

Włodzimierz Kuran

KLINIKA I FARMAKOTERAPIA CHOROBY PARKINSONA

I Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii

Chorobę Parkinsona (nazwa łacińska: *paralysis agitans*, tradycyjna nazwa polska: drżączka porażna) opisał po raz pierwszy w 1817 r. londyński lekarz o nazwisku (jak łatwo się można domyśleć) James Parkinson. W pracy pt. „*An Essay on the Shaking Palsy*” opisał on 6 chorych z drżeniem i charakterystycznymi zaburzeniami chodu (36). Od tej pory opis tej choroby wszedł na stałe do wszystkich podręczników neurologii a zainteresowanie nią systematycznie wzrasta, przyczyniając się do poszerzenia naszej wiedzy o wielu aspektach patofizjologii mózgu.

Jest to jedna z najczęstszych chorób układu nerwowego. Przyjmuje się na podstawie badań epidemiologicznych, że częstość jej występowania (rozpowszechnienie) w populacji generalnej wynosi 0,1–0,2%, a zapadalność ok. 10–20 przypadków na 100.000 ludności rocznie. Jest to choroba rozpoczynająca się przeważnie w II połowie życia (powyżej 50 r.ż.) i dlatego rozpowszechnienie wśród populacji powyżej 60 r. życia może sięgać 1% (25). Należy więc przypuszczać, że w Polsce jest ok. 60.000 chorych z parkinsonizmem, a corocznie można oczekiwać 4.000–8.000 nowych przypadków tej choroby.

Neuropatologicznym podłożem choroby Parkinsona są zmiany zwyrodnieniowe i stopniowe obumieranie barwnikonośnych neuronów znajdujących się w części zbitej istoty czarnej (*pars compacta substantiae nigrae*) i w innych mniejszych jądrach śródmózgowia (np. miejsce sinawe – *locus coeruleus*). Makroskopowo w mózgach zmarłych z parkinsonizmem stwierdza się wyraźne zblednięcie istoty czarnej. Drugą charakterystyczną cechą neuropatologiczną jest obecność ciałek Lewy'ego. Są to eozynofilne, wewnątrzcytoplazmatyczne wtręty znajdujące w obumierających neuronach. Ich rola w patogenezie choroby Parkinsona nadal pozostaje zagadką. Sporadycznie spotykane są w innych chorobach zwyrodnieniowych (np. choroba Alzheimera), znajduje się je też w ok. 10% mózgow osób powyżej 60 r.ż. bez objawów parkinsonowskich, co może być dowodem na istnienie długotrwałej fazy preklinicznej w chorobie Parkinsona (1, 40).

Obumieranie dopaminergicznych neuronów istoty czarnej powoduje stopniowy spadek zawartości dopaminy (DA) w prążkowiu. Przy poziomie poniżej

20% wartości prawidłowych dopaminy pojawiają się ruchowe objawy parkinsonowskie i choroba wchodzi w fazę kliniczną. Stwierdzenie przez badaczy wiedeńskich w latach 60-tych niedoboru dopaminy w jądrach podstwy było wielkim przełomem w rozumieniu wielu patomechanizmów leżących u podłoża zarówno parkinsonizmu, jak i innych chorób ośrodkowego układu nerwowego. Niedobór DA i wynikająca stąd względna czy czynnościowa przewaga układu cholinergicznego, dały impuls do zastosowania w terapii parkinsonizmu substytucyjnego leczenia lewodopą (prekursorem dopaminy), jako terapii dopaminergicznej i były teoretycznym uzasadnieniem stosowanej dotychczas kuracji lekami antycholinergicznymi. Oczywiście, oprócz zaburzonej dynamicznej równowagi pomiędzy dwoma neuroprzekaznikami: dopaminą i acetylocholiną, w parkinsonizmie stwierdza się zaburzenia w wielu innych układach neuroprzekazników i neuromodulatorów – w układzie noradrenergicznym, serotonergicznym, GABAergicznym, czy w układach aminokwasów pobudzających, w różnych strukturach mózgu. Rola i znaczenie tych zaburzeń nie zostały jeszcze dokładnie poznane (50). Etiologia choroby Parkinsona, jak do tej pory, nie została ustalona. Istnieje kilka hipotez etiologicznych, z których w ostatnich latach dwie cieszyły się największym zainteresowaniem. Hipoteza „środowiskowa”, która twierdzi, że przyczyną pierwotnego uszkodzenia układu nigrostriatalnego mogą być egzoneurotoksyny pochodzące z nadmiernie zanieczyszczonego środowiska. Bodźcem do powstania tej hipotezy było odkrycie MPTP (1-metyl-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna), toksycznej substancji, uszkadzającej selektywnie układ nigrostriatalny zarówno u człowieka, jak i u wielu gatunków zwierząt, a którą to substancję wykryto badając wielu młodych narkomanów w Kalifornii, u których nagle pojawiły się szybko narastające objawy parkinsonowskie. Otóż MPTP było ubocznym produktem powstającym przy chałupniczej produkcji heroiny (22). Druga hipoteza „stresu oksydacyjnego i wolnych rodników” twierdzi, iż uszkodzenie neuronów dopaminergicznych jest spowodowane toksycznymi czynnikami endogennymi, m.in. nadmiarem wolnych rodników, które powodując peroksydację lipidów błony komórkowej, uszkadzają tę błonę i powodują śmierć komórki.

