



Prof. dr hab. n. med. Urszula Fiszer
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP
Warszawa

Postępowanie w powikłaniach ruchowych w chorobie Parkinsona: aktualne i nowe strategie leczenia

Alberto J. Espay, MD, MSc

Department of Neurology,
James J. and Joan A. Gardner
Center for Parkinson's disease
and Movement Disorders,
University of Cincinnati
Neuroscience Institute,
Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
Department of Neurology,
James J. and Joan A. Gardner
Center for Parkinson's disease
and Movement Disorders,
University of Cincinnati
Neuroscience Institute, 260
Stetson Street, Suite 2300,
PO Box 670525, Cincinnati,
OH 45267-0525, USA

e-mail: alberto.espay@uc.edu

Neurol Clin 28 (2010) 913-925

Neurologia po Dyplomie
2011; 6 (2): 55-63

SŁOWA KLUCZOWE: choroba Parkinsona, powikłania ruchowe, fluktuacje ruchowe, dyskinezy

W początkowych stadiach choroby Parkinsona (PD) nawet proste strategie terapeutyczne istotnie poprawiają sprawność pacjentów. Wraz z postępem choroby pojawiają się jednak powikłania ruchowe, które dość szybko stają się główną przyczyną niesprawności chorych, a ich leczenie stanowi duże wyzwanie. Klasycznie powikłania ruchowe PD oznaczają występowanie zaburzeń ruchowych o charakterze hipo- lub hiperkinetycznym wynikających z postępu choroby lub leczenia farmakologicznego. Artykuł koncentruje się na aktualnych i rozwijających się metodach leczenia farmakologicznego i chirurgicznego powikłań ruchowych PD oraz strategiach zmniejszających ryzyko wystąpienia tych powikłań. W pracy pominięto grupę powikłań pozaruchowych (np. zaburzenia autonomiczne, zaburzenia snu lub nastroju, otępienie), które również występują w tej chorobie.

Obraz kliniczny i epidemiologia powikłań ruchowych

Najczęstszymi powikłaniami ruchowymi w PD są fluktuacje ruchowe. Występują one zazwyczaj pod postacią skrócenia działania leku (wearing off) i dyskinez szczytu dawki, kiedy stymulacja dopaminergiczna wykracza poza okno terapeutyczne. Pełen zakres powikłań ruchowych w zależności od nasilenia stymulacji dopaminergicznej przedstawiono w tabeli 1. Objaw skrócenia działania leku lub pogorszenie końca dawki polega na występowaniu objawów parkinsonowskich o nasileniu jak przed leczeniem tuż przed końcem działania leku dopaminergicznego, czyli przed wystąpieniem fazy off. Dyskinezy jednofazowe, najczęściej dyskinezy szczytu dawki, charakteryzują się występowaniem ruchów pływających w obrębie tułowia, ramion i szyi podczas maksymalnego (supra) terapeutycznego działania leków dopaminergicznych w fazie on (ryc. 1A, B). Ruchy pływające są obecne w spoczynku, ale nasilają się podczas wykonywania ruchów dowolnych i w sytuacjach stresowych. Odwrotnie, dyskinezy dwufazowe, czyli końca lub początku dawki, manifestują się balicznymi ruchami nóg, zaczynającymi się w okresie przejściowym między fazami off i on (ryc. 1C). Pojawić mogą się również szybkie fluktuacje typu on-off (zespół przełączenia – przyp. tłum.), jak również tzw. yo-yoing. Ostatnie określenie odnosi się do występowania stanów off (np. pod postacią drżenia) i on (w tym dyskinez jednofazowych) w bardzo krótkich

TABELA 1. ZAKRES POWIKŁAŃ RUCHOWYCH PD

Występujące głównie w fazie off	Występujące głównie w fazie on	Stany pośrednie
Możliwe do przewidzenia skrócenie działania leku (wearing off)	Dyskinezy szczytu dawki (dyskinezy jednofazowe)	Dyskinezy dwufazowe (końca i początku dawki)
Przypadkowe off	Zamrożenie fazy on (rzadko)	Zespół przełączenia – fluktuacje on-off
Dystonia fazy off (dystonia wczesnego poranka)	Mioklonie (związane z podawaniem lewodopy lub amantadyny)	Yo-yoing
Zamrożenie chodu	Nagłe pojawienie się fazy off	
Opóźnienie fazy on		

odstępach czasu, praktycznie bardziej jednocześnie niż sekwencyjnie. Uważa się, że za tego typu powikłania ruchowe, jak również za opóźnienie pojawienia się fazy on odpowiedzialna jest zaburzona farmakokinetyka lewodopy, a dokładniej niepełna lub trudna do przewidzenia absorpcja lewodopy w dwunastnicy. Problem ten jest szczególnie wyraźny, gdy stosowane dawki lewodopy są bliskie progu terapeutycznego. Absorpcja leku może być zakłócona konkurencyjnym wchłanianiem białek pokarmowych podczas wydłużonej fazy opróżniania żołądka, co jest częstym zjawiskiem w PD.

Inne wzorce dyskinez zostały zaprezentowane na rycinach 1D-F. W zaawansowanych stadiach PD dyskinezy mogą być wyraźniejsze w obrębie twarzy, a mniej nasilone w kończynach. Zwykle jednak dyskinezy dolnej połowy twarzy pojawiają się dość wcześnie w przebiegu parkinsonizmu, a ten wzorzec zaburzeń ruchowych jest bardziej typowy dla zaniku wieloukładowego, szczególnie jeśli towarzyszą im dyskinezy stóp (ryc. 1F).

Skrócenie działania leku, czyli zjawisko wearing off, pojawia się w ciągu 6 miesięcy od włączenia lewodopy u blisko jednej czwartej chorych, a w ciągu 18 miesięcy aż u połowy z nich.¹ Dyskinezy indukowane lewodopą występują później – w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia pojawiają się u jednej dziesiątej pacjentów, a po 18 miesiącach u jednej czwartej.¹ Powikłanie to, w ciągu kilku lat od rozpoczęcia stosowania lewodopy, dotyczy 45-85% pacjentów z PD.^{2,3}

Czynnikami ryzyka pojawienia się powikłań ruchowych w PD są: młody wiek zachorowania, większe nasilenie choroby, dłuższy czas trwania choroby i długotrwała ekspozycja na lewodopę (ryc. 2).^{3,4}

