

ZDRAVLJENJE PARKINSONOVE BOLEZNI

TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

AVTOR / AUTHOR:

Dušan Flisar, dr. med. spec. neurolog.

Nevrološki oddelek, Univerzitetni klinični center Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: dusan.flisar@gmail.com

1 ETIOPATOGENEZA PARKINSONOVE BOLEZNI

Osnovni vzrok za nastanek Parkinsonove bolezni (PB) je propad dopaminergičnih nevronov v substanci nigri. Te živčne celice enakomerno sproščajo neurotransmitter dopamin v bazalne ganglije. Zaradi pomanjkanja dopamina v področju bazalnih ganglijev pride do patološke reorganizacije delovanja bazalnih ganglijev in njihovih povezav z možgansko skorjo. Posledica so motorični simptomi PB.

2 KLINIČNA SLIKA PB

Bolezen začne praviloma na eni strani telesa in se kasneje razširi še na drugo stran, vendar asimetrična prizadetost vedno ostane. Bolnik sprva opazi okornost in nespretnost v eni, najpogosteje zgornji, okončini. Gibi postanejo počasni (bradikineza) in jih izvaja v manjšem obsegu (hipoki-

POVZETEK

Parkinsonova bolezen je progresiva neurodegenerativna bolezen, za katero je značilen propad dopaminergičnih nevronov. Posledica je pomanjkanje dopamina v možganih, ki je potreben za normalno delovanje bazalnih ganglijev. Pulzna terapija z levodopo in napredovanje bolezni vodi do nastanka motoričnih komplikacij v napredovali fazi bolezni. Zaviranje nastanka in lajšanje motoričnih komplikacij Parkinsonove bolezni zahteva poznavanje patogeneze motoričnih komplikacij in kompleksno obravnavo že od začetka zdravljenja bolezni. Prispevek prikazuje osnovne principe zdravljenja Parkinsonove bolezni.

KLJUČNE BESEDE:

levodopa, dopaminski agonisti, inhibitorji COMT, inhibitorji MAO-B, motorične komplikacije

ABSTRACT

Parkinson's disease is a progressive neurodegenerative disorder, which is characterized by the progressive loss of dopaminergic neurons. The result is a lack of dopamine in the brain, which is necessary for the normal functioning of the basal ganglia. Pulsatile therapy with levodopa and progression of the disease leads to the formation of motor complications in the advanced stages of the disease. Slowing down the formation and mitigation of motor complications requires knowledge of the pathogenesis of motor complications and complex treatment approach since the beginning of the disease. This article presents the basic principles of the treatment of Parkinson's disease.

KEY WORDS:

levodopa, dopamine agonists, COMT inhibitors, MAO-B inhibitors, motor complications

neza). Bolnik opazi, da se mu je pisava pomanjšala in postala okorna. Pri veliki večini bolnikov se pojavi tremor v mirovanju. Med aktivnostjo se tremor praviloma umiri zato ni moteč pri hranjenju in dnevnih opravilih. Tudi pri hoji se roka vlekokrat trese. Če poskusimo prizadeto okončino pasivno pokrčiti in iztegniti v komolcu ali v zapestju, začutimo upor (rigor). Če pri tem začutimo še preskakovanje, govorimo o fenomenu zobatega kolesa. Govor bolnika postane tišji in



slabše razumljiv, obrazna mimika pa toga in brezizrazna kakor pri maski. Koža obraza je običajno zamaščena. Sčasoma se razvijeta še sključena ali nagnjena drža telesa in hoja z drobnimi koraki. Ko bolezen napreduje, ima bolnik občutek, da ga pri hoji vleče naprej (propulzija). Med hojo se lahko pojavijo motorične blokade, ko bolnik obstoji na mestu in ne more nadaljevati s hojo brez zunanje vzpodbude.

Razen motoričnih simptomov, se pri PB pojavljajo tudi nemotorični simptomi. Velikokrat bolniki slabše vohajo, muči jih zaprtje, pojavi se lahko depresivnost. Ponoči se v fazi REM spanja (Rapid Eye Movements), bolniki pogosto odzovejo na vsebino sanj z motorično aktivnostjo, pri tem pa lahko poškodujejo sebe ali druge. K Parkinsonovi bolezni sodijo še avtonomne motnje, kot je ortostatska hipotenzija, ki se kaže s padcem pritiska stoje, zaradi česar lahko bolniki kolabirajo. Pogoste so bolečine v prizadetih okončinah, z napredovanjem bolezni pa se pri polovici bolnikov razvije parkinsonska demenca.