Mimo wielu, głównie biochemicznych argumentów potwierdzających założenia tych hipotez, są one nadal dalekie od wyjaśnienia w pełni etiologii idiopatycznego zespołu parkinsonowskiego. Obecnie, dzięki rozwojowi nowych technik badawczych (takich jak PET – pozytronowa tomografia emisyjna), które pozwalają stwierdzić, że zaburzenia przemiany dopaminy w stadium preklinicznym występują często rodzinnie, coraz większe znaczenie przywiązuje się do etiologicznych czynników genetycznych (2, 48).

Parkinsonizm wtórny (objawowy) są to zespoły parkinsonowskie powstające w wyniku uszkodzenia dopaminergicznego układu nigrostriatalnego przez znane i określone czynniki etiologiczne. Mogą to być zatrucia takimi związkami jak mangan, rtęć, CS_2 , CO_2 , MPTP, metanol; czynniki infekcyjne np. wirusowe zapalenie mózgu może spowodować parkinsonizm pozapalny. Inne

rzadko występujące przyczyny to nowotwory mózgu, udary mózgu lub ciężkie urazy głowy, zwłaszcza powtarzające się (np. „encephalopatia pugilistica” u bokserów). Jeszcze inną grupę parkinsonizmu stanowi tzw. parkinsonizm plus – zespoły parkinsonowskie towarzyszące innym zaburzeniom (nie tylko neurologicznym) w przebiegu atrofii wieloukładowych (17). Powtórzmy dla jasności podział i nazewnictwo zespołów parkinsonowskich.

1. Zespół parkinsonowski idiopatyczny (pierwotny) tj. bez znanej etiologii. To jest właśnie choroba Parkinsona.
2. Zespoły parkinsonowskie wtórne (objawowe, nabyte) o znanej przyczynie etiologicznej np. parkinsonizm toksyczny, pozapalny, pourazowy.
3. Parkinsonizm plus.

W zaawansowanym stadium choroby Parkinsona obraz kliniczny jest typowy i łatwy do rozpoznania.

Składają się nań 3 objawy osiowe:

1. Drżenie spoczynkowe.
2. Spowolnienie ruchowe.
3. Zwiększone plastycznie napięcie mięśniowe.

Obecnie wymienia się jeszcze 2 dodatkowe kryteria pomocnicze:

1. Zaburzenia odruchów postawnych (choć występują one w późniejszych stadiach choroby).
2. Pozytywna kliniczna odpowiedź na podanie lewodopy (co ma odróżnić chorobę Parkinsona od parkinsonizmu plus).

Istnieje cała gama różnorodnych objawów wtórnych, ruchowych i pozaruchowych, które mogą występować w parkinsonizmie. Są one wymienione w tabeli 1.

Daleko trudniejsze jest postawienie diagnozy we wczesnej fazie choroby. Początek jest z reguły powolny, jakby podstępny. Może to być niewielkie drżenie jednej ręki, uczucie sztywności w ręce lub nodze, pociąganie, czy utykanie na jedną nogę, drobniejsze lub bardziej niewyraźne pismo, nieco wolniejszy chód, mniej wyrazista mimika, rzadkie mruganie. Objawy te, niecharakterystyczne, nieswoiste i o niewielkim nasileniu, powodują, że postawienie rozpoznania choroby Parkinsona w pierwszym klinicznym okresie choroby jest dosyć trudne, zwłaszcza, że podobne symptomy mogą występować w wielu innych zespołach chorobowych np. uczucie sztywności i bóle w chorobach reumatycznych, drżenie rąk np. w nadczynności tarczycy, czy drżeniu samodzielnym (tremor essentialis). Nie ma też konkretnych badań dodatkowych (np. tomografia komputerowa mózgu, magnetyczny rezonans jądrowy, EEG, badania biochemiczne krwi lub płynu mózgowo-rdzeniowego), które pozwoliłyby na jednoznaczne potwierdzenie lub wykluczenie diagnozy choroby Parkinsona. Rozpoznanie stawiamy tu na podstawie klinicznego badania neurologicznego i czasem w początkowej fazie choroby. Nie jest możliwe ustalenie diagnozy podczas pierwszej wizyty, lecz dopiero po dłuższej obserwacji chorego.

Tabela 1. Objawy występujące w parkinsonizmie (oprócz objawów zasadniczych)

I.	Zaburzenia psychiczne i poznawcze
1.	Depresja
2.	Zespół psychoorganiczny (o różnym nasileniu)
3.	Bradyfrenia
4.	Zaburzenia snu
5.	Niepokój i stany lękowe
II.	Zaburzenia czuciowe
1.	Zaburzenia węchu
2.	Parestezje
3.	Bóle mięśniowe
III.	Zaburzenia wegetatywne
1.	Zaburzenia ortostatyczne
2.	Ślinotok
3.	Łojotok
4.	Zaburzenia seksualne
5.	Zaburzenia termoregulacji
IV.	Zaburzenia w układzie pokarmowym i moczowym
1.	Zaparcia
2.	Dysfunkcje w oddawaniu moczu
V.	Zaburzenia ruchowe
1.	Dysfagia
2.	Mikrografia
3.	Objawy neurooftalmologiczne
4.	Zaburzenia mowy: bradylalalia, hipofonia, dyzartria
5.	Hipomimia
6.	Zaburzenia chodu
7.	Propulsja, retropulsja, lateropulsja
VI.	Zaburzenia mięśniowo-kostne
1.	Skolioza, kyfoskolioza
2.	Nieprawidłowe ustawienie dłoni i stóp

Leczenie

Ponieważ ciągle nieznaną jest etiologia choroby Parkinsona, a więc niemożliwe jest leczenie przyczynowe, stosowane leczenie objawowe winno uwzględniać trzy główne praktyczne cele:

1. Zmniejszenie lub usunięcie aktualnie występujących u chorego objawów zespołu parkinsonowskiego.
2. Zapobieganie wystąpieniu po kilku latach leczenia późnych, ośrodkowych objawów niepożądanych.
3. Zahamowanie lub zwolnienie tempa postępu choroby.