Patofizjologia powikłań ruchowych

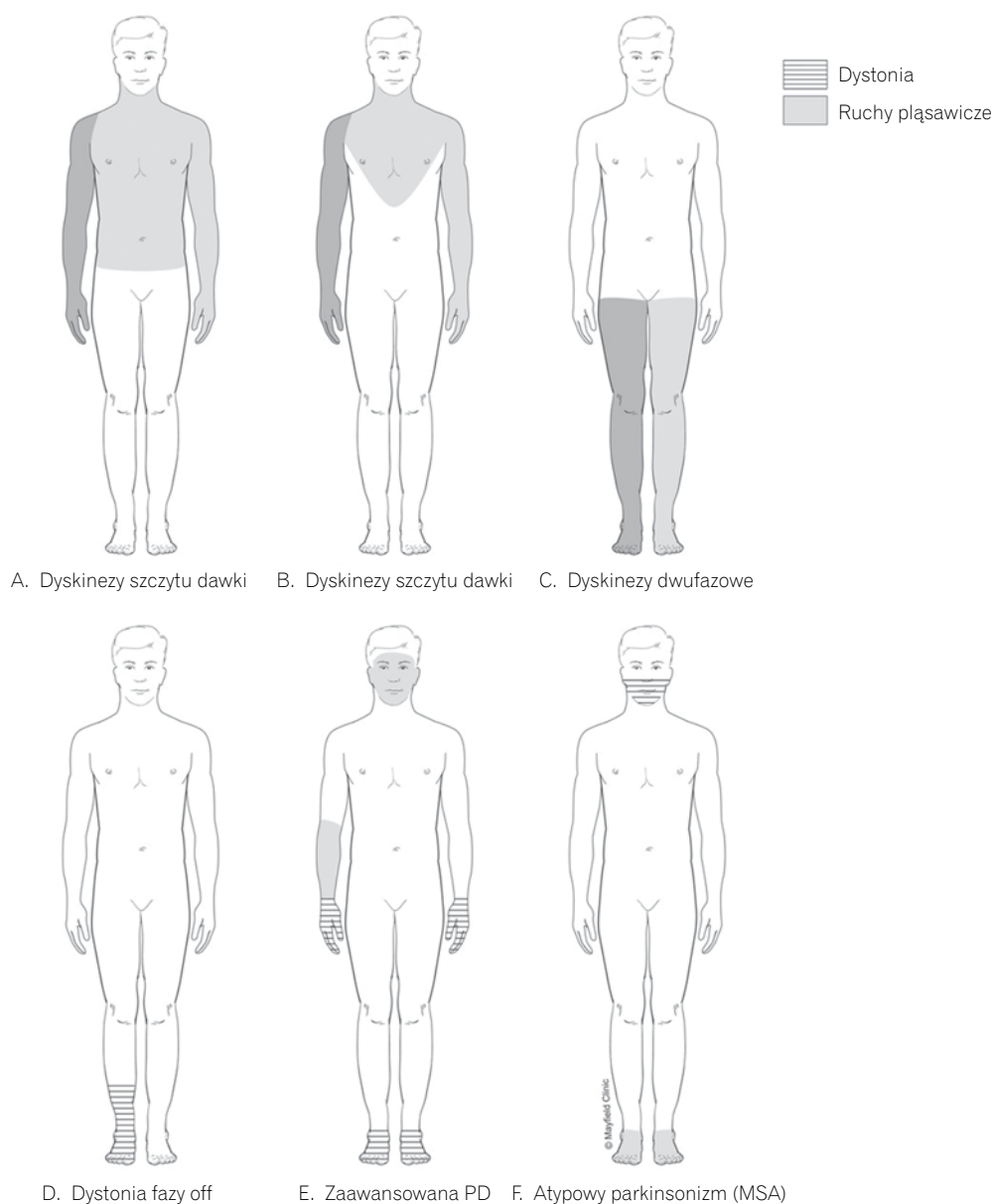
W warunkach fizjologicznych stymulacja receptorów dopaminergicznych w prążkowie odbywa się w sposób toniczny, czyli stały, a nie fazowy lub przerywany. Istotnym ograniczeniem stosowania lewodopy jest więc jej krótki czas półtrwania, który wymusza konieczność przyjmowania leku kilka razy na dobę. Na początku choroby pula neuronów szlaku czarno-prążkowiego, wykorzystując fazowo dostarczaną lewodopę, zapewnia względnie stałą zbliżoną do fizjologicznej, toniczną stymulację receptorów dopaminowych, co pozwala

uniknąć fluktuacji ruchowych będących objawem maksymalnych i minimalnych stężeń lewodopy. Wraz z rozwojem choroby i zmniejszaniem się gęstości presynaptycznych neuronów dopaminergicznych, zmniejsza się również ich zdolność buforująca. W rezultacie stężenie dopaminy w synapsie staje się wiernym odzwierciedleniem stężenia lewodopy w surowicy, przez co zawęża się zakres terapeutyczny. Pulsacyjna stymulacja receptorów dopaminowych w skorupie jest najprawdopodobniej odpowiedzialna za niedostateczną plastyczność układu dopaminergicznego. Ujawnia się ona jako utrata typowego wzorca zachowywania się dyskinez.

Dyskinezy

Dyskinezy są niepożądanymi zjawiskami hiperkinetycznymi w zespole parkinsonowskim, wynikającymi z przekraczającej zakres terapeutyczny, nadmiernej lub niedostatecznej, stymulacji dopaminergicznej.⁵ W przeciwieństwie do względnie stałego progu terapeutycznego, przy którym widoczne są korzystne działania ruchowe leku, próg dla dyskinez wraz z postępem choroby obniża się. Aby wystąpiły dyskinezy, muszą zostać spełnione dwa warunki: (1) stymulacja dopaminergiczna musi być pulsacyjna, a nie ciągła; dochodzi do tego wskutek stosowania lewodopy lub selektywnego krótko działającego agonisty receptorów D₁ lub D₂, (2) zmniejszeniu musi ulec pula neuronów szlaku czarno-prążkowiego przy zachowanym unerwieniu prążkowiego (czyli musi dojść do izolowanej degeneracji neuronów presynaptycznych). Dłuższy czas półtrwania większości agonistów dopaminowych (>6 godz.) w porównaniu z lewodopą (około 90 minut) tłumaczy ich mniejszy potencjał wywoływania dyskinez. Pierwotna degeneracja neuronów prążkowiego, do której dochodzi w takich parkinsonizmach postsynaptycznych, jak zanik wieloukładowy, zwyrodnienie korowo-podstawne i postępujące porażenie nadjądrowe, zapobiega występowaniu dyskinez. Wyjątkiem może być zanik wieloukładowy, jednak objawy tej choroby i kolejność ich pojawiania się powinny naprowadzić klinicystę na właściwe rozpoznanie (ryc. 1F).