3 LEVODOPA JE OSNOVNO ZDRAVILO ZA ZDRAVLJENJE PB

Osnovni vzrok PB je pomanjkanje dopamina v možganih, ki ga je potrebno nadomestiti. Ker dopamin ne prehaja skozi hemato-encefalno bariero (HEB), v zdravljenju uporabljamo njegov prekurzor levodopa. Levodopa je najučinkovitejše zdravilo za PB in zlati standard terapije (1). Levodopa prehaja v možgane, kjer se s pomočjo encima dopa-dekarboksilaze pretvori v dopamin. Istočasna uporaba perifernih inhibitorjev dopa-dekarboksilaze (karbidopa ali benserazid), ki ne prehajajo HEB in so standardna kombinacija v tabletah z levodopo, zmanjša v krvi pretvorbo levodope v dopamin. S tem je omogočena zadostna in učinkovita dostava levodope v možgane, ki se nato pretvori v dopamin. Dopamin se uskladišči v preostalih živčnih celicah substance nigre, obenem pa direktno vpliva na dopaminske receptorje v bazalnih ganglijah. Na ta način dosežemo na začetku zdravljenja skoraj popolno izboljšanje motoričnih simptomov. Takšno izboljšanje lahko traja nekaj let. Bolniki levodopo praviloma odlično prenašajo. Možni neželeni učinki so slabost, bruhanje, ortostatska hipotenzija, zaspanost, zmedenost in halucinacije. Zaradi napredovanja bolezni in pulzne stimulacije dopaminskih receptorjev pride sčasoma, pri 50 % bolnikov že po petih letih zdravljenja, do razvoja motoričnih komplikacij (2).

4 RAZVOJ MOTORIČNIH KOMPLIKACIJ OB ZDRAVLJENJU Z LEVODOPO

Ker ima vnešena levodopa zelo kratek razpolovni čas, jo je treba jemati večkrat na dan. To se odraža v pulznem naraščanju in padanju koncentracije levodope v krvi in posledično dopamina v možganih. Pulzno delovanje na dopaminske receptorje pa ni fiziološko. Zaradi nadaljnega propadanja dopaminskih nevronov v substanci nigri in pulznega učinkovanja dopamina na dopaminske receptorje v možganih, se čez nekaj let razvijejo motorične komplikacije. Kažejo se v skrajšanem delovanju levodope med posameznimi odmerki zaužitega zdravila. Zato prihaja po zaužitju tablete levodope sprva do dobrega učinka na gibljivost, ki nato pojenja še pred naslednjim zaužitjem odmerka zdravila. Ko je bolnik v fazi dobre gibljivosti, govorimo o fazi 'vklopa', ko učinek levodope popusti, pa o fazi 'izklopa'. Taka nihanja imenujemo motorične fluktuacije. Do izklopov prihaja zaradi izrazitega propada dopaminergičnih nevronov. Ti niso več sposobni uskladiščiti vnesenega dopamina in ga nato še naprej enakomerno sproščati v bazalne ganglije, ko koncentracija levodope v krvi in posledično dopamina v možganih pade. Motorična komplikacija je tudi pojav nehotenih, prekomernih gibov ali diskinezij. Zaradi pulznega učinkovanja dopamina v možganih pride z leti do povečane občutljivosti bazalnih ganglijev na dopamin. Kaže se z nekoordiniranimi in prevlivajočimi oziroma horeatičnimi gibi telesa in okončin, ki kasneje zajamejo celotno fazo vklopa. Faza diskinezij oziroma horeatičnih zgibkov, kjer gre za prekomerno in nehoteno gibanje, predstavlja dejansko popolno nasprotje upočasnjenosti in okornosti, ki jo sprva opazamo pri nezdravljeni Parkinsonovi bolezni. Bolnik je nazadnje samo še prekomerno gibljiv in poplesavajoč, ko je dopamina v možganih dovolj, ali okoren in tresoč, ko je dopamina v možganih premalo. Normalne gibljivosti ni več.

