

Długotrwała odpowiedź na lewodopę: fenomenologia, możliwe mechanizmy i implikacje kliniczne

Elise Anderson, John Nutt

Department of Neurology,
Oregon Health
& Science University,
Parkinson Disease Research,
Education and Clinical Center,
Portland, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
Department of Neurology,
Oregon Health
& Science University,
3181 S. W. Sam Jackson Park Rd.,
Mail Code OP32, Portland,
OR 97239, USA

e-mail: andereli@ohsu.edu

Parkinsonism and Related
Disorders 17 (2011) 587-592

Neurologia po Dyplomie
2011; 6 (6): 38-45

SŁOWA KLUCZOWE: lewodopa, długotrwała odpowiedź, choroba Parkinsona

STRESZCZENIE: Przeciwparkinsonowskie działanie lewodopy charakteryzuje się natychmiastową poprawą funkcji ruchowych utrzymującą się przez kilka godzin oraz długotrwałym efektem utrzymującym się przez kilka dni. Te dwie reakcje określa się mianem odpowiedzi o krótkim czasie trwania (short-duration response, SDR) oraz odpowiedzi o dłuższym czasie trwania (long-duration response, LDR). LDR jest istotną składową klinicznego działania lewodopy, o której istnieniu wiadomo już od kilku dekad, jednak nie jest do końca rozumiana. W opracowaniu autorzy skoncentrowali się na fenomenologii zjawiska LDR oraz teoriach jego pochodzenia, a celem było lepsze zrozumienie tego ważnego, ale jak dotąd słabo rozumianego aspektu leczenia lewodopą.

Wprowadzenie

Długotrwała odpowiedź na lewodopę (LDR) w chorobie Parkinsona (PD) odnosi się do poprawy sprawności ruchowej, która utrzymuje się przez kilka dni. Mimo znaczącego udziału LDR w ogólnej odpowiedzi motorycznej na lewodopę zjawisko to przysłał bardziej spektakularny efekt krótkotrwałego wpływu lewodopy (SDR). SDR pojawia się zazwyczaj w ciągu kilku minut od podania tego leku i trwa od kilku-kilkunastu minut do godziny, odzwierciedlając w pewnym stopniu stężenie lewodopy w osoczu. LDR natomiast rozwija się w ciągu kilku dni do kilku tygodni od rozpoczęcia stosowania lewodopy, a wygaszanie tego zjawiska trwa również od kilku dni do tygodni od zaprzestania stosowania leku. Nagłe przerwanie podawania lewodopy powoduje szybkie pogorszenie sprawności ruchowej w wyniku braku SDR. Dalsze stopniowe pogorszenie następujące w ciągu kilku dni jest związane ze stopniowym zanikaniem LDR. Kontrastuje ono z natychmiastowym pogorszeniem związanym z SDR, które w praktyce klinicznej może dotyczyć stanów wyłączenia przed przyjęciem kolejnej dawki leku. Farmakologia lewodopy jest zdominowana przez SDR i towarzyszące jej zjawiska motoryczne, takie jak fluktuacje ruchowe i dyskinezy. Są one głównym przedmiotem zainteresowania większości lekarzy klinicyistów. Długotrwała odpowiedź na lewodopę, zwykle niedostatecznie rozpoznawana zarówno przez pacjentów, jak i lekarzy spełnia dominującą rolę we wczesnych stadiach PD. LDR wpływa na SDR, a lepsze zrozumienie jej mechanizmów może pomóc w wykorzystaniu tego efektu dla wzmocnienia działania terapeutycznego lewodopy. Autorzy artykułu koncentrują się na fenomenologii LDR i teoriach na temat jej pochodzenia. Dokonując przeglądu informacji na temat LDR, mają nadzieję, że pozwoli to lepiej poznać ten niedostatecznie jeszcze rozumiany aspekt terapii lewodopą w PD.

TABELA. PORÓWNANIE SDR I LDR

	SDR	LDR
Czas do wytworzenia reakcji	Natychmiast	Wymagane przewlekłe podawanie leku
Czas odpowiedzi	Godziny	Dni do tygodni; skraca się z progresją choroby
Zanikanie działania po przerwaniu podawania lewodopy	Natychmiastowe	Tygodnie
Udział w całkowitej odpowiedzi na lewodopę	Od połowy do 2/3	Od 1/3 do 1/2
Związek z dyskinezami	Obecny	Brak
Wpływ zarezerwowany wyłącznie dla lewodopy	Nie, indukowany również przez agonistę receptorów D ₁ i D ₂ , apomorfinę	Nie, indukowany po podaniu agonistów receptorów D ₂ i utrzymywany po podaniu agonisty receptorów D ₁ i D ₂ , apomorfin

W pierwszym badaniu, w którym wykazano skuteczność doustnej D,L-dopy, a następnie L-dopy, Cotzias stwierdził: „Interesujące, że początek poprawy po podaniu wystarczająco dużej dawki dopy jest szybki (w ciągu 2-3 godzin), podczas gdy przywrócenie stanu wyjściowego po nagłym odstawieniu tego leku po długotrwałym podawaniu wymaga znacznie dłuższego czasu (4-14 dni)”.¹ Muenter był pod wrażeniem LDR, a jednocześnie jako pierwszy użył określenia „długotrwała odpowiedź”, opisując stopniowe zanikanie działania lewodopy i pogarszanie się funkcji motorycznych, odmienne klinicznie od szybkiego pogorszenia odzwierciedlającego bezpośrednio stężenie leku we krwi. Doszedł do wniosku, że „U pacjentów z PD leczonych lewodopą można wykazać dwa rodzaje poprawy. Jeden z nich jest długotrwały i utrzymuje się 3-5 dni, a drugi – trwa tylko od 1 do 5 godzin.”² Warto zauważyć, że obserwacje te zostały poczynione już na początku ery lewodopy, u pacjentów chorujących dość długo. Mimo pojedynczych opisów LDR, które pojawiały się od czasu opisanego zjawiska po raz pierwszy, dopiero badanie ELLDOPA opublikowane w *New England Journal of Medicine* przyciągnęło uwagę klinicystów. Celem tego badania było określenie, czy lewodopa zmienia naturalny przebieg choroby Parkinsona. W badaniu uczestniczyło łącznie 361 osób, które były leczone jedną z trzech dawek lewodopy lub otrzymywały placebo przez 40 tygodni. Łączny wynik w skali UPDRS u chorych leczonych lewodopą był istotnie lepszy niż u pacjentów przyjmujących placebo, nie tylko w trakcie leczenia, ale również przez dwa tygodnie po odstawieniu leku.³ Lewodopa pozostaje nadal najbardziej skutecznym lekiem w PD i prawie każdy pacjent z PD będzie kiedyś leczony lewodopą. Dlatego tak ważne jest, aby zrozumieć LDR i zmaksymalizować jego korzystny wpływ w leczeniu PD.