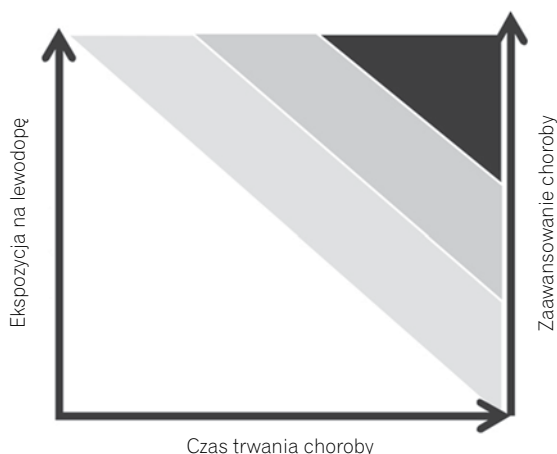
Dyskinezy szczytu dawki dotyczące górnej części ciała wynikają z nadmiernej aktywności szlaków dopaminowych biegnących z prążkowiego do wewnętrznych części gałki błędnej (GPi) oraz części siateczkowatej istoty czarnej (bezpośredni



RYCINA 1. Typowe wzorce topograficzne różnych rodzajów dyskinez. **(A)** Dyskinezy szczytu dawki indukowane lewodopą obejmują głównie górną część tułowia, szyję i ramiona, zwłaszcza po stronie bardziej dotkniętej procesem chorobowym. **(B)** Dyskinezy potowicze o większym nasileniu w obrębie ramion niż kończyn dolnych mogą być również objawem dyskinez szczytu dawki, szczególnie w przypadku pacjentów z PD o wczesnym początku. **(C)** Dyskinezy dwufazowe dotyczą głównie nóg, oszczędzają tułów, szyję i ramiona. **(D)** Jednostronna dystonia stopy po stronie, po której objawy parkinsonowskie są bardziej nasilone, jest typowym przykładem dystonii fazy off. **(E)** Ruchy choreoatetotyczne w obrębie twarzy, zajęcie dłoni z lub bez patologicznego ustawienia stopy, mogą występować u osób w zaawansowanym stadium PD. **(F)** Dystonia twarzy z dyskinezami stóp to szandarowa topografia objawów, która u pacjentów z ustalonym wcześniej rozpoznaniem PD powinna sugerować zanik wieloukładowy (MSA). Obszary zakreskowane poziomymi liniami dotyczą dystonii, jasnoszare – ruchów pływawiczych, a ciemnoszare wskazują na większe nasilenie objawów. We wszystkich przypadkach choroba zaczynała się od prawej strony ciała (Dzięki uprzejmości Mayfield Clinic, Cincinnati, OH, za zgodą).

szlak ruchowy), podczas gdy patofizjologia dyskinez końca dawki dotyczących dolnej połowy ciała nie została dotąd wyjaśniona. Z kolei tzw. dystonia fazy off pojawiająca się zwykle pod koniec działania leku dopaminergicznego manifestuje się zgięciem podeszwowym stopy oraz palców od drugiego

do piątego i wyprostem palucha po stronie większego nasilenia objawów parkinsonowskich. U podstaw tego zjawiska leży niedostateczna aktywność szlaku biegnącego z prążkowiec do zewnętrznych części gałki błędnej, w którym główną rolę odgrywają receptory D_2 (GPe, pośredni szlak ruchowy).



RYCINA 2. Główne czynniki ryzyka występowania dystonii. Trójkąt w prawym górnym rogu reprezentuje teoretycznie największe ryzyko dyskinez wskutek dłuższego trwania choroby, większego nasilenia objawów i większej skumulowanej ekspozycji na lewodopę. Te czynniki, chociaż są wzajemnie powiązane, stanowią jednocześnie niezależne czynniki ryzyka rozwoju dyskinez. Wczesny początek zachorowania na PD, jeden z głównych czynników ryzyka dyskinez, jest również czynnikiem niezależnym, niezwiązanym z czasem trwania choroby i jej nasileniem.

Leczenie dyskinez

W przeszłości zalecano rozpoczęcie leczenia PD od stosowania agonistów dopaminy. Takie postępowanie miało opóźnić włączenie lewodopy i ograniczyć ekspozycję na lek, a przez to zmniejszyć ryzyko rozwoju dyskinez indukowanych lewodopą. Takie postępowanie wydawało się uzasadnione u osób młodych, bardziej narażonych na wystąpienie tego rodzaju powikłań ruchowych i najprawdopodobniej wymagających długotrwałego podawania lewodopy.⁶ Okazuje się jednak, że czas między włączeniem leczenia lewodopą a wystąpieniem dyskinez nie różni się u osób młodych i starszych.³ Dlatego nie zaleca się już opóźniania włączania lewodopy u osób, którym lek może pomóc, w celu odroczenia pojawienia się dyskinez.

Występowanie dyskinez nie zawsze wymaga zmiany leczenia. Mimo że dyskinezy niepokoją lekarzy i opiekunów, to rzadko są zauważane przez pacjentów i stanowią bezpośredni powód ich niesprawności.⁷ Kiedy u chorego występują jednofazowe dyskinezy utrudniające funkcjonowanie, zaleca się wdrożenie następujących strategii:

1. Zmniejszenie dawki lewodopy lub zastąpienie jej agonistą dopaminowym jest zwykle skuteczne, ale odbywa się kosztem nasilenia objawów parkinsonowskich i zwiększenia częstości występowania zjawiska wearing off.⁸
2. Dodanie antagonisty NMDA amantadyny (Symmetrel), która jest jedynym lekiem o udowodnionym działaniu zmniejszającym dyskinezy bez jednoczesnego nasilenia objawów parkinsonowskich.⁹⁻¹¹ Skuteczność amantadyny jest jednak ograniczona w czasie i według niektórych doniesień lek działa najlepiej w ciągu pierwszych 8 miesięcy od włączenia.¹² Amantadyna może także indukować objawy psy-

chotyczne, zaburzać funkcje poznawcze i powodować obrzęki i *livedo reticularis* na kończynach dolnych.¹³ Należy przerwać podawanie leku, jeśli pojawi się któreś z wymienionych działań niepożądanych.

3. Podanie klozapiny (Clozaril) może zmniejszyć nasilenie dyskinez o 50% i skrócić o 30% czas ich trwania, czyli wydłużyć ok. 2,5 godziny czas fazy on bez dyskinez.¹⁴ Stosowanie tego leku ogranicza konieczność cotygodniowego badania krwi wynikającego ryzyka agranulocytozy, jak również fakt, że jej działanie dotyczy głównie komponentu spoczynkowego dyskinez szczytu dawki, a nie komponentu związanego z ruchem, który jest głównym powodem niesprawności.¹⁴
4. Leczenie chirurgiczne, jak głęboka stymulacja mózgu (DBS) w rejonie jądra niskowzgórzowego (STN) lub gałki bladej albo pallidotomia w przypadku braku możliwości zastosowania DBS.