5 ODLAŠANJE NASTANKA IN BLAŽENJE MOTORIČNIH KOMPLIKACIJ

Dopaminski agonisti

Da bi se izognili kratkotrajnemu in pulzirajočemu delovanju levodope, uporabljamo zdravila, ki imajo daljši razpolovni čas kot levodopa. To so dopaminski agonisti (npr. pramipexol, ropinirol, rotigotin), s katerimi lahko začnemo zdraviti

začetno PB (3,4) ali jih kasneje dodajamo levodopi (5,6,7,8). Če začnemo zdravljenje z dopaminskimi agonisti, lahko preložimo zdravljenje z levodopo in na ta način odložimo razvoj motoričnih komplikacij povezanih z levodopo. Žal dopaminski agonisti dolgoročno niso dovolj učinkoviti. Po petih letih zdravljenja je le še petina bolnikov na monoterapiji z dopaminskimi agonisti (9,10,11). Tudi neželeni učinki so pogostejši kot pri levodopi, zato jih praviloma uporabljamo kot začetno zdravilo pri mlajših bolnikih. Razen edemov, slabosti, nespečnosti, halucinacij, motenj spanja, blodnjavosti, se lahko pojavijo še motnje kontrole impulzov. Kažejo se z nagnjenostjo k prenajedanju, hazardiranju ali hiperseksualnosti.

V primeru, da smo začeli zdraviti PB z levodopo, lahko kasneje še vedno dodamo dopaminske agoniste. To omogoči uporabo nižjih odmerkov levodope, kar ponovno zmanjša pulzno stimulacijo dopaminskih receptorjev in upočasni razvoj motoričnih komplikacij. Ko pride pri zdravljenju z levodopo do motoričnih fluktuacij, dodamo dopaminske agoniste za vzdrževanje stimulacije dopaminskih receptorjev v času, ko koncentracija levodope v krvi in posledično dopamina v možganih pade. Na ta način preprečimo ali ublažimo faze 'izklopa'.

Inhibitorji COMT (katehol-O-metil-transferaze)

Da bi ob nastanku motoričnih fluktuacij podaljšali razpolovni čas levodope, in s tem fazo 'vklopa', uporabljamo še druge zaviralce encimov, ki v krvi razgrajujejo levodopo. Ob že omenjenih inhibitorjih dopaminske dekarboksilaze, uporabljamo pri zdravljenju z levodopo še inhibitorje encima katehol-O-metil-transferaze (entakapon in tolkapon) (12). Ta encim prav tako razgrajuje levodopo v krvi. Ker tolkapon nosi nevarnost jeterne okvare, se danes uporablja redko. Potrebne so redne kontrole jeternih encimov. Entakapon, ki obstaja samostojno ali združen v eni tableti v kombinaciji s karbodopo in levodopo, povzroča pri približno 5% bolnikov gastrointestinalne motnje v obliki diarej.

Inhibitorji MAO-B (mono-amino-oksidade-B)

Inhibitorji razgradnje dopamina v samih možganih, so inhibitorji encima mono-amino-oksidade-B (rasagilin in selegilin). V zelo zgodnji fazi bolezni lahko uporabimo rasagilin tudi v obliki monoterapije (13,14). Na ta način omogočimo boljše izrabo preostalega dopamina, ki se še tvori v možganih. V napredovali fazi bolezni, ko se pojavijo motorične fluktuacije, pa z rasagilinom in selegilinom preprečujemo razgradnjo dopamina, ki se pretvarja iz levodope v možganih in tako podaljšujemo njegov učinek na dopaminske receptorje (15,16).

6 DRUGA POMOŽNA ZDRAVILA

Obstajajo še nekatera druga pomožna zdravila, ki delujejo na druge neurotransmitterske sisteme, pomembne za kontrolo gibanja, to so npr. amantadin (deluje na glutamatne receptorje in zmanjša diskinezije) (17,18) in antiholinergična zdravila, npr. biperiden (deluje na nikotinske receptorje in vpliva na zmanjšanje tremorja) (19,20), vendar se zaradi neugodnih učinkov na kognitivne sposobnosti redkeje uporabljajo.

7 NAPREDNO ZDRAVLJENJE MOTORIČNIH KOMPLIKACIJ PB

Ko terapija s tabletami več ne pomaga, imamo dodatno možnost zdravljenja s črpalkami ali z globoko električno stimulacijo bazalnih ganglijev (21). Oba načina zdravljenja sta dostopna slovenskim bolnikom.