Farmakologiczne możliwości terapeutyczne aktualnie przedstawiają się następująco:

1. Leki antycholinergiczne.
2. Leki dopaminergiczne.
 - A. Zwiększające syntezę lub biodostępność dopaminy
 - B. Zwiększające uwalnianie dopaminy
 - C. Zmniejszające wchłanianie zwrotne (reuptake)
 - D. Hamujące metabolizm dopaminy
 - E. Agoniści dopaminy
3. Leki działające na inne układy neuroprzebieżnikowe.
4. Leki neuroprotektoryjne (zwalniające lub powstrzymujące postęp choroby).
5. Leki i sposoby wspomagające lub modyfikujące terapię zasadniczą i usuwające lub zmniejszające objawy niepożądane.

Najważniejsze leki przeciwparkinsonowskie, z których większość dostępna jest w Polsce wymieniono w tab. 2. Poniżej omówione zostaną najważniejsze, obecnie stosowane w Polsce leki przeciwparkinsonowskie.

Tabela 2. Farmakoterapia choroby Parkinsona

Lp.	Nazwa międzynarodowa	Nazwa fabryczna	Mechanizm działania	Przeciętne dawki dobowe
1.	Trihexyphenidyl	Artane Parkopan	antycholinergiczny	6–15 mg
2.	Biperiden	Akineton	antycholinergiczny	2–12 mg
3.	Benzatropine	Cogentin	antycholinergiczny	1– 6 mg
4.	Pridinol	Pridinol, Parks 12	antycholinergiczny	10–30 mg
5.	Amantadine	Viregyt-K Symmetrel PK–Merz	dopaminergiczny	200–400 mg
6.	Levodopa + inhibitor dekarboksylazy	Madopar Nakom, Sinemet Poldomet	dopaminergiczny	250–1500 mg
7.	Bromocriptine	Parlodel Ergolaktyna Bromergon	agonista dopaminy	10–60 mg
8.	Lisuride	Dopergin	agonista dopaminy	1–5 mg
9.	Pergolide	Permax	agonista dopaminy	1–4 mg
10.	Selegiline	Jumex Eldepryl	inhibitor MAO-B	5–15 mg

Leki antycholinergiczne – stosowane w leczeniu parkinsonizmu od ponad 130 lat. Początkowo stosowano wyciągi z pokrzyku wilczej jagody (*Atropa belladonna*), lulka czarnego (*Hyoscamus niger*), bielunia dziędzierzawy (*Datura*

stramonium) zawierające atropinę, skopolaminę, hyoscjaminę. W latach 40-tych wprowadzono syntetyczne leki antycholinergiczne, z których najbardziej znany jest trójhexyfenidyl (Parkopan, Artan). Zasadnicze ich działanie polega na blokowaniu muskarynowych receptorów i zmniejszeniu aktywności cholinergicznej w prążkowie, wyrównując jakby w ten sposób zaburzoną dynamiczną równowagę pomiędzy acetylocholiną a dopaminą. Leki z tej grupy przez około 100 lat były jedynymi skutecznymi lekami w terapii parkinsonizmu. Obecnie, od czasów wprowadzenia lewodopy, rola ich znacznie się zmniejszyła, a skuteczność ich badana w próbach kontrolowanych oceniana jest jako mierna. Zmniejszają częściowo drżenie i sztywność mięśniową, raczej nie działają na spowolnienie ruchowe, ale efektywność ich działania jest indywidualnie zmienna (31, 35, 40). Częste są objawy niepożądane zarówno obwodowe (wysychanie śluzówek, suchość w ustach, zaparcia, zaburzenia w oddawaniu moczu, zaburzenia akomodacji) – jak i ośrodkowe (zaburzenia uwagi, orientacji, pamięci, kojarzenia, zaburzenia termoregulacji, zaburzenia psychotyczne – stany majaczeniowe). Z tych względów nie należy stosować leków antycholinergicznych u chorych starszych (powyżej 60–65 r.ż.), ze znacznymi objawami miażdżycy tętnic mózgowych, z zespołem psychoorganicznym, z zaburzeniami psychicznymi w wywiadach (31, 40).

Amantadyna została wprowadzona do leczenia parkinsonizmu przez Schwaba w 1969 r. po przypadkowej obserwacji zmniejszania się objawów parkinsonowskich u chorej, u której zastosowano amantadynę jako przeciwwirusowy lek zapobiegający grypie. Dokładny mechanizm działania nie jest poznany – częściowo ma działanie wznagające transmisję dopaminergiczną; ma mierne właściwości antycholinergiczne i prawdopodobnie działa na układy aminokwasów pobudzających. Kliniczna skuteczność jej działania jest mniejsza niż lewodopy, porównywalna z lekami antycholinergicznymi, niestety wyraźnie maleje po kilku, czy kilkunastu miesiącach stosowania. Jest dość bezpiecznym lekiem, objawy niepożądane (najczęstsze to: obrzęki kostek, zmiany skórne o typie siności groniastej (livedo reticularis) występujące na kończynach dolnych i pośladkach) są miernie nasilone i występują po odstawieniu leku. Zaburzenia ośrodkowe (drgawki, stany majaczeniowe, zaburzenia świadomości) mogą pojawić się u chorych z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie lub przy zbyt wysokim dawkowaniu (500–800 mg/dz) (8, 31, 35).

