykazano ich znacznie mniejszy potencjał generowania działań niepożądanych, takich jak fluktuacje czy dyskinezy, i możliwość ich odsunięcia w czasie (tab. 3). Wprawdzie leczenie takie w stosunku do lewodopy podawanej jako komparator było po 5 latach mniej skuteczne, ale osiągnięto założone punkty końcowe i ostateczny dowód, że leki te odsuwają w czasie wystąpienie fluktuacji i dyskinez u znacznej liczby chorych [4, 5]. Jest to szczególnie istotne u młodszych chorych, u których powikłania te rozwijają się szybciej. Z tego powodu w algorytmach powstało również zalecenie stosowania agonistów w monoterapii lub w terapii skojarzonej z małymi dawkami lewodopy we wczesnej fazie PD, szczególnie u młodszych chorych. Wprawdzie nowe postaci ropinirolu, pramipeksolu czy rotygotyna (leki o przedłużonym uwalnianiu) nie były formalnie przebadane jako potencjalnie odsuwające w czasie powikłania ruchowe (i tym samym nie posiadają takiej rekomendacji), to jednak — biorąc pod uwagę ich znacznie dłuższy niż w przypadku preparatów standardowych czas działania — należy sądzić, że podawane w monoterapii działają przynajmniej tak samo lub lepiej. Opracowanie takiej formuły leków o przedłużonym uwalnianiu nie było podyktowane jedynie potrzebą łatwiejszego dawkowania (raz na dobę).

Tabela 3. Porównanie skuteczności oraz ryzyka wywołania fluktuacji i dyskinez w okresie trwającej 5 lat monoterapii ropinirolem oraz lewodopą (wg [5])

Parametry oceny	Ropinirol	Lewodopa
Skuteczność (UPDRS)	0,8	4,8
Dyskinezy	20%	45%
Fluktuacje	23%	34%
Omamy	17%	6%

UPDRS — *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

Wynikało ono z koncepcji tak zwanej ciągłej stymulacji dopaminergicznej. W licznych badaniach dowiedziono, że pulsacyjna stymulacja receptorów dopaminowych, związana zarówno z farmakokinetyką leku (np. wahania przechodzenia lewodopy do mózgu wskutek konkurencji z białkami pokarmowymi czy perystaltyką przewodu pokarmowego), jak i farmakodynamiką (nadpobudliwość receptorów dopaminowych), odpowiada za rozwój tych powikłań. Zaobserwowano, że im dłuższy okres działania leku, tym niższe ryzyko tych powikłań. W warunkach fizjologicznych dopamina uwalnia się w mózgu w sposób toniczny (stały) i fazowy (dopasowany do potrzeb, np. wskutek ruchu, wysiłku). Podlega także rytmom dobowym, ze szczytem uwalniania w godzinach rannych oraz zmniejszeniem wieczor-

Tabela 4. Rekomendacje *Movement Disorders Society* dla agonistów dopaminy (źródło [12]). Przedrukowano za zgodą z *Pol. Przegl. Neurol.* 2012; 8: 153

Preparat	Wpływ na postęp choroby	Skuteczność w monoterapii	Skuteczność w terapii dodanej do lewodopy	Prewencja fluktuacji i dyskinez	Leczenie fluktuacji i dyskinez
Piribedil	Brak danych	Skuteczny	Skuteczny	Brak danych	Brak danych
Pramipeksol	Brak danych	Skuteczny	Skuteczny	Skuteczny	Skuteczny (F) Brak danych (D)
Pramipeksol ER	Brak danych	Skuteczny	Brak danych	Brak danych	Brak danych
Ropinirol	Brak danych	Skuteczny	Skuteczny	Skuteczny (D) Brak danych (F)	Skuteczny (F) Brak danych (D)
Ropinirol PR	Brak danych	Skuteczny prawdopodobnie	Skuteczny	Skuteczny (D) Brak danych (F)	Skuteczny (F) Brak danych (D)
Rotygotyna	Brak danych	Skuteczny	Skuteczny	Brak danych (F, D)	Skuteczny (F) Brak danych (D)