Wymienione wcześniej opcje farmakologiczne są nieskuteczne w przypadku dyskinez dwufazowych dotyczących głównie kończyn dolnych. Ten typ dyskinez może wolniej odpowiadać na leczenie zwiększające toniczną aktywność dopaminergiczną, czyli podobne do stosowanego w przypadku zjawiska wearing off. W tym przypadku szczególnie skuteczne mogą okazać się podskórne iniekcje apomorfiny (Apokyn, patrz dalej).

Badane strategie postępowania w dyskinezach

Trwające obecnie badania eksperymentalne, jak również wczesne fazy badań klinicznych, wskazują na możliwą rolę w leczeniu dyskinez antagonistów receptorów glutaminianergicznych (zmniejszających przeżywalność przez receptory D_1), antagonistów receptorów kannabinoidowych, antagonistów receptorów adrenergicznych α_2 (hamujących GPe), antagonistów receptorów adenylozynowych A_{2A} oraz agonistów receptorów $5-HT_{1A}$.¹⁵ Wykazano, że selektywny antagonist receptorów adenylozynowych A_{2A} , istradefyllina, skraca fazy off, lecz nie wpływa na dyskinezy.¹⁶ Sarizotan, agonista receptorów $5-HT_{1A}$ i antagonist receptorów D_3/D_4 , w dawkach nie nasilających objawów parkinsonowskich, nie wywiera korzystnego wpływu na dyskinezy.¹⁷ Badania nad nowymi metodami terapii dyskinez dotyczą obecnie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatów działających na wymienione wcześniej cele terapeutyczne (tab. 2).

Postępowanie w zaburzeniach ruchowych fazy off i związanych z wyczerpaniem dawki

Cel terapeutyczny w stanach wyłączenia (faza off) wydaje się stosunkowo prosty, ponieważ jest nim zwiększenie stymulacji dopaminergicznej. Realizacja tego celu jest możliwa

TABELA 2. NOWE METODY LECZENIA POWIKŁAŃ RUCHOWYCH PD

Metoda leczenia	Docelowe powikłanie ruchowe	Mechanizm działania	Faza badania
Żel dojelitowy zawierający lewodopę z karbidopą (Duodopa)	Wyczerpanie dawki, zamrożenie chodu, dyskinezy	Prekursor dopaminy	Faza 3
Skojarzenie lewodopy z karbidopą (Sinemet)	Wyczerpanie dawki, zamrożenie chodu, dyskinezy	Prekursor dopaminy	Faza 3
Wlewy podskórne lizurydu	Wyczerpanie dawki	Izoergolinowy agonista dopaminy	Faza 2/3
Ropinirol o kontrolowanym uwalnianiu (Requip XL)	Czas do pojawienia się dyskinezy powyżej 2 lat	Długodziałający agonista dopaminy (CDS)	Faza 3
Lewodopa podawana podskórnie	Wyczerpanie dawki, zamrożenie chodu, dyskinezy	Prekursor dopaminy	Faza 2
Metylfenidat	Zamrożenie chodu	Inhibitor wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny	Faza 4
Safinamid	Wyczerpanie dawki	Selektywny inhibitor MAO-B	Faza 3
Piklozotan	Wyczerpanie dawki, dyskinezy	Selektywny częściowy agonista receptorów 5-HT _{1A}	Faza 2
AFQ056	Dyskinezy (umiarkowane do ciężkich)	Lek antyglutaminergiczny (antagonista mGluR5)	Faza 2
NP002	Dyskinezy (umiarkowane do ciężkich)	Aktywacja receptorów nikotynowych	Faza 1/2
SCH420814	Dyskinezy (umiarkowane do ciężkich)	Antagonista receptora adenozynowego A _{2A}	Faza 2
Fipamezol	Dyskinezy (umiarkowane do ciężkich)	Antagonista receptora adrenergicznego α ₂	Faza 2
Neu-120	Dyskinezy (umiarkowane do ciężkich)	Selektywny modulator receptora NMDA	Faza 1/2
ACR325	Dyskinezy	Stabilizator dopaminy	Faza 1

dzięki zwiększeniu dawki lewodopy, lub (jeśli nie zostało to wcześniej zrobione) dodaniu albo zwiększeniu dawki agonisty dopaminergicznego. Pacjenci z długimi fazami off, zaburzeniami połykania lub innymi ograniczeniami w przyjmowaniu płynów i pokarmów stałych (np. pacjenci, którzy mają zakaz jedzenia stałych pokarmów lub picia bezpośrednio przed lub po operacji, osoby bez dostępu do wody) mogą odnosić korzyści ze stosowania rozpuszczających się w jamie ustnej tabletek zawierających lewodopę z karbidopą (Parcopa, lek niedostępny w Polsce – przyp. tłum.), ponieważ tych tabletek nie trzeba popijać. W wielu przypadkach pojawianie się faz off można łatwo wyjaśnić przyjmowaniem lewodopy łącznie z posiłkiem białkowym lub stosowaniem nieoptymalnych dawek lewodopy z powodu nudności, wymiotów i (lub) zawrotów głowy. Wymienione działania niepożądane są najczęściej spowodowane dekarboksylacją lewodopy do dopaminy, zanim lek przekroczy barierę krew-mózg. Należy pamiętać, że dopamina poza OUN jest źle tolerowana, a jej podawanie dożylnie ogranicza się do skrajnych sytuacji u osób z ciężką niewydolnością serca lub znajdujących się we wstrząsie. W celu poprawy tolerancji lewodopy i optymalizacji dawkowania można dodatkowo podawać karbidopę (Lodosyn). Karbidopa jest inhibitorem dekarboksylazy aminokwasów, standardowo stosowanym w niektórych gotowych preparatach lewodopy (Sinemet). Najczęściej karbidopa jest kojarzona z lewodopą w stosunku 25:100. Dodanie karbidopy (75 mg) do każdej dawki Sinemetu i zwiększenie tej proporcji do 1:1 wpływa korzystnie w blisko połowie przypadków. Jeśli zaburzenia żołądkowo-jelitowe związane

z przyjmowaniem lewodopy nie wycofują się, wówczas pomocne jest stosowanie antagonisty obwodowych receptorów dopaminowych domperidonu (Motillium), dostępnego w Kanadzie, a w Stanach Zjednoczonych i wielu innych krajach sprzedawanego w aptekach internetowych. Stosowanie tego leku w dawce 10 mg trzy razy na dobę przynosi poprawę w około 75% przypadków. Podwojenie dawki zwiększa ten wskaźnik do 90%. Trimetobenzamid (Tigan) jest droższy, ale dostępny w Stanach Zjednoczonych. Lek ten może być zastosowany u osób nieodpowiadających na domperidon.