Agoniści dopaminy. Ta grupa leków została wprowadzona do leczenia w latach 70-tych. Są to leki działające bezpośrednio na dopaminergiczne, postsynaptyczne receptory prążkowie, omijające jakby uszkodzone mechanizmy presynaptyczne. Zastosowanie ich w farmakoterapii parkinsonizmu powinno mieć, przynajmniej teoretycznie, szereg zalet i przynosić wiele korzyści.

Zaletami tymi są:

1. Bezpośrednia stymulacja postsynaptycznych, dopaminergicznych receptorów prążkowie, omijające ginące i niesprawne neurony nigrostriatalne.
2. Działanie – nie wymagają dodatkowych enzymów przekształcających je w aktywny neuroprzekaznik.

3. Większa stabilność i dłuższy czas półtrwania niż lewodopy. Pozwala to uniknąć dodatkowych problemów związanych z farmakokinetyką lewodopy.
4. Stosowanie ich pozwala uniknąć powstawania nadmiernych ilości potencjalnie toksycznych metabolitów lewodopy i dopaminy.
5. Selektywne działanie na różne typy receptorów dopaminergicznych (13, 32).
Jest wiele leków w tej grupie, ale aktualnie najczęściej stosuje się trzy omówione poniżej preparaty:

Bromokryptyna (2-bromo-alfa-ergokryptyna) jest syntetyczną pochodną naturalnego alkaloidu sporyszu – ergokryptyny. Została ona zsyntetyzowana w 1968 roku przez Flückingera i wsp. Wprowadzono ją do leczenia zaburzeń endokrynologicznych (hiperprolaktynemii) w 1971 r., a do leczenia parkinsonizmu w 1974 r. (3). Mechanizm działania bromokryptyny tj. agonistyczne działanie na postsynaptyczne receptory prążkowiec został udowodniony przez Corrodię w 1971 roku. Obecnie uważa się, że bromokryptyna ma działanie agonistyczne w stosunku do receptorów D_2 , a słabo antagonistyczne do receptorów D_1 . W leczeniu parkinsonizmu stosowana jest ponad 20 lat, zarówno w zaawansowanych stadiach choroby, kiedy to dołącza się ją do podstawowej kuracji lewodopą, jak i u chorych we wczesnym stadium choroby. Może być stosowana jako jedyny lek przeciwparkinsonowski, z reguły we wczesnych stadiach choroby, czasem jako pierwszy lek u chorych „de novo”, lub też kojarzona z niskimi dawkami lewodopy (43). Obecnie stosuje się umiarkowane dawki bromokryptyny – 15–30 mg dziennie dochodząc bardzo powoli do tej wysokości. Dawkę zwiększa się o 1 tabletkę (2,5 mg) tygodniowo. Stwierdzono, że monoterapia bromokryptyną, we wczesnym stadium choroby pozwala uzyskać poprawę utrzymującą się 1–2 lata, i w tym czasie prawie nie występują dyskinezy, następnie należy dołączyć lewodopę, najlepiej w niskich dawkach. U tych pacjentów należy spodziewać się rzadszego występowania dyskinez szczytu dawki w porównaniu z chorymi leczonymi lewodopą od początku choroby (10).

Lisuride jest pochodną 8-alfaaminoergoliny, działającą głównie na receptory D_2 . Działa również na receptory serotonergiczne i noradrenergiczne. Ponieważ jest rozpuszczalny w wodzie, może być stosowany parenteralnie. W stosunku do bromokryptyny występuje szereg różnic w badaniach farmakologicznych, lecz klinicznie osiągano podobne wyniki. Stosowany był w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z lewodopą (12), najczęściej jednak stosowany był w zaawansowanych stadiach parkinsonizmu parenteralnie: dożylnie lub podskórnie za pomocą minipomp infuzyjnych. Uzyskiwano w ten sposób poprawę u ok. 50% chorych. Niestety, dość często występowały psychiczne objawy niepożądane (12). Lek ten nie jest dostępny w Polsce.

Pergolide (8-beta-methyl-thiomethyl-6-N-propylergoline) jest półsyntetyczną pochodną ergoliny, o silnym agonistycznym działaniu na receptory D_2 , i o słabszym działaniu agonistycznym na receptory D_1 . Badania farmakologiczne wskazują na jego silne dopaminergiczne działanie w prążkowiec. Czas

jego działania jest znacznie dłuższy niż innych agonistów dopaminy, i tak po podaniu pojedynczej dawki, wydzielanie prolaktyny jest zahamowane na ponad 24 godziny. Po raz pierwszy zastosowano pergolid w leczeniu parkinsonizmu w 1981 r. Kliniczna skuteczność pergolidu została potwierdzona wieloma badaniami przeprowadzonymi zarówno metodą otwartą, jak i podwójnie ślepą (26). Główne zastosowanie to dołączenie pergolid do lewodopy (add-on-therapy) w momencie, gdy zaczynają występować fluktuacje ruchowe. Pozwala to uzyskać poprawę nawet u 80% chorych. Również u chorych z nieleczonym dotychczas parkinsonizmem monoterapia przynosiła poprawę u ok. 80% pacjentów. Kilka prac wskazuje na przewagę pergolidu nad bromokryptyną. Możliwe jest również neuroprotektoryjne działanie pergolidu (26). Przeciętna dobową dawkę leku waha się od 1 do 7–8 mg, najczęściej nie przekracza 2–4 mg. W celu uniknięcia objawów niepożądanych, które są podobne jak u innych agonistów, leczenie rozpoczyna się od minimalnej dawki 0,05 mg. Podobnie, jak przy stosowaniu większości leków przeciwparkinsonowskich, skuteczność pergolidu zmniejsza się po kilkunastu czy kilkudziesięciu miesiącach.