F — fluktuacje; D — dyskinezy

rem i w nocy. Idealny lek dopaminergiczny powinien naśladować działanie endogennej dopaminy, aby nie generować powikłań ruchowych. Taką zbliżoną do fizjologii farmakokinetyką cechującą się właśnie agoniści o przedłużonym uwalnianiu. Niestety, w próbach wydłużenia działania lewodopy za pomocą nowych postaci o kontrolowanym uwalnianiu czy łączenia lewodopy z inhibitorem COMT (entakaponem), co miało zmniejszyć jej rozkład i wydłużyć czas działania, nie wykazano skuteczności w zakresie opóźnienia wystąpienia fluktuacji i dyskinez [8, 9]. Jedyną postacią lewodopy, która charakteryzuje się takim stałym poziomem działania, to podawana w bardzo zaawansowanym stadium choroby tak zwana lewodopa dojelitowa (za pomocą zgłębnika dojelitowego i zewnętrznej pompy) — system Duodopa [10]. W licznych badaniach rejestracyjnych dotyczących DA, zarówno postaci standardowych, jak i tych o przedłużonym uwalnianiu, dowiedziono ich skuteczności, co stało się powodem ich umieszczenia zarówno w rekomendacjach europejskich *European Federation of Neurological Societies* (EFNS), jak i *Movement Disorders Society* (MDS) na wysokim poziomie siły zaleceń (tab. 4) [11, 12]. W zaleceniach EFNS zarówno ropinirol, jak i pramipeksol i rottygotyna w objawowym leczeniu PD — i w monoterapii i w terapii dodanej do lewodopy w okresie późnym — uzyskały poziom rekomendacji A, natomiast piribedil poziom C. Dotyczy to także postaci ropinirolu i pramipeksolu o przedłużonym uwalnianiu. Natomiast w zakresie prewencji fluktuacji i dyskinez tylko standardowe postaci pramipeksolu i ropinirolu uzyskały

poziom rekomendacji A, brakuje natomiast takich danych odnośnie do ich postaci o przedłużonym uwalnianiu, ale także brakuje danych dla rottygotyny i piribedilu. Nieco inaczej przedstawia się sytuacja w rekomendacjach MDS, w których fluktuacje i dyskinezy potraktowano oddzielnie (tab. 3) [12]. W okresie wczesnym, kiedy zachodzi potrzeba dostosowania leczenia do postępujących objawów chorobowych, zaleca się dodanie agonisty lub lewodopy do wcześniej stosowanych amantadyny lub selegiliny/rasagiliny. W przypadku braku skuteczności lub nietolerancji jednego agonisty autorzy zalecają zamianę na innego AD. Niewątpliwie, pierwszym krokiem postępowania u chorego już przyjmującego agonistę jest zwiększenie jego dawki. Często praktyką w Polsce jest, niestety, stosowanie u chorego suboptymalnych dawek leków (np. 2–4 mg/d. ropinirolu) lub lewodopy (w tym przypadku jednak zwiększanie dawek, szczególnie > 600 mg/d. istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia dyskinez) [13]. W okresie tym powinno się dążyć do optymalizacji leczenia i stosować dawki możliwie najbardziej skuteczne przy braku objawów niepożądanych. W przypadku ropinirolu wyraźne i satysfakcjonujące efekty w badaniach klinicznych osiągnęto przy dawce 9–10 mg/dobę. Oczywiście okno terapeutyczne jest w tym przypadku znacznie szersze i, jeżeli chory dobrze toleruje leczenie, to dawkę można stopniowo zwiększać do 24 mg/dobę. W okresie powikłań ruchowych zalecaną przez EFNS strategią postępowania jest zmniejszenie dawki lewodopy i zastąpienie jej agonistą o przedłużonym uwalnianiu (rekomendacja na poziomie C).

W jednej z publikacji, postępując w ten sposób, znamienne zmniejszono liczbę chorych z dyskinezami. W grupie przyjmującej zmniejszoną dawkę lewodopy z ropinirolem o przedłużonym uwalnianiu dyskinezy występowały u 3 chorych, a w grupie leczonej tylko lewodopą w dotychczasowej większej dawce — aż u 18 chorych [6]. Strategie postępowania w okresie fluktuacji i dyskinez omówiono szczegółowo w innym numerze „Polskiego Przeglądu Neurologicznego” [14].

W leczeniu zaawansowanej fazy PD wykazano także istotny wpływ DA o przedłużonym uwalnianiu na zaburzenia pozaruchowe. Zanotowano poprawę snu (mniej wybudzeń z powodu niesprawności ruchowej i nocnych dyskinez dystonicznych) oraz lepszą sprawność chorych w godzinach porannych, jeszcze przed przyjęciem pierwszej dawki lewodopy [6, 15, 16]. Stałe działanie tych postaci leków w ciągu dnia zmniejsza także nasilenie objawów PD w okresach *off*.