Fenomenologia LDR

CZAS DO POWSTANIA LDR

W chorobie Parkinsona LDR pojawia się po dłuższym stosowaniu lewodopy w przeciwieństwie do SDR, które przy uważnej obserwacji można zobaczyć już po pierwszej dawce

leku u pacjentów leczonych po raz pierwszy. Jednak wpływ ten może być zbyt subtelny, by zauważyli go sami chorzy (tabela: Porównanie SDR i LDR).^{1,2,4,5} W badaniu z udziałem pacjentów, u których po raz pierwszy włączono lewodopę, do ustalenia maksymalnej odpowiedzi na preparat lewodopy i karbidopy o zmodyfikowanym uwalnianiu potrzebny był ponad tydzień. Tłumaczono to koniecznością rozwinięcia się LDR.⁶ Kolejne badania z udziałem pacjentów leczonych po raz pierwszy pokazały, że największe korzyści ze stosowania lewodopy można uzyskać przy dawkowaniu tego leku co drugi dzień przez ponad piętnaście dni, z kolei pacjenci z bardziej zaawansowaną chorobą wymagali częstszego podawania lewodopy.⁷ Modelowanie przeprowadzone na kohorcie badania ELLDOPA zasugerowało, że maksymalne działanie lewodopy nie zostało osiągnięte nawet po roku, wskazując, że LDR może powstawać bardzo powoli.⁸

ZALEŻNOŚĆ OD DAWKI LDR

Wyniki badania ELLDOPA zasugerowały zależność od dawki odpowiedzi LDR. Im większe dawki lewodopy stosowano w ciągu doby, tym lepsze wyniki w skali UPDRS uzyskiwali pacjenci nawet dwa tygodnie po jej odstawieniu.³ Mniej jasna wydaje się dawkozależność utrzymywania się LDR. Badania sugerują, że czas trwania LDR prawdopodobnie nie jest bezpośrednio związany z całkowitą dawką lewodopy,⁷ ale może być związany z przerwami między dawkami, a utrzymanie LDR może wymagać coraz częstszego podawania leku.^{7,9}

CZAS WYGASZANIA LDR PO ODSZTAWIENIU LEWODOPY

Czas wygaszania LDR jest szacowany na dni do tygodni. Cotzias obserwował stopniowe pogarszanie się funkcji motorycznych po odstawieniu lewodopy w ciągu 4-14 dni.¹ Muenter oszacował, że LDR utrzymuje się przez 3-5 dni.² We wczesnych stadiach PD czas półtrwania lewodopy w odniesieniu do funkcji motorycznych został oszacowany za pomocą modelowania farmakokinetycznego na 7,9 dnia, natomiast czas do 90% wygaśnięcia pozytywnych efektów objawowych leku na 32 dni.¹⁰ W badaniu ELLDOPA dwa tygodnie po

zakończeniu stosowania lewodopy poprawa w skali UPDRS była znacznie większa u pacjentów leczonych niż w grupie placebo.³ Powyższe dane mogą stanowić pośrednie dowody na istnienie LDR, która utrzymuje się przez wiele tygodni.

Po kilkudniowej przerwie w stosowaniu lewodopy i stopniowym zanikaniu LDR podanie pojedynczej dawki leku nie przywracało LDR.^{11,12} Odwrotnie było z SDR, która powracała natychmiast po podaniu pierwszej po przerwie dawki leku. Podczas czteroletnich badań, w których odpowiedź na lewodopę w długotrwałej terapii była mierzona szybkością wykonywania testu finger tapping, stwierdzano zanikanie LDR po trzech dniach od odstawienia leku, a podanie jednorazowo lewodopy pod koniec tej przerwy wywoływało SDR, ale nie przywracało LDR.¹²

Po przerwaniu leczenia lewodopą LDR zmniejszała się szybciej w kończynie bardziej dotkniętej chorobą¹¹ oraz u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą.^{1,13} W czteroletnim badaniu podłużnym zaobserwowano, że im dłuższy czas upływa od przerwania podawania leku, tym LDR zanika szybciej.¹² Wydaje się zatem, że czas trwania LDR skraca się wraz z postępem choroby.^{1,7,11,13-16} LDR jest obecna nawet u pacjentów z ciężką PD leczonych lewodopą, co wskazuje, że zdolność do rozwoju LDR nigdy nie zostaje całkowicie utracona.^{7,11}

Czas utrzymywania się SDR wydaje się skracać podczas długotrwałej terapii lewodopą. U pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach choroby powrót do wyjściowej niepełnosprawności po odstawieniu lewodopy na 14 dni następował szybciej.¹⁶ Inne badania z krótszym okresem wypłukiwania leku (trzy dni) wskazują na stabilny czas trwania SDR mimo progresji choroby.¹² SDR pojawia się wcześniej i zanika szybciej oraz jest większa u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą. Tak wyraźna odpowiedź kliniczna na pojedynczą dawkę leku może przyczynić się do pojawiania fluktuacji ruchowych.¹² Nasilenie SDR jest związane przede wszystkim z mniejszym podstawowym stężeniem dopaminy między kolejnymi dawkami leku i prawdopodobnie również zmniejszaniem się znaczenia klinicznego LDR.^{11,17}