Selegilina. Związek ten zsyntetyzowany przez Knolla i wsp. na Węgrzech, jest nieodwracalnym selektywnym inhibitorem monoaminoooksydazy typu B (MAO-B), jednego z 2 enzymów rozkładających dopaminę w mózgu. Wprowadzona do leczenia parkinsonizmu przez Birkmayera selegilina zaczęła być szeroko stosowana po opublikowaniu wyników badań DATATOP (37). Wyniki uzyskane w toku tej pracy, przeprowadzonej metodą próby podwójnie ślepej, wskazują, że stosowanie selegiliny u chorych z wczesną nie leczoną postacią choroby Parkinsona opóźnia potrzebę czy konieczność zastosowania lewodopy, a więc jakby zwalnia postęp choroby. Szereg następnycy prac potwierdziło wczesne wyniki DATATOP i rozgorzała wieloletnia, nie rozstrzygnięta do dzisiaj dyskusja, czy selegilina działa neuroprotektoryjnie, czy też tylko objawowo (15, 33, 34). Badając mózgi zmarłych parkinsoników stwierdzono większą liczbę przetrwałych neuronów i mniejszą liczbę ciałek Lewy'ego w istocie czarnej chorych leczonych lewodopą i selegiliną, w porównaniu z chorymi leczonymi tylko samą lewodopą, co może świadczyć o pewnym działaniu neuroprotektoryjnym. Jedno z ostatnio przeprowadzonych przez Olanowa i wsp. badań klinicznych potwierdza skuteczność działania selegiliny we wczesnych stadiach choroby i również sugeruje neuroprotektoryjne działanie leku (34). Natomiast opublikowane ostatnio długofalowe obserwacje pacjentów z programu DATATOP wskazują, że dobre wyniki stosowania selegiliny widoczne są w pierwszych latach leczenia. Po wielu latach trwania choroby wczesny efekt podawania selegiliny stopniowo zanika, a stopień nasilenia ZP jest podobny u większości chorych, niezależnie od tego czy brali selegilinę czy nie (38, 39). Większość autorów jest jednak zgodna, że niezależnie od poznania dokładnych mechanizmów działania tego leku selegilina jest pożytecznym i skutecznym lekiem szeroko stosowanym we wczesnej fazie leczenia choroby Parkinsona, głównie jako lek pierwszego rzutu u chorych młodszych bez zaburzeń funkcji poznawczych i bez dużych zaburzeń funkcjonowania (11, 16, 19, 34).

Selegilina bywa początkowo stosowana jako pojedynczy lek (monoterapia), a w miarę postępu choroby i narastania zaburzeń funkcjonowania można dołączyć lewodopę, a wówczas zapotrzebowanie na lewodopę jest mniejsze, niż u chorych leczonych lewodopą od początku choroby (27). Inny sposób podawania selegiliny to dołączenie (add-on-therapy) do agonisty dopaminy podawanego jako pierwszy lek. Uzyskuje się wówczas również odroczenie konieczności wczesnego podawania lewodopy. Rinne proponuje rozpoczynanie terapii od podawania selegiliny, następnie dołączenie agonisty dopaminy, a dopiero w trzeciej kolejności podanie lewodopy. U chorych z bardziej nasilonym ZP można rozpocząć leczenie od łącznego podawania selegiliny i agonisty dopaminy (45). Leczenie selegiliną we wczesnych fazach choroby pozwala również na częściową poprawę funkcji poznawczych oraz nastroju (7). Nie wszyscy badacze potwierdzają jednak te spostrzeżenia (14). Selegilina jest lekiem bezpiecznym, dającym niewielkie i przemijające objawy niepożądane. Doniesienie Leesa i wsp. z 1995 r. (23) o wyższej umieralności w grupie chorych leczonych ponad 5 lat selegiliną, nie zostało potwierdzone przez innych autorów (28).