Przeprowadzono także badania porównawcze między postaciami standardowymi i o przedłużonym uwalnianiu, nie stwierdzając różnic w sile ich działania [17, 18]. Natomiast niewątpliwą zaletą tych drugich jest długi czas działania i uzyskanie tym samym tak zwanej ciągłej stymulacji dopaminergicznej. Ponadto chorym jest znacznie łatwiej przyjmować lek raz dziennie (lepszy jest tzw. *compliance*). Bardzo niewiele jest natomiast badań dotyczących bezpośrednich porównań agonistów, a poza tym wynikają z nich trudności interpretacyjne, ponieważ trudno jest dobrać dawki ekwiwalentne, na przykład między bromokryptyną a pramipeksolem. W jednym z nowszych badań wykazano niewielką przewagę ropinirolu nad rotygotyną, ale znowu rodzi się tu pytanie o efektywną dawkę równoważną, szczególnie kiedy oba leki różnią się drogą podania (ropinirol doustnie, rotygotyna transdermalnie) [19].

Nie udowodniono, niestety, postulowanego wcześniej neuroprotektynowego działania agonistów (badanie z zastosowaniem pramipeksolu) [20].

Miejsce agonistów dopaminy w leczeniu zespołu niespokojnych nóg

W 2012 roku EFNS wydało także rekomendacje dotyczące leczenia RLS (proponowana nowa nazwa schorzenia to choroba Willisa-Ekboma) [21]. W RLS leczenie dopaminergiczne jest uzasadnione z racji obserwowanej dysfunkcji układu dopaminergicznego (związanej z podatnością genetyczną oraz zaburzeniami gospodarki żelaza). Mimo nie do końca poznanej etiopatogenezy rola

układu dopaminergicznego nie budzi wątpliwości, a obserwacje kliniczne dotyczące skuteczności leków, takich jak lewodopa czy DA, potwierdzają jej słusność.

Skuteczność lewodopy, postrzeganej przez neurologów jako lek pierwszego rzutu, jest dowiedziona, ale jednocześnie jej częste, długotrwałe podawanie w dawkach przekraczających 200 mg/dobę jest obciążone ryzykiem rozwoju zjawiska augmentacji. Polega ono na nasilaniu się z czasem objawów RLS, co powoduje kolejne zwiększanie dawek lewodopy i dalsze nasilanie się objawów, z pojawianiem się ich wcześniej niż dotąd lub występowaniem przez cały dzień i w większym nasileniu. Z tego powodu lewodopę zaleca się podawać jedynie do maksymalnej dawki dobowej 200 mg i tylko w postaciach RLS tak zwanych intermitujących (okresowych), na przykład gdy objawy pojawiają się 2–3 razy w ciągu 2 tygodni. W postaciach ciągłych (codziennych lub prawie codziennych) w zaleceniach EFNS wskazuje się dwie grupy leków pierwszego rzutu (zalecenie poziomu A) — DA (ropinirol, rotygotyna, pramipeksol) oraz leki przeciwpadaczkowe z grupy agonistów receptorów adrenergicznych alfa₂, takie jak gabapentyna oraz pregabalina. W rekomendacjach preferuje się gabapentynę o przedłużonym uwalnianiu — dostępny już w Stanach Zjednoczonych *gabapentin enacarbil* w dawce 1200 mg podawanej raz na dobę. W odniesieniu do DA trzeba nadmienić, że rekomendacje EFNS dotyczą jedynie preparatów standardowych; poza rotygotyną nie było dotąd badań dotyczących postaci o przedłużonym uwalnianiu. Jednak, przez analogię do skuteczności rotygotyny podawanej raz na dobę rano, można oczekiwać podobnego działania odpowiednich postaci ropinirolu czy pramipeksolu. Ryzyko augmentacji podczas stosowania DA jest niskie, szczególnie jeśli są respektowane zalecenia co do dawkowania. W tym przypadku, przez analogię do PD, można zaobserwować korzystniejsze działanie postaci o przedłużonym uwalnianiu i długim czasie działania nad preparatami krótkodziałającymi. Należy pamiętać o czasie koniecznym do osiągnięcia tak zwanego maksymalnego stężenia leku (t_{max}), który dla postaci o przedłużonym uwalnianiu jest dłuższy, co oznacza również późniejsze działanie leku. Na przykład t_{max} dla standardowej postaci ropinirolu wynosi 1,5 godziny, co oznacza, że lek należy podać właśnie 1,5 godziny przed spodziewanym początkiem objawów, który jest osobniczo zmienny (np. niektórzy mają objawy już o godzinie 18.00, inni