UDZIAŁ LDR W KORZYSTNYM WPŁYWIE LEWODOPY W PD

LDR stanowi znaczną część ogólnego wpływu lewodopy na funkcje ruchowe. Wysiłek włożony w ocenę udziału LDR wykazały, że ten typ reakcji jest odpowiedzialny za większość trwałej poprawy w pierwszym roku terapii.^{5,7,16} W analizach z zastosowaniem klinicznych skal oceny, LDR stanowi około jednej trzeciej całkowitej odpowiedzi na lewodopę u chorych z fluktuacjami ruchowymi¹³ i około 50% odpowiedzi mierzonej przy pomocy pomiaru prędkości w teście finger tapping.¹⁸ W badaniu ELLDOPA LDR oszacowana jako różnica między całkowitym wynikiem w skali UPDRS podczas przyjmowania lewodopy trzy razy na dobę oraz dwa tygodnie po jej odstawieniu stanowiła około połowy całkowitej poprawy uzyskiwanej po lewodopie. Wydaje się więc, że udział LDR w efekcie klinicznym lewodopy przy jej przewlekłym stosowaniu jest znaczący.

BRAK DYSKINEZ I FLUKTUACJI RUCHOWYCH ZWIĄZANYCH Z LDR

LDR budzi zainteresowanie w terapii PD, ponieważ w przeciwieństwie do SDR nie jest związana z dyskinezami i fluktuacjami ruchowymi. SDR sprzyja powstawaniu fluktuacji ruchowych i dyskinez nawet na bardzo wczesnych etapach terapii.¹⁹ Strategie mające na celu przedłużenie lub zwiększenie udziału LDR byłyby pożądane, ponieważ mogłyby poprawić objawy ruchowe w PD, bez działań niepożądanych pod postacią fluktuacji ruchowych.

LDR WYSTĘPUJE TAKŻE PODCZAS STOSOWANIA AGONISTÓW DOPAMINY

LDR nie jest zjawiskiem przypisanym do lewodopy. Podczas stosowania agonistów receptorów dopaminowych D₂ również obserwuje się długotrwałą odpowiedź ruchową. U pacjentów, u których po raz pierwszy włączono ropinirol i kontynuowano jego podawanie przez 6 tygodni, obserwowano wyraźną odpowiedź ruchową, która zanikała średnio 6,2 dnia po odstawieniu leku.⁶ Leczenie bromokryptyną indukowało LDR porównywalną do lewodopy u po raz pierwszy leczonych pacjentów.¹⁰ SDR agonisty receptorów dopaminowych D₁ i D₂, apomorfina, była identyczna z SDR lewodopy.¹⁷ Apomorfina również utrzymywała LDR u osób z PD i fluktuacjami ruchowymi, u których przerywano podawanie lewodopy na 3 dni.²⁰

ZWIĄZEK SDR I LDR

Na początku leczenia lewodopą istnieje zależność między wielkością odpowiedzi SDR i LDR.^{5,12} Obie są bardziej widoczne w kończynie bardziej dotkniętej chorobą,⁵ ponadto LDR nie powstaje w przypadku braku SDR.²⁰ Te obserwacje sugerują, że rozwój LDR zależy od obecności SDR lub że istnieje wspólny mechanizm powstawania zarówno LDR, jak i SDR. Jak jednak opisano poniżej, wydaje się, że SDR jest bezpośrednio związana ze stężeniem lewodopy w surowicy, natomiast za LDR odpowiadają prawdopodobnie procesy postsynaptyczne.

BADANIA NA ZWIERZĘTACH DOTYCZĄCE LDR

Cechy SDR obserwowano w modelach zwierzęcych choroby Parkinsona. Była to na przykład trwająca kilka godzin poprawa sprawności ruchowej po podaniu lewodopy lub apomorfiny.²¹ Badania nad SDR w modelach zwierzęcych na gryzoniach nie dostarczyły dowodów na istnienie LDR. Na przykład u szczurów z parkinsonizmem połowiczym indukowanym toksynami, które otrzymywały dootrzewnowo lewodopę dwa razy na dobę przez cztery tygodnie, obserwowano skrócenie czasu do pojawienia się tej reakcji oraz wzrost wielkości odpowiedzi mierzonej ruchami przednich łapek (stepping forelimb). W ciągu czterech tygodni badania rozwijały się również dyskinezy. W badaniu nie stwierdzano LDR. Wyjściowy poziom wykonywania zadań każdego dnia był podobny po 4 tygodniach stosowania L-dopy dwa razy na dobę oraz podczas 2-tygodniowego okresu wypłukiwania leku

(wash-out period) po zaprzestaniu podawania lewodopy.²¹ Wiele cech SDR obserwowanej u osób z PD można stwierdzić w modelu zwierzęcym na małpach z parkinsonizmem indukowanym MPTP, nie dochodziło natomiast do rozwoju LDR.²²

Mechanizmy LDR

FARMAKOKINETYKA OBWODOWA

Jednym z postulowanych mechanizmów powstawania LDR jest odkładanie się lewodopy w niektórych tkankach, takich jak mięśnie, powolne jej wyplukiwanie się i przechodzenie do mózgu, w którym zwiększenie stężenia prążkowiowej dopaminy mogłoby odpowiadać za LDR. Nie ma jednak dowodów na to, że lewodopa może być sekwestrowana i uwalniana z kompartmentu obwodowego. Ponieważ agoniści receptorów dopaminowych również wywołują LDR, hipotezy tej nie da się obronić.