Lewodopa. W latach 60-tych stwierdzono w mózgu chorych z parkinsonizmem niedobór jednego z podstawowych neuroprzekazników – dopaminy (DA). Ponieważ sama DA nie przekracza bariery krew–mózg, logicznie uzasadnione stało się podawanie jej bezpośredniego prekursora – lewodopy, która podana doustnie jest wchłaniana w jelicie cienkim, przechodzi barierę krew–mózg i w mózgu jest metabolizowana przez enzym – dekarboksylazę aminokwasów L-aromatycznych do DA. Z kolei DA jest w OUN rozkładana przez 2 enzymy: monoaminooksydazę B (MAO-B) i katecholotlenometylotransferazę (COMT) (49, 50). Praktycznie leczenie parkinsonizmu lewodopą w dużych dawkach doustnych wprowadził Cotzias i wsp. pod koniec lat 60-tych i od tej pory lewodopa jest podstawowym, głównym, najczęściej stosowanym i najbardziej skutecznym lekiem w terapii parkinsonizmu. Obecnie stosowane są wyłącznie preparaty z inhibitorem dekarboksylazy obwodowej, który to inhibitor zapobiegając rozkładowi (a więc i stratom) lewodopy na obwodzie, nie przekracza bariery krew–mózg, a więc nie blokuje mózgowej przemiany lewodopy do dopaminy (49). Te preparaty to Madopar (lewodopa + benserazyd), Sinemet, Nakom, Poldomet (lewodopa + karbidopa). Skuteczność leczenia lewodopą jest największa w pierwszych 3–5 latach jej stosowania, potem stopniowo się zmniejsza. Dlatego też przez wiele lat istniał spór między neurologami co do momentu rozpoczęcia terapii lewodopą – czy podawać ją od samego początku choroby, tj. od momentu postawienia diagnozy niezależnie od różnych czynników klinicznych, czy też maksymalnie odroczać leczenie lewodopą, podając początkowo inne leki a lewodopę rezerwując na okres późniejszy (9). Obecnie wiemy, że lewodopa nie powstrzymuje postępu choroby, a w miarę wydłużania się czasu stosowania leku u coraz większej liczby chorych pojawiają się późne objawy niepożądane: fluktuacje ruchowe, ruchy mimowolne (dyskinezy), zaburzenia psychiczne. Ocenia się, że po pięciu latach leczenia lewodopą, problemy te znacznie pogarszające wyniki

terapii, występują u ok. 50% chorych, a po 10 latach u ponad 80% (20). Znacznie gorzej wygląda to u chorych młodszych, poniżej 40 czy 50 roku życia. Zarówno dyskinezy jak i fluktuacje ruchowe występują w tej grupie chorych znacznie szybciej i wcześniej (20, 42). Dlatego też obecnie wprowadzenie lewodopy jako pierwszego leku uzależniamy od istnienia trzech głównych czynników klinicznych: zaburzeń funkcjonowania chorego, a mówiąc inaczej stopnia nasilenia ZP, zaburzeń funkcji poznawczych i wieku chorego. Lewodopa jest lekiem z wyboru u chorych starszych (powyżej 60–70 r.ż.) z zaburzeniami funkcjonowania i z zaburzeniami funkcji poznawczych. U chorych tych nie należy podawać leków cholinolitycznych ze względu na możliwość wywołania stanów majaczeniowych czy pogorszenia sprawności umysłowej. Ostrożnie należy stosować amantadynę czy leki z grupy agonistów dopaminy. Chorzy starsi gorzej też znoszą politerapię. Jednocześnie zauważono, że zarówno dyskinezy jak i fluktuacje występują u nich rzadziej i są mniej nasilone (42). Lewodopę jako pierwszy lek stosujemy również u innych chorych niezależnie od wieku, jeśli występują u nich zaburzenia funkcji poznawczych i/lub nasilony ZP z zaburzeniami funkcjonowania, zarówno w życiu codziennym jak i zawodowym. Niektórzy autorzy zalecają stosowanie od początku terapii preparatów lewodopy o przedłużonym działaniu (44).

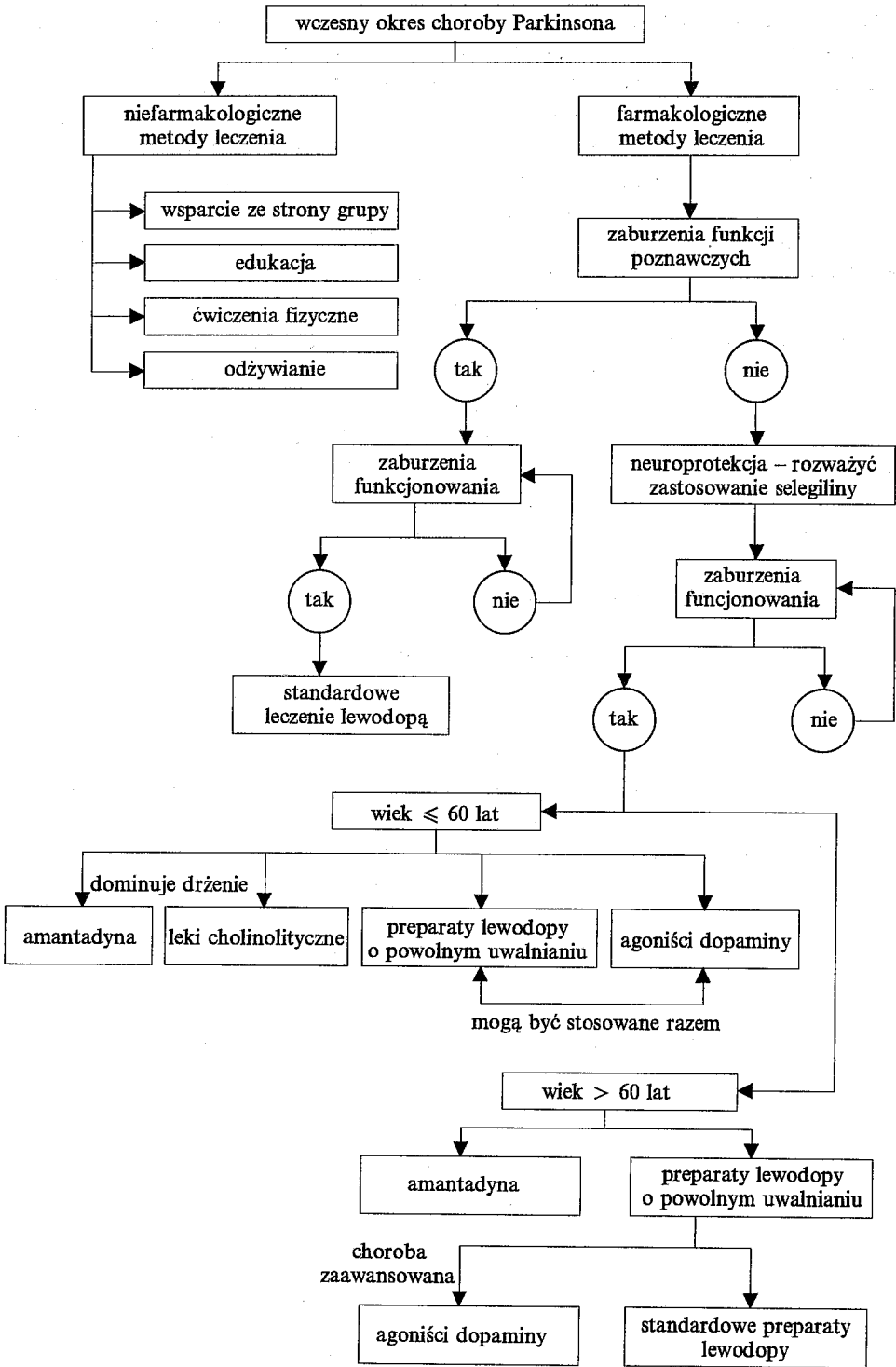
Obecnie większość neurologów uważa, że u chorych młodszych, bez zaburzeń funkcji poznawczych, należy odroczyć rozpoczęcie leczenia lewodopą podając w pierwszych stadiach choroby inne leki.