Agoniści dopaminy nie poprawiają sprawności ruchowej w takim stopniu jak lewodopa, ale skracają czas trwania faz off. Dostępne obecnie nieergotaminowe pochodne, takie jak ropinirol (Requip), pramipeksol (Mirapex) i rotigotyna (Neupro, plastry przezskórne czasowo wycofane ze sprzedaży w Stanach Zjednoczonych) mogą wywoływać obrzęki kostek, omamy, senność i zaburzenia kontroli impulsów w większym stopniu niż lewodopa. Lekarze muszą pamiętać o możliwości wystąpienia tych działań niepożądanych i reagować na nie zmniejszeniem dawki leku lub przerwaniem terapii.

Selektywne inhibitory monoaminoooksydazy (MAO)-B, selegilina (Eldepryl) i rasagilina (Azilect), również zmniejszają objawy wyczerpania leku przez wydłużanie faz on. Leki te blokują jeden z ośrodkowych szlaków katabolicznych dopaminy (MAO-B), wydłużając czas jej półtrwania w mózgu. Rasagilina (1 mg/24 h) dodana do lewodopy u chorych z PD i fluktuacjami ruchowymi zmniejsza średni skorygowany czas trwania faz off o ok. 30% lub 1,85 godziny.¹⁸ Zakres wpływu rasagiliny na czas trwania faz off jest podobny jak w przypadku entakaponu.¹⁹

Selegilina jest metabolizowana w wątrobie do analogów amfetaminy. Wynikające z tego pobudzenie może być w niektórych przypadkach korzystne, z drugiej strony jednak lek podany po godzinie trzynastej może powodować bezsenność. Nowa postać selegiliny, czyli tabletki podjęzykowe rozpuszczające się w jamie ustnej (selegilina Zydis), umożliwia absorpcję substancji czynnej ze śluzówki policzka, co zwiększa biodostępność leku i zmniejsza efekt pierwszego przejścia przez wątrobę. Pominięcie metabolizmu wątrobowego zmniejsza stężenie pośrednich produktów metabolizmu, czyli pochodnych amfetaminy i metamfetaminy. Podanie inhibitora MAO-B z meperydyną, innymi opiatami, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny może wywoływać objawy zespołu serotoninowego wskutek nadmiernego pobudzenia receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A}. Ten jatrogenny zespół charakteryzuje się encefalopatią, sztywnością głównie kończyn dolnych, dysautonomią (z objawami takimi, jak biegunka, rozszerzenie źrenic i nadmierne łzawienie), miokloniami, wygórowaniem odruchów i drgawkami.

Inhibitory katecholometylotransferazy (COMT), tolkapon (Tasmar) i entakapon (Comtan), wydłużają czas półtrwania lewodopy i jej biodostępność, wydłużają czas trwania faz on w ciągu dnia i skracają czas trwania faz off. Tolkapon silniej od entakaponu wydłuża czas półtrwania lewodopy, ponieważ przenika przez barierę krew-mózg i hamuje zarówno obwodowy, jak i ośrodkowy szlak metaboliczny związany z COMT. W sporadycznych przypadkach tolkapon może indukować piorunującą niewydolność wątroby, dlatego należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych co 2 tygodnie. Lek jest zarezerwowany do leczenia ciężkich zespołów off, nieodpowiadających na leczenie entakaponem. Względnie częstym działaniem niepożądanym stosowania inhibitorów COMT jest biegunka, która bywa powodem odstawienia leku w około 3% przypadków.

Podskórne podania apomorfiny (Apokyn) są uważane za leczenie ratunkowe w przypadku opornych zespołów off z ciężką bradykinezą i niemożliwymi do przewidzenia fluktuacjami on-off. Apomorfina może indukować wymioty, dlatego na 2-3 dni przed jej pierwszym podaniem stosuje się trimetobenzamid (300 mg trzy razy na dobę).²⁰ W celu ustalenia optymalnej pod względem skuteczności i tolerancji dawki apomorfiny, która ostatecznie mieści się w zakresie od 4 do 8 mg, producent tego leku sponsorował specjalny program wprowadzania preparatu w warunkach domowych. Działanie apomorfiny jest widoczne po 10-15 minutach od iniekcji, a wpływ terapeutyczny utrzymuje się przez około 90 minut.

Zamrożenie chodu

Zaburzenia chodu polegające na szuraniu lub zamrożeniu chodu są dość częste w PD i stanowią istotny powód pogorszenia sprawności osób z tą chorobą.²¹ Zamrożenie chodu jest najczęstszym objawem stanów off i wymaga zazwyczaj zwiększenia dawek leków dopaminergicznych, zwłaszcza le-

wodopy. Wraz z upływem czasu leki dopaminergiczne i aktualnie dostępne metody leczenia chirurgicznego mogą nie wystarczać do skutecznego leczenia zaburzeń chodu.^{22,23} Postuluje się, że zamrożenie chodu jest spowodowane utratą neuronów noradrenergicznych wskutek degeneracji miejsca sinawego oraz zaburzeniem równowagi między układami dopaminergicznym i noradrenergicznym.²⁴ Wyniki dwóch otwartych badań klinicznych sugerowały możliwość korzystnego wpływu metylfenidatu (Ritalin) na zamrożenie chodu.^{25,26} Metylfenidat hamuje prążkowiowy presynaptyczny transporter dopaminy, który uczestniczy w wychwycie zwrotnym dopaminy²⁷ oraz presynaptyczny transporter noradrenaliny.²⁸ Prowadzi to do wzrostu stężenia obu tych neuroprzekazników w szczelinie synaptycznej. Zmniejszanie ryzyka wystąpienia zamrożenia opisano również w przypadku stosowania selegiliny i rasagiliny.^{21,29}

W rehabilitacji chodu i minimalizowaniu częstości występowania epizodów zamrożenia mogą być stosowane metody nefarmakologiczne oparte na wykorzystaniu bodźców słuchowych, wzrokowych lub dotykowych.³⁰ Zostały już opracowane specjalne urządzenia stosowane w zaburzeniach chodu związanych z PD, wykorzystujące tego rodzaju bodźcowanie czuciowe.³¹ W tych urządzeniach zastosowano strategię otwartej pętli, jak sygnały wzrokowe o stałej prędkości³² lub rytmiczne bodźce słuchowe.³³