Tabela 5. Rekomendowane przez *European Federation of Neurological Societies* dawki leków pierwszego rzutu (rekomendacja na poziomie A) w leczeniu codziennej postaci zespołu niespokojnych nóg

Lek	Dawka [mg/d.]
Rotygotyna (postać transdermalna)	1–3
Ropinirol (p.o.)	2,1–3,1
Pramipeksol (p.o.)	0,25–0,75
<i>Gabapentin enacarbil</i> (p.o.)	1200
Pregabalina (p.o.)	150–450

p.o. (*per os*) — doustnie

dopiero po 22.00). Dla postaci ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu czas do t_{max} wynosi około 6 godzin, a stężenie, przy ciągłym podawaniu, stabilizuje się po około 4 dniach [2, 22]. W rekomendacjach, na podstawie badań klinicznych, zaleca się raczej małe dawki agonistów, co oznacza także niższe koszty, a leki w tym wskazaniu w Polsce nie są refundowane (tab. 5).

Praktyczne zasady terapii, działania niepożądane i sposoby ich pokonywania

Agoniści dopaminy to grupa leków niepozbawionych działań niepożądanych. Najczęstsze z nich, pojawiające się w okresie włączania leku, to uczucie nudności oraz oszołomienia i bólów głowy. Z tego powodu preparaty standardowe zalecano włączać bardzo powoli, ze zwiększaniem dawki w odstępach 7-dniowych, co powodowało dochodzenie do skutecznej dawki w ciągu co najmniej 6–8 tygodni. W przypadku preparatów o przedłużonym uwalnianiu sytuacja jest znacznie prostsza, ponieważ ta postać jest znacznie lepiej tolerowana i w przypadku ropinirolu można rozpocząć terapię od dawki 2 mg/dobę, szybciej dochodząc do większych dawek (można zwiększać o 2 mg co 7 dni). Według doświadczeń autora zazwyczaj nie powoduje to istotnych działań niepożądanych. Jeśli takie wystąpią, to dawkę można zmniejszyć do poprzedniej dobrze tolerowanej i, na przykład, po 2 tygodniach ponownie podjąć próbę (często skuteczną) zwiększenia dawki. Takie działania mogą wystąpić, jeżeli tabletkę o przedłużonym uwalnianiu zostanie pokruszona lub przełamana, tracąc swoje właściwości i stając się standardową, ale podaną jednorazowo w bardzo dużej dawce. Taki sam efekt nakładania się stężeń (i tym samym działań niepożądanych) można zaobserwować w przypadku podawaniu tego leku 2 razy dziennie (co jest obserwowaną przez

autora praktyką w polskich poradniach neurologicznych). Jeśli chcemy naśladować fizjologiczne działanie układu dopaminergicznego, to uzasadnione jest podawanie leku tylko raz dziennie rano. W niektórych przypadkach współistnienia PD i RLS można dodać preparat standardowy lub małą dawkę, na przykład 2 mg (ropinirol), preparatu o powolnym uwalnianiu w godzinach wieczornych. Włączanie agonisty powinno być bardzo ostrożne u chorych z omamami w wywiadzie oraz u tych z otępieniem, ponieważ może to nasilić lub sprowokować wystąpienie omamów pod wpływem leczenia. U takich chorych zawsze trzeba odstawić leki o wysokim potencjale wyzwalania omamów, zwykle w następującej kolejności: leki antycholinergiczne, amantadyna, inhibitory MAO-B i COMT, DA i na końcu lewodopa [23]. Włączanie agonisty jest także nieuzasadnione u chorych z zanikiem wieloukładowym oraz u chorych z PD i współistniejącą znaczną dysautonomią (ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego), bowiem DA działają hipotensyjnie. Ich włączenie u chorych przyjmujących leki przeciw nadciśnieniu zawsze wymaga kontroli ciśnienia z powodu ryzyka jego spadków i niekiedy konieczne jest zmniejszenie dawek lub wręcz odstawienie leku hipotensyjnego.