FARMAKOKINETYKA OŚRODKOWA

Czy lewodopa lub dopamina mogą być przechowywane w niektórych kompartmentach mózgu, a stamtąd powoli uwalniane tak, by powstała LDR? Podobieństwo między LDR a reakcją na lewodopę w dystonii odpowiadającą na leczenie lewodopą, w której dochodzi do zaburzeń w syntezie dopaminy, zaś zachowane są mechanizmy odpowiedzialne za magazynowanie neuroprzekaźnika,²³ mogłoby poprzeć tę hipotezę. Wykazanie LDR po zastosowaniu agonistów dopaminy, ropinirolu⁶ i bromokryptyny,¹⁰ oraz jej utrwalanie się po apomorfinie²⁰ sprawia jednak, że teoria zakładająca przechowywanie lewodopy lub dopaminy jest mało wiarygodnym wyjaśnieniem tego zjawiska.

HIPOTEZA UWRAŻLIWIANIA RECEPTORÓW

Innym proponowanym modelem powstawania LDR jest uwrażliwienie receptorów dopaminowych po przewlekłym leczeniu lewodopą. Według tej teorii LDR odpowiadałaby trwałej odpowiedzi związanej ze zmianami na poziomie receptorowym, czyli na przykład wzroście liczby receptorów lub zmianach w przekaznictwie neuronalnym.^{7,14} Problemem związanym z tą hipotezą jest fakt, że dotychczasowe badania sugerują raczej zmniejszenie liczby receptorów dopaminowych D₂ po przewlekłym podawaniu lewodopy.²⁴ Jest to również trudne do pogodzenia z obserwacjami, że agoniści receptorów D₂ mogą wywoływać LDR. Sensytyzacja, do której dochodzi pod wpływem okresowej pulsacyjnej stymulacji dopaminergicznej, może nasilać przekazywanie sygnałów na poziomie receptorowym. Taki scenariusz może również wyjaśnić pozorny związek między SDR a LDR. Ponadto minimalna dawka apomorfiny niezbędna do przywrócenia funkcji ruchowych po odstawieniu lewodopy nie ulegała zmianie w ciągu kilku dni, co wskazuje raczej na niezmienioną wrażliwość receptorów w tym czasie.¹⁵

HIPOTEZA POSTSYNAPTYCZNA

Zmiany poza receptorami i szlakami transdukcji są kolejnym możliwym wytłumaczeniem powstawania LDR. Biorąc pod uwagę powstawanie i zanikanie LDR w czasie, tj. w ciągu dni, możliwe są zmiany w aktywacji genów i syntezy białek w neuronach, na których znajdują się receptory dopaminergiczne, jak również w neuronach w innym miejscu w sieci ruchowej.^{5,16} Analiza mikromacierzy w modelu choroby Parkinsona u gryzoni wykazała, że ostra i przewlekła ekspozycja na lewodopę zmienia ekspresję RNA w prążkowie przez zwiększanie i zmniejszanie transkrypcji różnych genów wpływających na wiele procesów neuronalnych. Ostra terapia lewodopą zmienia aktywność co najmniej 55 różnych genów, a długotrwałe stosowanie lewodopy prowadzi do takich zmian w co najmniej 137 genach.²⁵ Te odkrycia potwierdzają hipotezę, według której lewodopa wywiera długotrwały wpływ dzięki modyfikacji różnych elementów neuronalnych. Zmiany zachodzące w neuronach są zgodne z wahaniem w długotrwałej potencjalizacji synaptycznej i hamowaniu synaptycznym pod wpływem lewodopy, obserwowanymi w modelach choroby Parkinsona u gryzoni.²⁶ Jakie procesy mogą ulegać zmianom pod wpływem wahań w aktywacji genów? W dalszej części artykułu autorzy zajmą się uczeniem zadań ruchowych i uczeniem utajonym (implicit) jako możliwymi mechanizmami powstawania LDR.

Uczenie się ruchów jako mechanizm LDR

DOPAMINA I UCZENIE SIĘ ZADAŃ RUCHOWYCH U GRYZONI

Dopamina jest istotna dla procesów uczenia się u gryzoni. Gryzonie z niedoborami dopaminy nie są w stanie nauczyć się zadań ruchowych tak, jak zwierzęta z grupy kontrolnej. Z kolei przywrócenie unerwienia dopaminergicznego poprawia uczenie się.²⁷⁻³⁰ Grzbietowe prążkowie dzieli się na system przyśrodkowy odpowiedzialny za zachowania celowe oraz układ boczny uczestniczący w zachowaniach automatycznych.³¹⁻³³ W badaniach z użyciem hydroksylazy tyrozyny prowadzonych na myszach transgenicznym, u których selektywnie przywrócono dopaminę w prążkowie brzuszonym i przyśrodkowym, sugerują, że uczenie się przestrzenne, dyskryminujące i instrumentalne, jak również pamięć przestrzenna nie zależą od przekaznictwa dopaminergicznego w ograniczonym obszarze prążkowania mimo jego różnych połączeń neuronalnych.^{29,30} Modele szczurze wczesnej choroby Parkinsona, w których wykazano zaburzenia uczenia się zadań na rotarodzie mimo zachowania sprawności ruchowej mogą sugerować większe znaczenie szlaków układu nagrody związanych z nabywaniem nowych umiejętności w powstawaniu zaburzeń uczenia się zadań ruchowych niż zachowanie funkcji ruchowych związanych z przekaznictwem dopaminergicznym.²⁷