Ciągła stymulacja dopaminergiczna

Wiele dowodów przemawia za tym, że lewodopa podawana tradycyjnie powoduje niefizjologiczną pulsacyjną stymulację receptorów dopaminergicznych, która z czasem prowadzi do powstawania powikłań ruchowych.³⁴ Jednym ze sposobów podawania lewodopy, którego celem jest ograniczenie pulsacyjnej stymulacji dopaminergicznej, są ciągle wlewy dojelitowe.³⁵ Stosowanie tej metody we fluktuacjach ruchowych, a szczególnie w trudnych do opanowania dyskinezach u pacjentów z zaawansowaną PD, może przynieść istotną poprawę, ponieważ zwiększana jest całkowita dzienna dawka lewodopy i wydłużają się fazy on.³⁶ Lewodopa z karboksymetylocelulozą w postaci żelu (Duodopa) zawierającego lek w stężeniu 20 mg/ml, który może być podawany w ciągłym wlewie do jelita czczego, została zarejestrowana w większości krajów europejskich, a ostatnio również w Kanadzie. Aktualnie w Stanach Zjednoczonych toczy się badanie metodą podwójnie ślepej i podwójnie pozorowanej próby, którego podsumowanie i zatwierdzenie są spodziewane pod koniec 2011 roku. Produkt może wejść na rynek w 2012 roku. Stosowanie tej postaci lewodopy wymaga indywidualnego rozważenia oczekiwanej poprawy funkcji ruchowych i potencjalnych powikłań. Stosowanie leku w monoterapii przez pacjentów z zaawansowaną PD, którzy mogą nie wymagać innych leków ogranicza możliwość działań niepożądanych związanych z długotrwałymi podaniami dojelitowymi (np. zakażenie przezskórnej gastrostomii, przemieszczenie, skrzęcenie i okluzja kaniuli, wysokie koszty).³⁷

Inną metodą ciągłej stymulacji dopaminergicznej (continuous dopaminergic stimulation, CDS) jest podawanie drogą podskórną, za pomocą specjalnych minipomp, apomorfiny – leku, który również zmniejsza fluktuacje i dyskinezę.³⁶ Ten rodzaj terapii jest jednak dostępny tylko w Europie. W Stanach Zjednoczonych apomorfina jest stosowana jako lek ratunkowy w przypadku opornych lub pojawiających się niespodziewanie okresów off u chorych w zaawansowanych stadiach PD. Stosowanie apomorfiny w postaci ciągłego wlewu ma pewne ograniczenia związane z tolerancją sposobu podawania, który niesie ryzyko powstawania swędzących zaczerwienionych guzków lub rzadziej owrzodzeń i ropni w miejscu wlewu oraz indukowaniem w nielicznych przypadkach autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej.

Przezskórne podanie rotigotyny wydaje się teoretycznie również atrakcyjne jak CDS. Nie wykazano jednak przewagi tego leku nad agonistami receptorów dopaminowych o długim czasie półtrwania podawanymi doustnie w trzech dawkach, jak pramipeksol³⁹ i rotigotylna.⁴⁰ Dostępna jest postać ropinirolu o kontrolowanym uwalnianiu podawanego w pojedynczej dawce dobowej (Requip XL), a niedługo prawdopodobnie zostanie zarejestrowana podobna postać pramipeksolu. Badania nad obydwoma lekami w postaciach o przedłużonym uwalnianiu wskazują, że ich stężenie terapeutyczne we krwi i skuteczny wpływ na funkcje ruchowe utrzymuje się przez ponad 24 godziny po jednorazowym podaniu. Preparaty podawane raz na dobę upraszczają schemat leczenia i umożliwiają lepsze stosowanie się chorych do zaleceń lekarskich, jednak nie są w stanie zastąpić silniejszej CDS osiąganą za pomocą lewodopy i apomorfiny.

Podawanie lewodopy w skojarzeniu z entakaponem (Stalevo, 4 dawki/24 h w odstępach 3,5-godzinnych) u pacjentów we wczesnym stadium PD nie opóźnia pojawienia się dyskinez w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie lewodopy (Warren Olano, badanie STRIDE-PD, dane niepublikowane, 2010). Inaczej niż się spodziewano, stosowanie Stalevo wiązało się z wcześniejszym pojawieniem się dyskinez i większą częstością ich występowania. Dane farmakokinetyczne wskazują, że rekomendowane stosowanie leku w czterech dawkach podzielonych nie stabilizuje stężeń lewodopy w osoczu i osiągnięcia stanu CDS. Należy zaznaczyć, że w przypadku aktualnie dostępnych postaci lewodopy o kontrolowanym uwalnianiu (Sinemet CR), które teoretycznie mają pozytywne cechy farmakokinetyczne, absorpcja może być również zaburzona, a leki te nie zapobiegają dyskinezom, a nawet mogą ułatwiać ich powstawanie.⁴¹

Głęboka stymulacja mózgu

Głęboka stymulacja STN i GPi zastąpiła zabiegi ablacji w leczeniu powikłań ruchowych, które nie odpowiadają na wymienione w poprzednich rozdziałach leki. Idealny kandydat do STN DBS to stosunkowo młody pacjent z doskonałą odpowiedzią na lewodopę, ale też z długotrwałymi okresami off i dyskinezami uniemożliwiającymi zwiększanie dawek leków

dopaminergicznych, który nie ma zaburzeń funkcji poznawczych lub tylko minimalny deficyt.⁴² W randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem 156 pacjentów z PD i ciężkimi powikłaniami ruchowymi porównywano najlepszą farmakoterapię z STN DBS i jednoczesną farmakoterapią. STN DBS wyraźnie zmniejszała objawy wyczerpania dawki, skracając czas faz on z dyskinezami (o ponad 50%) i nasilenie objawów depresji, jak również prowadziła do ogólnej poprawy jakości życia.⁴³ Metaanaliza wyników leczenia 921 pacjentów za pomocą STN DBS wykazała około 70% zmniejszenie dyskinez indukowanych lewodopą.⁴⁴ W wielu badaniach sugerowano, że antydyskinetyczne działanie STN osiągnięte jest głównie przez zmniejszenie dawki leków dopaminergicznych, podczas gdy stymulacja gałek błędnych może wywierać niezależny wpływ. W dobrze zaprojektowanym prospektywnym, zaślepionym badaniu porównującym leczenie operacyjne z DBS STN lub GPi wykazano podobną poprawę funkcji ruchowych dla obu tych metod.⁴⁵ Korzyści z DBS należy jednak zawsze rozważać przez pryzmat potencjalnych powikłań związanych z procedurą (np. zerwania przewodów, zakażenia, powstanie krwiaka) oraz wpływem samej stymulacji (np. dyzartria, depresja, zaburzenia płynności mowy).

W przypadku zamrożenia chodu w PD oceniana była skuteczność stymulacji jądra konarowo-mostowego (PPN), czyli jądra rozproszonego w górnej części pnia mózgu uważanego za śródmózgowiowy ośrodek ruchu.⁴⁶ Wstępne wyniki wskazują na potencjalne korzyści ze stymulacji PPN w przypadku zamrożenia chodu u pacjentów leczonych jednocześnie STN DBS.⁴⁷ Jednostronna stymulacja PPN może być również związana ze zmniejszeniem częstości upadków.⁴⁸ W celu określenia najlepszych metod chirurgicznych i szczegółów technicznych (procedury jedno- lub dwustronne, z równoczesną stymulacją STN lub bez niej) niezbędne są dalsze badania.