Podczas dłuższego stosowania DA może dochodzić do powstawania obrzęków wokół kostek. Do istotnych z praktycznego punktu widzenia działań niepożądanych należy zaliczyć także napady senności po agonistach, chociaż obecnie opisuje się senność po wszystkich lekach dopaminergicznych. W tym przypadku chodzi jednak o nagłe niekontrolowane zaśnięcia, które mogą być groźne dla prowadzących pojazdy czy obsługujących niebezpieczne urządzenia. Zawsze trzeba ostrzegać chorych przed możliwością takich powikłań leczenia za pomocą DA [24].

Do najświeższych i ostatnio bardzo intensywnie badanych należą powikłania neuropsychiatryczne dotyczące sfery zachowań. Okazuje się bowiem, że u osób przyjmujących DA może wystąpić zespół określany mianem utraty kontroli impulsów (ICD, *impulse control disorder*). Należy go odróżniać od zespołu dysregulacji dopaminergicznej (DDS, *dopamine dysregulation syndrome*), który jest raczej związany z przyjmowaniem lewodopy (charakterystyka obu zespołów znajduje się w tab. 6). Częstość występowania ICD początkowo szacowano na około 7% chorych przyjmujących agonistów. Wyniki nowszego badania o akronimie DOMINION, którym objęto 3095 chorych, wska-

Tabela 6. Zespoły zaburzeń zachowania po stosowaniu leków dopaminergicznych**Zespół dysregulacji dopaminergicznej (DDS, dopamine dysregulation syndrome)**

Stosowanie większych dawek leków niż konieczne w celu kontroli ruchowej — głównie lewodopy: nadmierne pobudzenie, niepokój, zwykle towarzyszące nasilone dyskinezy pląsawicze

Zespół zaburzeń kontroli impulsów (ICD, impulse control disorder)

Podczas stosowania terapeutycznych dawek agonistów dopaminy obserwuje się: patologiczny hazard, *punding* (bezcelowe powtarzane wykonywanie czynności, np. układanie przedmiotów wg określonego klucza), hiperseksualność, hiperoralność, patologiczne zakupy

zują na częstość występowania wynoszącą 13,6% [25, 26]. Czynniki ryzyka wystąpienia takiego powikłania są: hazard w przeszłości, objawy obsesyjno-kompulsywne, osobowość poszukująca nowości, większe nasilenie depresji, wczesny początek choroby, impulsywność, większa dawka lewodopy, większa niesprawność ruchowa, dyskinezy [26]. W przypadku wystąpienia ICD należy zmniejszyć dawkę lub odstawić agonistę. U części chorych może to nie przynieść poprawy. Istnieją doniesienia o skuteczności (100% poprawy w cytowanej pracy) zastosowanej w takiej sytuacji amantadyny [27].

Podczas stosowania agonistów należy pamiętać, że w zakresie generowania dyskinez pląsawiczych działają one synergistycznie z lewodopą. Zatem dołączenie ich do lewodopy u chorych z dyskinezami bez zmniejszenia dawki lewodopy może nasilić dyskinezy.

Leki te wchodzi w nieliczne interakcje — w przypadku ropinirolu należy pamiętać o potencjalnym zmniejszeniu skuteczności leczenia u osób palących tytoń. Natomiast, w związku z metabolizowaniem przez cytochrom P450 CYP1A2, takie leki, jak: cyprofloksacyna, metyloksantyny (teofilina), leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (np. fluwoxamina), oraz leki antyarytmiczne, takie jak amiodaron czy meksyletyna, mogą nasilać działanie ropinirolu. Z kolei klirens nerkowy pramipeksolu może się zmniejszać (a jego działanie tym samym nasilać) pod wpływem amantadyny, tiazydów, antagonistów wapnia (werapamil) oraz antagonistów receptora H₂ (ranitydyna, cymetydyna). Agoniści nie konkurują z białkami pokarmowymi o wchłanianie, zatem ich podawanie nie wiąże się z restrykcjami dietetycznymi. Zaleca się ich podawanie po posiłku, co szczególnie w po-

Tabela 7. Praktyczne uwagi dotyczące stosowania leków z grupy agonistów dopaminy (źródła [2, 23])