DOPAMINA I UCZENIE SIĘ ZADAŃ RUCHOWYCH U LUDZI Z PD

Dopamina może być również ważna w procesach uczenia się u ludzi. Sugerują to badania, w których wykazano upośledzenie uczenia się utajonego i uczenia się zadań ruchowych u osób z PD,³⁴⁻³⁸ które dodatkowo nasila się z progresją choroby.³⁹ Nie we wszystkich badaniach wykazano jednak taką prawidłowość.⁴⁰ Metaanaliza sześciu badań oceniających uczenie się utajone w zadaniach typu seryjny czas reakcji (serial reaction time task) wykazała zaburzenia uczenia w grupie chorych z PD w porównaniu z grupą kontrolną.⁴¹ Obrazowanie funkcjonalne wykazało zmniejszone wiązanie dopaminy u pacjentów z PD podczas wykonywania zadań ruchowych.⁴²⁻⁴⁴ W czasie uczenia się zadania ruchowego przez pacjentów z PD aktywowane były inne niż u zdrowych osób rejony mózgu, co może sugerować możliwość wykorzystywania podczas uczenia się innych obwodów neuronalnych w celu kompensacji zaburzeń ruchowych wynikających z uszkodzenia prążkowiec.^{44,45} Osoby z chorobą Parkinsona i innymi chorobami związanymi z zaburzeniami przekazywania dopaminergicznego gorzej wykonują zadania ruchowe związane z koniecznością uczenia się sekwencyjnego.^{34,42} W badaniu fragmentacji ruchu łączenie pojedynczych ruchów w zintegrowane sekwencje i uczenie się sekwencji ruchowych było upośledzone u nieleczonych osób z PD i ulegało poprawie po włączeniu lewodopy.⁴⁶ Lewodopa może również upośledzać wykonywanie niektórych zadań związanych z uczeniem się sekwencji ruchów.⁴⁷ Może to sugerować, że dawka lewodopy i nasilenie parkinsonizmu są ważnymi czynnikami determinującymi wpływ tego leku na uczenie się zadań ruchowych. Głęboka stymulacja mózgu w obrębie wewnętrznej części gałki bladej może poprawić uczenie się sekwencyjne w umiarkowanej zaawansowanej PD.⁴⁸ Mimo braku jednoznacznych dowodów istnieją przesłanki, że utajone uczenie się ulega upośledzeniu wraz z progresją PD, a leczenie przeciwparkinsonowskie może wywierać na nie korzystny wpływ.³⁶

WSPOMAGANIE PRZEZ LDR UCZENIA MOTORYCZNEGO

Hipoteza uczenia się zadań ruchowych jako możliwego mechanizmu powstawania LDR może być poparta wynikami dwóch ostatnich badań na zwierzętach. W pierwszym z nich myszy z niedoborem dopaminy poddawano pięciu treningom na rotarodzie dziennie przez pięć kolejnych dni. Zwierzęta leczone lewodopą utrzymywały się na rotarodzie coraz dłużej w przeciwieństwie do grupy kontrolnej, która otrzymywała roztwór soli fizjologicznej i wykazywała niewielką poprawę w codziennym treningu.²⁸ Ten wzorzec stopniowej poprawy wykonywania zadania na rotarodzie może przypominać wolny rozwój LDR u ludzi. Poprawa sprawności stopniowo zanikała w ciągu kilku dni, podczas których myszy wykonywały zadanie, lecz nie otrzymywały lewodopy, co znowu wydaje się analogiczne do powolnego zmniejszania LDR u ludzi. W innym badaniu szczury stopniowo poprawiały

swoje wyniki podczas treningu, polegającego na uczeniu reakcji warunkowej po prezentacji określonego bodźca, znów analogicznie do powstawania LDR u ludzi.⁴⁹ Bezpośrednio po uszkodzeniu przyśrodkowej części przodomózgowia 6-hydroksydopaminą, myszy wykonywały zadanie z bodźcem warunkowym tak samo dobrze jak bezpośrednio przed zabiegiem. Podczas późniejszych sesji myszy wykonywały jednak zadanie coraz wolniej, czyli znów wzorzec pogorszenia był podobny do obserwowanego w LDR. Badacze postawili hipotezę, że dopamina w prążkowiec jest potrzebna do utrzymania wyuczonego wzorca ruchowego, ale nie do wykonywania wyuczonego działania, sugerując, że pogorszenie wykonywania zadania następuje wskutek wyeliminowania sygnału nagrody związanego z dopaminą. Może to być wyrazem innego możliwego mechanizmu LDR obejmującego uczenie się zadań ruchowych i jego związek ze szlakami nagrody.

Próba ekstrapolacji tych wyników na chorych z PD jest możliwa przy przyjęciu dwóch scenariuszy. Po pierwsze zmniejszenie spowolnienia ruchowego po podaniu lewodopy (SDR) zachęca pacjenta do wykonywania większej liczby zadań ruchowych. Daje to, oprócz natychmiastowego efektu, stopniową poprawę funkcji motorycznych uzyskaną wskutek zmniejszenia spowolnienia ruchowego i stopniowego wzmacniania funkcji. Przebieg tych zmian można zidentyfikować jako LDR.²⁸ Drugi scenariusz, który nie wyklucza pierwszego, mógłby powołać się na hipotezę nagrody i postulat, że lewodopa zwiększa wewnętrzny system nagród, a tym samym stopniowo poprawia funkcje motoryczne klinicznie określane jako odpowiedź długoterminowa.⁴⁹

Należy pamiętać, że hipoteza uczenia się zadań ruchowych jako możliwy mechanizm LDR prawdopodobnie reprezentuje tylko jeden z możliwych aspektów zmian postsynaptycznych zachodzących poza receptorami dopaminowymi i powodujących trwale zjawiska, które traktujemy jako LDR. Na przykład trudno wyjaśnić powstawanie nasilonej sztywności i zaburzeń polykania u chorych na PD, u których odstawiono lewodopę,⁵⁰ wyłącznie jako skutek utraty zdolności uczenia się zadań ruchowych.