Jednym z najważniejszych momentów rozpoczęcia leczenia wczesnej fazy parkinsonizmu jest decyzja co do wyboru pierwszego zastosowanego leku. Podczas tego wyboru należy uwzględnić szereg czynników klinicznych:

1. Postać i nasilenie zespołu parkinsonowskiego (ZP).
2. Wiek chorego.
3. Stan psychiczny (możliwość depresji).
4. Sprawność intelektualna (ewentualne zaburzenia funkcji poznawczych o różnym nasileniu).
5. Choroby innych narządów oraz stosowane w związku z tym leki (możliwość niekorzystnych interakcji).
6. Potrzeby i oczekiwania chorego ze względu na jego aktywność zawodową i społeczną (19, 40, 42).

Opracowano kilka algorytmów postępowania terapeutycznego, które właśnie uwzględniając szereg czynników klinicznych pozwalają racjonalnie prowadzić leczenie we wczesnych stadiach choroby (19, 40, 42). Podajemy przykładowo jeden z takich algorytmów (ryc. 1) (19).

W miarę wydłużania się czasu trwania choroby i czasu leczenia lewodopą u coraz większej liczby chorych pojawiają się późne objawy niepożądane: fluktuacje ruchowe, ruchy mimowolne (dyskinezy), zaburzenia czynności poznawczych, zaburzenia psychiczne. Występowanie tych zaburzeń, głównie dyskinez i fluktuacji ruchowych zauważono bardzo szybko: już na początku lat 70-tych pojawiły się obserwacje Barbeau, Cotzsiasa i innych badaczy,



Ryc. 1. Algorytm postępowania terapeutycznego we wczesnej fazie choroby Parkinsona

donoszące o występowaniu ruchów mimowolnych i okresowej dobowej zmienności sprawności ruchowej u chorych leczonych lewodopą. Co prawda w tamtych czasach była to czysta lewodopa, bez inhibitorów dekarboksylazy podawana w dawce 3-4-6 g dziennie, lecz dołączenie inhibitorów: benserazydu czy karbidopy nie zmieniło sytuacji jeśli chodzi o niepożądane objawy ośrodkowe, a do nich zaliczamy właśnie dyskinezy i fluktuacje. W zaawansowanych fazach parkinsonizmu u chorych występują różnego typu dyskinezy.

Dyskinezy szczytu dawki występują w fazie „on”, czyli skutecznego działania lewodopy, przy wysokich poziomach lewodopy w surowicy krwi i podczas dobrej sprawności ruchowej. Początkowo mogą to być dyskinezy oralne, w miarę postępu choroby są to ruchy płasawicze kończyn i tułowia. Są one raczej miernie nasilone, niebolesne, przy mniejszym nasileniu mało kłopotliwe dla chorego, choć wyraźnie zauważane przez otoczenie. Zwiększają się podczas stresów, czy emocji; z kolei mogą się nie pojawić w fazie „on” podczas całkowitego spokoju i relaksu. Początkowo występują przez kilka-kilkanaście minut na szczycie działania leku, z czasem utrzymują się ze zmiennym nasileniem niemal przez całą fazę „on”, niekiedy łącząc się z dyskinezami dwufazowymi (29).