S pomočjo črpalk enakomerno dovajamo zdravila, ki delujejo na dopaminske receptorje. Na ta način preprečimo pulzno stimulacijo receptorjev, kar ima za posledico zmanjšanje diskinezij in motoričnih fluktuacij. Uporabljamo črpalke z apomorfinom, ki ga dovajamo podkožno. Apomorfina sodi v skupino dopaminskih agonistov. Takšno zdravljenje ni brez komplikacij, saj se na mestu vbodov velikokrat razvijejo podkožne zatrdline. Ob tem je potrebno velikokrat nadaljevati sočasno zdravljenje z levodopo, zato motorične komplikacije le deloma omilimo. Drug način zdravljenja s črpalko predstavlja kontinuirano dovajanje levodope po cevki skozi trebušno steno v zgornji del tankega črevesa, kjer se levodopa absorbira ((Duodopa). Tako vzdržujemo enakomeren nivo levodope v krvi in posledično dopamina v možganih. Z optimalno nastavitvijo pretoka dosežemo, da dopamina ni preveč, s čemer preprečujemo motorične izklope. Tudi tukaj ne gre brez komplikacij, ki so praviloma posledica mehanične narave zaradi okvare delovanja črpalke ali zapletov s cevko po kateri dovajamo levodopo.

Predvsem pri mlajših bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo se lahko odločimo za zdravljenje z globoko možgansko stimulacijo. Z nevrokirurškim stereotaktičnim posegom uvedemo elektrode v področje bazalnih ganglijev in jih priključimo na električni stimulator, ki ga vsadimo pod-

kožno, podobno kot pri srčnem vzpodbujevalniku. Na ta način z električno stimulacijo vplivamo na patološko delovanje bazalnih ganglijev ter s tem zmanjšamo diskinezije in motorične izklope. Kljub temu pa se dodatnemu zdravljenju s tabletami tudi v tem primeru običajno ne moremo v celoti izogniti.

8 ZDRAVLJENJE NE-MOTORIČNIH SIMPTOMOV PB

Ne-motorične simptome Parkinsonove bolezni zdravimo simptomatsko (22). Depresijo z antidepressivi, čeprav imajo tudi levodopa in dopaminski agonisti antidepressivni učinek. Demenco in vidne halucinacije omilimo z antidementivi, predvsem z inhibitorji acetil-holin esteraze (rivastigmin). Na motnje spanja v REM fazi deluje ugodno klonazepam. Velikokrat je problematično zaprtje, zato predpisujemo odvajala in svetujemo balastno hrano. Pomembno je, da levodope ne jemljemo sočasno z beljakovinsko hrano, ker pride do kompeticije med aminokislinami in levodopo pri prehodu iz črevesa v krvni obtok. To postane problematično predvsem pri napredovali bolezni. Če diskinezije niso prehude, je najbolje jemati tablete z levodopo na tešče, predvsem prvi jutranji odmerek.

9 LITERATURA

1. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002; 17: S1–166.
2. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001; 16: 448–58.
3. Shannon KM, Bennett JP, Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. *The Pramipexole Study Group. Neurology* 1997; 49: 724–8.
4. Adler CH, Sethi KD, Hauser RA et al for the Ropinirole Study Group. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49: 393–9.
5. Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH. Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double-blind, placebo controlled, randomized, multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 436–41.
6. Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 713–20.
7. Moller JC, Oertel WH, Koster J, Pezzoli G, Provinciali L. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Mov Disord* 2005; 20: 602–10.
8. Mizuno Y, Abe T, Hasegawa K, et al. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG study. *Mov Disord* 2007; 22: 1860–5.
9. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1931–8.
10. Parkinson's Disease Study Group. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009; 66: 563–70.
11. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord* 2007; 22: 2409–17.
12. Schrag A. Entacapone in the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2005; 4: 366–70.
13. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease. *The TEMPO study. Arch Neurol* 2002; 59: 1937–43.
14. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al., Adagio Study Investigators. A double-blind, delayed start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 1268–78.
15. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations. *Arch Neurol* 2005; 62: 241–248.
16. 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, parallelgroup trial. *Lancet* 2005; 365: 947–954.
17. Savery F. Amantadine and a fixed combination of levodopa and carbidopa in the treatment of Parkinson's disease. *Dis Nerv Syst* 1971; 38: 605–8.
18. Fehling C. The effect of adding amantadine to optimum levodopa dosage in Parkinson's syndrome. *Acta Neurol Scand* 1973; 49: 245–51.
19. Schrag A, Schelosky L, Scholz U, Poewe W. Reduction of parkinsonian signs in patients with Parkinson's disease by dopaminergic versus anticholinergic single-dose challenges. *Mov Disord* 1999; 14: 252–5.
20. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD003735
21. Volkmann J, Albanese A, Antonini A, et al. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *J Neurol* 2013; 260: 2701–14.
22. Seppi K, Weintraub D, Coelho M et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; Suppl 3: S42–80.