Podsumowanie

LDR stanowi istotny element odpowiedzi klinicznej na lewodopę. LDR może być również wywołana przez agonistów dopaminy. Jej fenomenologia jest inna niż SDR, od której różni się brakiem fluktuacji ruchowych i dyskinez, czyniąc z LDR szczególnie atrakcyjną składową terapii PD. Mechanizm LDR pozostaje niejasny, choć prawdopodobny wydaje się udział mechanizmów postsynaptycznych w tym procesie. Ostatnie badania na zwierzętach sugerują, że dopamina wpływa na uczenie się zadań ruchowych i uczenie utajone, a efekt ten może wyjaśniać powolny rozwój i zanikanie LDR. Zrozumienie pochodzenia LDR może doprowadzić do powstania nowych strategii wzmocnienia tej reakcji, a tym samym poprawy

funkcji ruchowych w PD. Jeśli LDR jest rzeczywiście związana z uczeniem się zadań ruchowych, głębsza wiedza na jej temat może wpłynąć na sposób wykorzystywania ćwiczeń i rehabilitacji w leczeniu PD.

Konflikt interesów

John G. Nutt: Granty/wspomaganie badań: 1. Schering-Plough (teraz Merck); Konsultant: 1. XenoPort Inc., 2. Impax Laboratories, 3. Neurogen Inc., 4. Synosia, 5. Neuroderm Ltd, 6. Merck, 7. Lilly/Medtronic, 8. Elan Pharmaceuticals, 9. Addex Pharma SA, 10. Lundbeck Inc., 11. Merz Pharmaceuticals; Wykłady na konferencjach i kursach CME: 1. Teva Inc.; Posiadacz akcji: Nie. Inne oświadczenia finansowe: Nie

Artykuł z Parkinsonism and Related Disorders (Volume 17, Issue 8, Pages 587-592, September 2011, Elise Anderson, John Nutt) jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA.

PIŚMIENICTWO

- Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 1967; 276: 374-9.
- Muenter MD, Tyce GM. L-dopa therapy of Parkinson's disease: plasma L-dopa concentration, therapeutic response, and side effects. *Mayo Clin Proc* 1971; 46: 231-9.
- The Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498-508.
- Nutt JG, Woodward WR, Carter JH, Gancher ST. Effect of long-term therapy on pharmacodynamics of levodopa. Relation to on-off phenomenon. *Arch Neurol* 1992; 49: 1123-30.
- Nutt JG, Carter JH, Van Houten L, Woodward WR. Short-and long-duration responses to levodopa during the first year of levodopa therapy. *Ann Neurol* 1997; 42: 349-55.
- Barbato L, Stocchi F, Monge A, Vacca L, Ruggieri S, Nordera G, et al. The long duration action of levodopa may be due to a postsynaptic effect. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: 394-401.
- Quattrone A, Zappia M, Aguglia U, Branca D, Colao R, Montesanti R, et al. The subacute levodopa test for evaluating long-duration response in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 389-95.
- Holford NH, Chan P, Nutt JG, Kieburz K, Shoulson I, Parkinson Study Group. Disease progression and pharmacodynamics in Parkinson disease: evidence for functional protection with levodopa and other treatments. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2006; 33: 281-311.
- Zappia M, Oliveri RL, Montesanti R, Rizzo M, Bosco D, Plastino M, et al. Loss of long-duration response to levodopa over time in PD: implications for wearing-off. *Neurology* 1999; 52: 763-7.
- Hauser RA, Holford NH. Quantitative description of loss of clinical benefit following withdrawal of levodopa-carbidopa and bromocriptine in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 961-8.
- Nutt JG, Carter JH, Woodward WR. Long-duration response to levodopa. *Neurology* 1995; 45: 1613-6.
- Nutt JG, Carter JH, Lea ES, Sexton GJ. Evolution of the response to levodopa during the first 4 years of therapy. *Ann Neurol* 2002; 51: 686-93.
- Ogasahara A, Nishikawa Y, Takahashi M, Wada K, Nakamura Y, Yorifuji S, et al. Dopamine metabolism in the central nervous stem after discontinuation of LDOPA in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1984; 66: 151-63.
- Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of parkinsonism e chronic treatment with L-DOPA. *N Engl J Med* 1969; 280: 337-45.
- Turjanski N, Fernandez W, Lees AJ. The effect of acute levodopa withdrawal on motor performance and dopaminergic receptor sensitivity in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993; 56: 771-5.
- Zappia M, Colao R, Montesanti R, Rizzo M, Aguglia U, Gambardella A, et al. Long-duration response to levodopa influences the pharmacodynamics of short-duration response in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 245-8.
- Kempster PA, Frankel JR, Stern GM, Lees AJ. Comparison of motor response to apomorphine and levodopa in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990; 53: 1004-7.
- Nutt JG, Carter JH, Woodward WR. Effect of brief levodopa holidays on the short-duration response to levodopa: evidence for tolerance to the antiparkinsonian effects. *Neurology* 1994; 44: 1617-22.
- Nutt JG, Chung KA, Holford NH. Dyskinesia and the antiparkinsonian response always temporally coincide: a retrospective study. *Neurology* 2010; 74: 1191-7.
- Nutt JG, Carter JH. Apomorphine can sustain the long-duration response to LDOPA in fluctuating PD. *Neurology* 2000; 54: 247-50.
- Lee EA, Lee WY, Kim YS, Kang UJ. The effects of chronic L-DOPA therapy on pharmacodynamics parameters in a rat model of motor response fluctuations. *Exp Neurol* 2003; 184: 304-12.
- Kuoppamaeki M, Al-Barghouthy G, Jackson MJ, Smith LA, Quinn N, Jenner P. Ldopa dose and the duration and severity of dyskinesia in primed MPTTreated primates. *J Neural Transm* 2007; 11: 1147-53.
- Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, Seki N, Hori T, Segawa M, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet* 1994; 8: 236-42.
- Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, Playford ED, Quinn N, Mathias CJ, et al. Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with 11C-raclopride and positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992; 31: 184-92.
- El Atifi-Borel M, Buggia-Prevot V, Platet N, Benabid AL, Berger F, Sgambato-Faure V. De novo and long-term L-Dopa induce both common and distinct striatal gene profiles in the hemiparkinsonian rat. *Neurobiol Dis* 2009; 34: 340-50.
- Costa RM. Plastic corticostriatal circuits for action learning: what's dopamine got to do with it? *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1104: 172-91.
- Ogura T, Ogata M, Akita H, Jitsuki S, Akiba L, Noda K, et al. Impaired acquisition of skilled behavior in rotarod task by moderate depletion of striatal dopamine in a pre-symptomatic stage model of Parkinson's disease. *Neurosci Res* 2005; 51: 299-308.
- Beeler JA, Cao ZF, Kheirbek MA, Ding Y, Koranda J, Murakami M, et al. Dopamine-dependent motor learning: insight into levodopa's long duration response. *Ann Neurol* 2010; 67: 639-47.
- Darvas M, Palmiter RD. Restriction of dopamine signaling to the dorsolateral striatum is sufficient for many cognitive behaviors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 14664-9.
- Darvas M, Palmiter RD. Restricting dopaminergic signaling to either dorsolateral or medial striatum facilitates cognition. *J Neurosci* 2010; 30: 1158-65.
- Yin HH, Mulcare SP, Hilário MR, Clouse E, Holloway T, Davis MI, et al. Dynamic reorganization of striatal circuits during the acquisition and consolidation of a skill. *Nat Neurosci* 2009; 12: 333-41.
- Featherstone RE, McDonald RJ. Dorsal striatum and stimulus-response learning: lesions of the dorsolateral, but not dorsomedial, striatum impair acquisition of a simple discrimination task. *Behav Brain Res* 2004; 150: 15-23.
- O'Doherty J, Dayan P, Schultz J, Deichmann R, Friston K, Dolan RJ. Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. *Science* 2004; 304: 452-4.
- Jackson GM, Jackson SR, Harrison J, Henderson L, Kennard C. Serial reaction time learning and Parkinson's disease: evidence for a procedural learning deficit. *Neuropsychologia* 1995; 33: 577-93.
- Krebs HI, Hogan N, Hening W, Admovich SV, Poizner H. Procedural motor learning in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2001; 141: 425-37.
- Doyon J. Motor sequence learning and movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 478-83.
- Packard MG, Knowlton BJ. Learning and memory functions of the basal ganglia. *Annu Rev Neurosci* 2002; 25: 563-93.
- Nieuwboer A, Rochester L, Müncks L, Swinnen SP. Motor learning in Parkinson's disease: limitations and potential for rehabilitation. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15(Suppl. 3): S53-8.
- Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Motor procedural learning in Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130: 2887-97.