Agoniści dopaminy są skuteczni w zmniejszaniu wszystkich kluczowych objawów choroby Parkinsona, z wyjątkiem tzw. objawów niedopaminergicznych, takich jak: dyzartria, zaburzenia równowagi i upadki, napady przymrożenia fazy on

Leki te można stosować łącznie z pokarmami białkowymi (brak interakcji na poziomie ich wchłaniania)

Dawki należy zwiększać stopniowo — powoli w przypadku preparatów standardowych (np. ropinirol przez pierwszy miesiąc od dawki 3 × 0,25 mg do 3 × 1,0 mg) i szybciej w przypadku preparatów o przedłużonym uwalnianiu (ropinirol od dawki 2 mg/d. co 7 dni o 2 mg do dawki skutecznej), zaś w przypadku objawów niepożądanych należy wrócić do poprzedniego poziomu dawkowania i ponownie zwiększyć dawki po dłuższym czasie

Wyraźnie skuteczne dawki w monoterapii dobiera się indywidualnie, stopniowo je zwiększając, ale np. dla ropinirolu to dawka 8–10 mg/d.

Leki o przedłużonym uwalnianiu podaje się w jednej dawce rano

Tabletek nie wolno dzielić ani rozkruszać (utrata powolnego uwalniania i ryzyko objawów niepożądanych)

Preparat standardowy można zamienić w ciągu jednej doby na preparat o przedłużonym uwalnianiu i odwrotnie, ale z zachowaniem dawki ekwiwalentnej, np. w przypadku ropinirolu z 3 × 3 mg na 8–10 mg/d.

W przypadku braku skuteczności lub nietolerancji jednego agonisty można go zamienić na inny (są publikowane tabele z orientacyjnym przelicznikiem dawek)

Leków tych, podobnie jak lewodopy, nie wolno nagle ani zbyt szybko odstawiać ze względu na ryzyko rozwoju zespołu parkinsonizm-gorączka (podobnego do złośliwego zespołu poneuroleptycznego)

Agonistów dopaminy należy stosować ostrożnie u chorego nawet z łagodnym otępieniem i omamami w wywiadzie (ryzyko nasilenia omamów)

Możliwa jest kumulacja działania hipotensyjnego agonistów dopaminy z działaniem leków przeciw nadciśnieniu — ryzyko spadków ciśnienia, dlatego należy zmniejszyć dawki leków hipotensyjnych

Należy ostrzegać chorych przed napadami senności i zaburzeniami zachowania (informacja o ryzyku powinna być skierowana do rodziny lub opiekunów, konieczna jest obiektywna informacja w przypadku wystąpienia tych zaburzeń) w postaci zespołu utraty kontroli impulsów — niekiedy konieczne jest odstawienie leku

Konieczne jest wykonywanie kontrolnych badań laboratoryjnych (morfologia, próby wątrobowe, kreatynina) raz do roku

czątkowej fazie leczenia zmniejsza niepożądane działania gastryczne. Niektóre praktyczne uwagi dotyczące stosowania DA umieszczono w tabeli 7.

Podsumowanie

Agoniści dopaminy to wartościowa grupa leków, która przetrwała próbę czasu, a wprowadzenie postaci o przedłużonym uwalnianiu jeszcze

poprawiło ich efektywność. Leki te są szczególnie przydatne u młodszych chorych, kiedy planuje się długoletnią terapię, a na stan chorych w perspektywie kilku następnych lat wpływ ma właśnie rodzaj terapii początkowej. Agoniści dopaminy pozwalają na odsunięcie w czasie wystąpienia fluktuacji i dyskinez. U chorych z już zaawansowaną PD ich długi i ciągły sposób działania w ciągu doby powoduje zmniejszenie nasilenia przykrych dla chorego objawów fazy *off*, natomiast poprzez działanie także w godzinach nocnych wpływa na poprawę snu (mniej wybudzeń z powodu niesprawności, ustąpienie dystonii wczesnoporannej, poprawa w zakresie RLS — częstego u chorych z PD, lepsza sprawność w godzinach porannych). W świetle nowych badań nad możliwymi działaniami niepożądanymi, takimi jak napady senności oraz zespół ICD, trzeba te leki stosować za świadomością takiego ryzyka i zbierać wywiad w tym kierunku, aby dostatecznie szybko zmniejszyć dawkę lub odstawić lek. Dotyczy to jednak kilku-kilkunastu procent chorych leczonych z powodu PD. Leki te można stosować w terapii zarówno wczesnej (odsuwają ryzyko powikłań ruchowych), jak i późnej PD (pozwalają zmniejszyć istniejące powikłania, ograniczają objawy nocne). W RLS, szczególnie w postaci codziennej, DA stanowią tak zwaną pierwszą linię leczenia. W Polsce objęte tylko częściową (30%) refundacją w PD są ropinirol i piribedil; stosowane w RLS leki te są w pełni odpłatne.