Eksperymentalne metody chirurgiczne

Pierwotnym celem dla terapii komórkowych, strategii dostarczania czynników troficznych i genów w celu przywrócenia lub wymiany neuronów dopaminergicznych, stało się prądkowie, ponieważ jest to miejsce degeneracji neuronów dopaminergicznych istoty czarnej i główne miejsce, w którym dochodzi do utraty dopaminy. Najczęściej badanymi metodami terapii mających na celu zastąpienie neuronów dopaminergicznych były przeszczepy płodowych komórek istoty czarnej. Mimo wcześniejszych dowodów z badań otwartych, że metoda ta może przynieść długoterminowe korzyści kliniczne, zwłaszcza w zakresie czasu fazy on bez dyskinez, jak również wykazania długotrwałego przeżycia wszczepianych neuronów,⁴⁹ w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści ze stosowania tej metody.⁵⁰

Sugerowano też, że przywrócenie przeżywalności dopaminergicznego można osiągnąć, wykorzystując komórki macierzyste. Większość badań prowadzono przy użyciu zarodkowych komórek macierzystych. Mimo że istnieją doniesienia

o długotrwałym przeżyciu tych komórek i korzystnym wpływie operacji na objawy ruchowe PD,⁵¹ rzeczywista poprawa sprawności jest niewielka, a czas przeżycia komórek ograniczony. Sprecyzowania wymaga optymalny rodzaj komórek macierzystych oraz protokołów transplantacyjnych. Wydaje się, że technika ta w podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych z randomizacją może przynieść podobne wyniki, jak transplantacje płodowych komórek istoty czarnej.

Podsumowanie

W leczeniu powikłań ruchowych w PD skuteczne okazały się strategie terapeutyczne ukierunkowane na nasilenie przekazywania dopaminergicznego. Wśród stosowanych metod znalazło się wydłużanie czasu skutecznego działania lewodopy (np. przez stosowanie selektywnych inhibitorów MAO-B i inhibitorów COMT), stosowanie agonistów dopaminy o dłuższym czasie półtrwania (np. rotygotyny, postaci ropinirolu o przedłużonym uwalnianiu, i prawdopodobnie wkrótce również pramipeksolu) oraz ciągle wlewy lewodopy do jelita cienkiego. Pacjenci, którzy dobrze odpowiadają na lewodopę, ale cierpią z powodu nasilonych powikłań ruchowych mogą być poddawani STN DBS lub DBS gałek błędnych. Procedury te mogą przynieść poprawę funkcji ruchowych i jakości życia. Alternatywą dla DBS może być apomorfina, najlepiej podawana w sposób ciągły za pomocą pompy podskórnej. Rozwijające się terapie będą się prawdopodobnie nadal koncentrować na poprawie ciągłej (fizjologicznej) stymulacji dopaminergicznej przez odpowiednie metody podawania leków dopaminergicznych. Innym celem jest również ocena właściwości modyfikujących przebieg choroby kilku domniemych związków neuroprotektynowych (np. isradypiny, inozyliny, kreatyny) i rozszerzanie terapii poza układ dopaminergiczny w celu oddziaływania nie tylko na zaburzenia ruchowe, ale też na cały wachlarz powikłań pozaruchowych wieloukładowej choroby, jaką jest PD.

Podziękowania

Autorzy dziękują Marthcie Headworth, ilustratorowi, i Mary Kemper, redaktorowi medycznemu z University of Cincinnati Neuroscience Institute, za przygotowanie rycin oraz korektę redakcyjną rękopisu.

Artykuł z Neurologic Clinics of North America (Volume 28, Number 4, November 2010, 913-925, Alberto J. Espay, MD, MSc) jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA. Tłumaczenie Medical Tribune Polska. Autorzy, licencjonodawca, Elsevier Inc., i wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

PIŚMIENNICTWO

1. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP patients requiring levodopa. Parkinson Study Group. *Ann Neurol.* 1996; 39 (1): 37-45.

2. Friedman A. Levodopa-induced dyskinesia: clinical observations. *J Neurol.* 1985; 232 (1): 29-31.
3. Wagner ML, Fedak MN, Sage JI, et al. Complications of disease and therapy: a comparison of younger and older patients with Parkinson's disease. *Ann Clin Lab Sci.* 1996; 26 (5): 389-395.
4. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001; 16 (3): 448-458.
5. Marsden CD, Parkes JD, Quinn N. Fluctuations of disability in Parkinson's disease: clinical aspects. In: Marsden CD, Fahn S editor. *Movement disorders.* London: Butterworth; 1982; p. 96-122.
6. Blanchet PJ, Allard P, Gregoire L, et al. Risk factors for peak dose dyskinesia in 100 levodopa-treated parkinsonian patients. *Can J Neurol Sci.* 1996; 23 (3): 189-193.
7. Marras C, Lang A, Krahn M, et al. Quality of life in early Parkinson's disease: impact of dyskinesias and motor fluctuations. *Mov Disord.* 2004; 19 (1): 22-28.
8. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology.* 2001; 56 (11 Suppl 5): S1-S88.
9. Metman LV, Del DP, LePoole K, et al. Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study. *Arch Neurol.* 1999; 56 (11): 1383-1386.
10. Snow BJ, Macdonald L, McAuley D, et al. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol.* 2000; 23 (2): 82-85.
11. Lugging E, Wenning GK, Bosch S, et al. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2000; 15 (5): 873-878.
12. Thomas A, Iacono D, Luciano AL, et al. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75 (1): 141-143.
13. Cummings JL. Behavioral complications of drug treatment of Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc.* 1991; 39 (7): 708-716.
14. Durif F, Debilly B, Galitzky M, et al. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 2004; 62 (3): 381-388.
15. Fabbrini G, Brotchie JM, Grandas F, et al. Levodopa-induced dyskinesias. *Mov Disord.* 2007; 22 (10): 1379-1389.
16. Hauser RA, Shulman LM, Trugman JM, et al. Study of istradefylline in patients with Parkinson's disease on levodopa with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2008; 23 (15): 2177-2185.
17. Goetz CG, Damier P, Hicking C, et al. Sarizotan as a treatment for dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind placebo-controlled trial. *Mov Disord.* 2007; 22 (2): 179-186.
18. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol.* 2005; 62 (2): 241-248.
19. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. 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 (9463): 947-954.
20. Dewey RB, Hutton JT, LeWitt PA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol.* 2001; 58 (9): 1385-1392.
21. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, et al. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology.* 2001; 56 (12): 1712-1721.
22. Garcia Ruiz PJ, Meseguer E, Del Val J, et al. Motor complications in Parkinson disease: a prospective follow-up study. *Clin Neuropharmacol.* 2004; 27 (2): 49-52.
23. Krystkowiak P, Blatt JL, Bourriez JL, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa treatment on gait abnormalities in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2003; 60 (1): 80-84.
24. Mizuno Y, Kondo T, Mori H. Various aspects of motor fluctuations and their management in Parkinson's disease. *Neurology.* 1994; 44 (7 Suppl 6): S29-S34.
25. Auriel E, Hausdorff JM, Herman T, et al. Effects of methylphenidate on cognitive function and gait in patients with Parkinson's disease: a pilot study. *Clin Neuropharmacol.* 2006; 29 (1): 15-17.
26. Devos D, Krystkowiak P, Clement F, et al. Improvement of gait by chronic, high doses of methylphenidate in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78 (5): 470-475.
27. Nutt JG, Carter JH, Sexton GJ. The dopamine transporter: importance in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2004; 55 (6): 766-773.
28. Keating GM, McClellan K, Jarvis B. Methylphenidate (OROS formulation). *CNS Drugs.* 2001; 15 (6): 495-500.
29. Giladi N. Medical treatment of freezing of gait. *Mov Disord.* 2008; 23 (Suppl 2): S482-S488.