Długotrwała odpowiedź na lewodopę

40. Seidler RD, Tuite P, Ashe J. Selective impairments in implicit learning in Parkinson's disease. *Brain Res* 2007; 1137: 107–10.
41. Siegert JS, Taylor KD, Weatherall M, Abernethy DA. Is implicit sequence learning impaired in Parkinson's disease? A meta-analysis. *Neuropsychology* 2006; 20: 490–5.
42. Carbon M, Ma Y, Barnes A, Dhawan V, Chaly T, Ghilardi MF, et al. Caudate nucleus: influence of dopaminergic input on sequence learning and brain activation in Parkinsonism. *Neuroimage* 2004; 21: 1497–507.
43. Badgaiyan RD, Fischman AJ, Alpert NM. Striatal dopamine release in sequential learning. *Neuroimage* 2007; 38: 549–56.
44. Badgaiyan RD, Fischman AJ, Alpert NM. Explicit motor memory activates the striatal dopamine system. *Neuroreport* 2008; 19: 409–12.
45. Nakamura T, Ghilardi MF, Mentis M, Dhawan V, Fukuda M, Hacking A, et al. Functional networks in motor sequence learning: abnormal topographies in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp* 2001; 12: 42–60.
46. Tremblay PL, Bedard MA, Langlois D, Blanchet PJ, Lemay M, Parent M. Movement chunking during sequence learning is a dopamine-dependant process: a study conducted in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2010; 2005: 375–85.
47. Feigin A, Ghilardi MF, Carbon M, Edwards C, Fukuda M, Dhawan V, et al. Effects of levodopa on motor sequence learning in Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 60: 1744–9.
48. Fukuda M, Ghilardi MF, Carbon M, Dhawan V, Ma Y, Feigin A, et al. Pallidal stimulation for parkinsonism: improved brain activation during sequence learning. *Ann Neurol* 2002; 52: 144–52.
49. Dowd E, Dunnett SB. Movement without dopamine: striatal dopamine is required to maintain but not to perform learned actions. *Biochem Soc Trans* 2007; 35: 428–32.
50. Mayeux R, Stern Y, Mulvey K, Cote L. Reappraisal of temporary levodopa withdrawal ("drug holiday") in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 724–8.

Ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 36

61. Zajicek J, Sanders HP, Wright DE, et al. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1664–9.
62. Barnes MP. Sativex: clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7: 607–15.
63. Centonze D, Mori F, Koch G, et al. Lack of effect of cannabis-based treatment on clinical and laboratory measures in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2009;30:531–4.
64. Hernandez-Reif M, Field T, Field T, et al. Multiple sclerosis patients benefit from massage therapy. *J Bodyw Mov Ther* 1998;2:168–74.
65. Ernst E. Is reflexology an effective intervention? A systematic review of randomized controlled trials. *Med J Aust* 2009;191:263–6.
66. Siev-Nur I, Gamus D, Lerner-Geva L, et al. Reflexology treatment relieves symptoms of multiple sclerosis: a randomized controlled study. *Mult Scler* 2003;9: 356–61.
67. Hughes CM, Smyth S, Lowe-Strong AS. Reflexology for the treatment of pain in people with multiple sclerosis: a double-blind randomized sham-controlled clinical trial. *Mult Scler* 2009;15:1329–38.
68. Mackereth PA, Booth K, Hillier VF, et al. What do people talk about during reflexology? Analysis of worries and concerns expressed during sessions for patients with multiple sclerosis. *Complement Ther Clin Pract* 2009;15:85–90.
69. Husted C, Pham L, Hekking A. Improving quality of life for people with chronic conditions: the example of t'ai chi and multiple sclerosis. *Altern Ther Health Med* 1999;5:70–4.
70. Mills M, Allen J. Mindfulness of movement as a coping strategy in multiple sclerosis. A pilot study. *Gen Hosp Psychiatry* 2000;22:425–31.
71. Oken BS, Kishiyama S, Zajdel D, et al. Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:2058–64.
72. Velikonja O, Curic K, Ozura A, et al. Influence of sports climbing and yoga on spasticity, cognitive function, mood and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112(7):597–601.