PIŚMIENNICTWO

- Pritchett A.M., Morrison J.F., Edwards W.D. i wsp. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin. Proc.* 2002; 77: 1280–1286.
- Białecka M. Farmakologia leków przeciwparkinsonowskich. W: Sławek J., Friedman A., Bogucki A., Opala G. (red.). *Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe*. Tom 1. Via Medica, Gdańsk 2011: 175–198.
- Barone P., Poewe W., Albrecht S. i wsp. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 573–580.
- Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 563–570.
- Rascol O., Brooks D.J., Korczyn A.D. i wsp.; 056 Study Group. Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa. *Mov. Disord.* 2006; 21: 1844–1850.
- Pahwa R., Stacy M.A., Factor S.A. i wsp.; EASE-PD Adjunct Study Investigators. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68: 1108–1115.
- Rascol O., Brooks D.J., Melamed E. i wsp.; LARGO Study Group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365: 947–954.
- Block G., Liss C., Reines S.; the CR First Study Group. Comparison of immediate-release and controlled release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. A multicenter 5-year study. *Eur. Neurol.* 1997; 37: 23–27.
- Warren Olanow C., Kieburtz K., Rascol O. i wsp.; Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation in Parkinson's Disease (STRIDE-PD) Investigators. Factors predictive of the development of levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2013; 28: 1064–1071.
- Sławek J., Bogucki A. [Levodopa intestinal infusion therapy in Parkinson's disease]. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2010; 44: 396–403.
- Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B.R. i wsp. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2013; 20: 5–15.
- Fox S.H., Katzenschlager R., Lim S.Y. i wsp. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011; (supl. 3): S2–S41.
- 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.
- Sławek J. Fluktuacje i dyskinezy w chorobie Parkinsona. *Pol. Przegl. Neurol.* 2012; 8: 145–155.
- Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Rolfe K.A. i wsp. Improvements in nocturnal symptoms with ropinirole prolonged release in patients with advanced Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2012; 19: 105–113.
- Trenkwalder C., Kies B., Rudzińska M. i wsp. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, placebo controlled study (RECOVER). *Mov. Disord.* 2011; 26: 90–99.
- Poewe W., Rascol O., Barone P. i wsp.; Pramipexole ER Studies Group. Extended-release pramipexole in early Parkinson disease: a 33-week randomized controlled trial. *Neurology* 2011; 77: 759–766.
- Stocchi F., Hersh B.P., Scott B.L., Nausieda P.A., Giorgi L.; Ease-PD Monotherapy Study Investigators. 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 2883–2895.
- Giladi N., Boroojerdi B., Korczyn A.D. i wsp. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov. Disord.* 2007; 22: 2398–2404.
- Schapira A.H., McDermott M.P., Barone P. i wsp. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 747–755.
- Garcia-Borreguero D., Ferini-Strambi L., Kohonen R. i wsp. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. *Eur. J. Neurol.* 2012; 19: 1385–1396.
- Sławek J., Białecka M. Leczenie zespołu niespokojnych nóg. W: Sławek J., Bogucki A. (red.). *Zespół niespokojnych nóg*. Termedia, Poznań 2008: 129–166.
- Sławek J. Praktyczne wskazówki dotyczące leczenia choroby Parkinsona. *Med. Prakt. Neurol.* 2012; 3: 34–40.
- Frucht S., Rogers J.D., Greene P.E., Gordon M.F., Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999; 52: 1908–1910.
- Voon V., Fox S.H. Medication-related impulse control and repetitive behaviours in Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 2007; 64: 1089–1096.
- Voon V., Sohr M., Lang A.E. i wsp. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case-control study. *Ann. Neurol.* 2011; 69: 986–996.
- Thomas A., Bonanni L., Gambi F., Di Iorio A., Onofri M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann. Neurol.* 2010; 68: 400–404.