30. Lim I, van Wegen E, de Goede C, et al. Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Rehabil.* 2005; 19 (7): 695–713.
31. Baram Y, Aharon-Peretz J, Simionotici Y, et al. Walking on virtual tiles. *Neural Proc Lett.* 2002; 16: 227–233.
32. Protero J. The treatment of akinesia using virtual images [MSc thesis 1993]. University of Washington College of Engineering; 1993.
33. Thaut MH, McIntosh GC, Rice RR, et al. Rhythmic auditory stimulation in gait training for Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 1996; 11 (2): 193–200.
34. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2006; 5 (8): 677–687.
35. Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, et al. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study. *Arch Neurol.* 2005; 62 (6): 905–910.
36. Eggert K, Schrader C, Hahn M, et al. Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson disease: practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. *Clin Neuropharmacol.* 2008; 31 (3): 151–166.
37. Devos D. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24 (7): 993–1000.
38. Stocchi F, Vacca L, De Pandis MF, et al. Subcutaneous continuous apomorphine infusion in fluctuating patients with Parkinson's disease: long-term results. *Neurol Sci.* 2001; 22 (1): 93–94.
39. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007; 6 (6): 513–520.
40. Giladi N, Borojerdi B, Korczyn AD, et al. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord.* 2007; 22 (16): 2398–2404.

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 54

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Urszula Fiszer
Klinika Neurologii i Epileptologii
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Artykuł poświęcony jest najtrudniejszemu problemowi w leczeniu choroby Parkinsona, tj. zaburzeniom ruchowym, które pojawiają się w trakcie leczenia dopaminergicznego.

Autor szczegółowo opisał cechy kliniczne omawianych zaburzeń (opisy zostały uzupełnione przejrzystymi rysunkami) oraz przytoczył dane epidemiologiczne.

W tekście umieszczono niewiele informacji o mechanizmie powstawania zaburzeń, który ciągle nie jest w pełni poznany (nie jest to zasadniczy temat pracy). Należy tutaj dodać, że powstawanie zaburzeń ruchowych po lewodopie związane jest z mechanizmem ośrodkowym (progresją zwyrodnienia nigrostriatalnego, zmiany w receptorach dopaminergicznych oraz działanie lewodopy) oraz obwodowym (wchłanianie i metabolizm lewodopy). Według doświadczeń de la Fuente-Fernandez i wsp. zmiany stężenia dopaminy w synapsie można obserwować w badaniu PET jeszcze przed wystąpieniem zaburzeń. Grupa stabilna to chorzy bez tendencji do zaburzeń ruchowych po lewodopie, a grupę „fluktuatorów” tworzą chorzy z tendencją do zaburzeń ruchowych.¹ Niestety żaden ze stosowanych obecnie sposobów leczenia nie zabezpiecza chorego przed powstaniem zaburzeń ruchowych.

Autor komentowanej pracy bardzo dokładnie omawia postępowanie w określonych sytuacjach klinicznych, jest to bardzo przydatne dla naszej praktyki – nie wszystkie sugerowane preparaty występują na naszym rynku.

Obecnie zasadnicze możliwości dostępnego leczenia fluktuacji ruchowych to: dostosowanie dawkowania lewodopy, dodanie agonisty dopaminy, inhibitora COMT, inhibitora MAO-B, amantadyny, stosowanie niskowzgórzowej stymulacji mózgu (DBS-STN), apomorfiny w iniekcjach

oraz podawanie żelu zawierającego lewodopę (duodopa) bezpośrednio do dwunastnicy za pomocą sondy żołądkowej lub gastrokopii. W Polsce niestety nie ma możliwości stosowania dwóch ostatnich wymienionych metod, aczkolwiek przez ekspertów są one zalecane w określonych grupach pacjentów z chorobą Parkinsona.²

Przeznaczona magnetyczna stymulacja dodatkowego pola ruchowego skutecznie ogranicza występowanie dyskinez u osób z zaawansowaną chorobą Parkinsona, jednak trudności techniczne ograniczają jej stosowanie.

Zawsze należy pamiętać, że zaburzeniom ruchowym towarzyszą: fluktuacje objawów pozaruchowych: czuciowych, autonomicznych i neuropsychicznych. Są one bardzo dokuczliwe dla chorych. W komentowanym artykule brak jest części omawiającej postępowanie w zaburzeniach pozaruchowych. Przeprowadzono niewiele badań dotyczących leczenia tych objawów. Odsyłam do raportu Amerykańskiej Akademii Neurologii, gdzie podano praktyczne wskazówki.⁴ Zagadnieniu temu poświęcony też będzie artykuł w następnym numerze *Neurologii po Dyplomie*.

Niestety, żadna z omawianych metod leczenia zaburzeń ruchowych i pozaruchowych nie jest w pełni satysfakcjonująca dla chorych. Istotnym zadaniem badania tej choroby jest poznanie przyczyn rozpoczynających proces uszkodzenia neuronów w chorobie Parkinsona, znalezienie markerów wczesnego okresu schorzenia oraz wprowadzenie terapii mającej wpływ na jej naturalny przebieg.

PIŚMIENNICTWO:

1. de la Fuente-Fernandez R, Lu J-Q, Sossi V, et al. Biochemical variations in the synaptic level of dopamine precede motor fluctuations in Parkinson's disease: PET evidence of increased dopamine turnover. *Ann Neurol* 2001, 49 (3): 298-303.
2. Antonini A, Tolosa E Apomorphine and levodopa infusion therapies for advanced Parkinson's disease: selection criteria and patient management. *Expert Rev Neurother* 2009, 9 (6): 859-867.
3. Koch G, Brusa L, Caltagirone C, et al.: rTMS of supplementary motor area modulates therapy-induced dyskinesias in Parkinson disease. *Neurology* 2005, 65 (4): 623-625.
4. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf KR, et al. Practice Parameter: Treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010, 74:924-931.