Komentarz

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

Komentowany artykuł jest, moim zdaniem, jedną z najciekawszych analiz dotyczących działania lewodopy opublikowanych w ostatnich latach. Tematem tego opracowania, prezentującego wyniki badań doświadczalnych na zwierzętach oraz obserwacji klinicznych, są dwa rodzaje przeciwparkinsonowskiej odpowiedzi na lewodopę: o krótkim i dłuższym czasie trwania.

Wiadomo, że lewodopa działa szybko (w ciągu minut lub godzin) na objawy ruchowe w chorobie Parkinsona. Wprowadzenie w latach 60. ubiegłego stulecia preparatów lewodopy uzupełniającej niedobór dopaminy było największym przełomem w leczeniu choroby Parkinsona.¹ Lewodopa jest niewątpliwie podstawowym lekiem w leczeniu tej choroby. Obecnie uważa się, że dawka leku powinna być dostosowana indywidualnie do stanu chorego. Istotne jest przyjmowanie leku w niewielkich dawkach w krótkich odstępach czasu, co ma zapewnić stałą stymulację dopaminergiczną. Na początku terapii zaleca się podawanie lewodopy w dawce 600 mg na dobę lub mniej w celu zmniejszenia ryzyka powikłań ruchowych.² Już w latach 70. zauważono, że przewlekłe podawanie preparatów lewodopy sprzyja wystąpieniu zaburzeń ruchowych (fluktuacji ruchowych lub dyskinez – u około 50% pacjentów po 3 lub 5 latach leczenia lewodopą). Patogeneza tych zaburzeń polekowych nadal nie jest znana, mimo badań prowadzonych od ponad 30 lat. Próby podawania preparatów lewodopy o tzw. kontrolowanym uwalnianiu nie rozwiązały tego problemu, prawdopodobnie z powodu niedoskonałości tych preparatów w uzyskiwaniu ciągłej stymulacji dopaminergicznej. Następnie opracowano metodę leczenia polegającą na podawaniu żelu zawierającego lewodopę bezpośrednio do dwunastnicy za pomocą sondy żołądkowej lub gastrotomii w zaawansowanej chorobie Parkinsona, a badania wykazały istotne zmniejszenie zaburzeń ruchowych u tych pacjentów. Zaletą tego sposobu leczenia jest uzyskanie ciągłej stymulacji dopaminergicznej, natomiast ograniczeniem – skomplikowany, niekomfortowy dla chorego sposób podawania leku oraz duże koszty leczenia.

Zjawisko odpowiedzi lewodopy o dłuższym czasie zauważono już dawno,^{3,4} lecz dopiero wyniki badania ELLDOPA uświadomiły neurologom znaczenie kliniczne tego zjawiska.⁵ Powszechna dyskusja o wynikach tego badania dotyczyła jednak możliwości ewentualnego działania neuroprotektynnego lewodopy i jej wpływu na postęp choroby.

Tak precyzyjne rozróżnienie działania lewodopy o krótkim lub dłuższym czasie trwania w piśmiennictwie spotkałam po raz pierwszy w komentowanym artykule (w tabeli autorzy bardzo przejrzyście przedstawili różnice).

Działanie długotrwałe jest bardzo korzystne klinicznie, ponieważ trwa tygodnie i nie powoduje zaburzeń ruchowych (niestety jest ono słabsze u osób, u których choroba trwa dłużej). Dotychczas nie poznano jeszcze mechanizmu działania lewodopy o dłuższym czasie trwania. Znaczenie koncepcji farmakokinetyki obwodowej lub ośrodkowej oraz hipotez: postsynaptycznej czy tzw. uwrażliwiania receptorów, jest niejasne i moim zdaniem niespójne. Być może prace dotyczące zjawiska „uczenia się ruchów” wyjaśnią istotę tego mechanizmu. Jest to ważne, ponieważ może ułatwić opracowanie nowej generacji pochodnych lewodopy i agonistów dopaminy o przeważającym mechanizmie działania podobnym do długotrwałego podawania lewodopy (lecz niepowodującym wspomnianych zaburzeń ruchowych). Może to być kolejny przełom w leczeniu choroby Parkinsona.

W codziennej pracy klinicznej przy zmniejszaniu dawki lewodopy (np. w trakcie modyfikacji leczenia u osób z chorobą Parkinsona i dyskinezami) należy zawsze pamiętać nie tylko o zmianach klinicznych, które wystąpią u chorego szybko, ale także o tych, które nastąpią po tygodniach od zmniejszenia dawki.

PIŚMIENNICTWO:

1. Rascol O, Lozano A, Stern M, Poewe W. Milestones in Parkinson's disease therapeutics. *Mov Disord* 2011; 26 (6): 1072-1082.
2. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London (UK): Royal College of Physicians; 2006.
3. Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 1967; 276: 374-379.
4. Muentner MD, Tyce GM. L-dopa therapy of Parkinson's disease: plasma L-dopa concentration, therapeutic response, and side effects. *Mayo Clin Proc* 1971; 46: 231-239.
5. Fahn S. A new look at levodopa based on the ELLDOPA study. *J Neural Transm Suppl* 2006; 70 (9): 419-426.