Dyskinezy dwufazowe pojawiają się na początku i na końcu działania poszczególnych dawek lewodopy, a więc jakby rozpoczynają i kończą dobry okres sprawności, dlatego czasem w piśmiennictwie anglosaskim nazywane były D-I-D (dyskinesia-improvement-dyskinesia). Ich pojawianie się związane jest z rosnącym, a potem opadającym poziomem lewodopy w surowicy. Ten rodzaj dyskinez występuje rzadziej, u ok. 5% wszystkich chorych, ale u ok. 30% chorych młodszych. Mogą to być mieszane ruchy płasawiczodystoniczne, często są to stereotypie ruchowe np. ruchy kopania jedną, czy obiema nogami. Niekiedy są one bardzo nasilone (29).

Dystonie – ruchy dystoniczne pojawiają się z reguły w fazie „off” czyli w czasie pogorszenia się sprawności ruchowej i w języku angielskim ogólnie nazywa się je „off-period dystonia”. Występowanie ich związane jest z niskim poziomem lewodopy, zarówno obwodowo, jak i ośrodkowo. Najczęściej występuje dystonia wczesnoporanna, która pojawia się z reguły po obudzeniu, przed pierwszą dawką lewodopy. Dotyczy to z reguły mięśni jednej stopy (częściej po stronie bardziej nasilonego zespołu parkinsonowskiego) i polega na bolesnym, dystonicznym skurczu mięśni, powodującym podeszwowe zgięcie stopy. Trwa od kilku do kilkudziesięciu minut i może ustąpić samoistnie, choć częściej dopiero po zażyciu pierwszej dawki lewodopy. Inne, rzadsze formy dystonii to: dystonia końca dawki i dystonia szczytu dawki. U niektórych chorych w zaawansowanym stadium choroby, wszystkie te rodzaje dyskinez mogą tworzyć pewne continuum, kiedy to dzień rozpoczyna się dystonią wczesnoporanną, następnie po wzięciu dawki lewodopy pojawiają się gwałtowne ruchy stereotypowe (początek działania leku, a więc dyskineza dwufazowa), przechodzące w ruchy płasawicze, a nawet dystoniczne (dyskineza szczytu dawki + dystonia szczytu dawki) (16).

Oprócz dyskinez drugim często występującym późnym objawem niepożądanym, który w bardzo znaczny sposób ogranicza sprawność ruchową chorego i niekorzystnie zmniejsza efekty leczenia są **fluktuacje ruchowe**. Są to okresowe zmiany sprawności fizycznej chorego w ciągu doby, związane (choć nie zawsze) z czasem wzięcia leku (najczęściej lewodopy). Określane są one ogólnie jako zjawisko przełączenia („on-off”) kiedy to okresy dobrej sprawności ruchowej („on”) przeplatają się z okresami pogorszenia ruchowego czyli „wyłączenia” („off”, „off-period”).

Okresy „off” mogą się przejawiać w różnorodnej postaci.

1. Opóźnione działanie dawki leku („delayed-on”)
2. Brak pozytywnej reakcji ruchowej na dawkę leku („no-on”)
3. Coraz krótsze działanie poszczególnych dawek leku („wearing-off”)
4. Nagłe znieruchomienie, zastygnięcie, blokada ruchowa, („freezing”)
5. Bardzo szybkie zmiany sprawności ruchowej z dobrej na złą i odwrotnie („yo-yo”)
6. Akinezja poranna („early morning akinesia”) (4, 19)

W późnej fazie choroby Parkinsona występuje szereg innych zaburzeń i objawów chorobowych. (9) Są to:

1. **Zaburzenia funkcji autonomicznych:** zaparcia, zaburzenia w oddawaniu moczu, zaburzenia seksualne, zaburzenia termoregulacji, bóle mięśniowe, łojotok, ślinotok, gwałtowne i nadmierne pocenie się.
2. **Zaburzenia psychiczne:** stany majaczeniowe, psychozy, omamy, otępienie (u ok. 15–20% chorych), stany depresyjne (u 40–50% chorych), złośliwa hyperpyrexia (na szczęście rzadko), napadowy niepokój i stany lękowe.
3. **Zaburzenia snu:** bezsenność, częste budzenie się w nocy, senność w ciągu dnia, koszmary nocne, żywe, kolorowe sny, zespół niespokojnych nóg.
4. **Upadki** spowodowane wieloma czynnikami jak: niestabilnością postawy (utrata odruchów postawnych), objawowym niedociśnieniem ortostaticznym, akinezją paradoksalną, otępieniem, postępującą niesprawnością chodu.
5. **Dyskinezy i fluktuacje ruchowe** omówione powyżej.

Przyczyn, które powodują ten niekorzystny przebieg choroby jest bardzo wiele i nie wszystkie zostały jeszcze dokładnie rozpoznane. Są to między innymi:

1. Stały i nie powstrzymany postęp procesu patologicznego leżącego u podstaw choroby.
 - A. Stopniowo postępujący zanik neuronów w układzie nigrostriatalnym i związane z tym presynaptyczne wyczerpanie enzymatyczne (zmniejszona aktywność dekarboksylazy L-dopy w presynaptycznych zakończeniach neuronów nigrostriatalnych).
 - B. Zmiany w obwodowych zwojach autonomicznych (w układzie pokarmowym w zwojach autonomicznych Auerbacha i Meissnera stwierdzono występowanie ciałek Lewy’ego).

2. Stała doustna podaż dużych dawek egzogennej lewodopy może powodować zarówno różnego typu dysfunkcje i dysregulacje różnych receptorów, głównie postsynaptycznych receptorów prążkowiec, jak i niekorzystne działanie lewodopy na inne układy neuroprzekaznikowe, układy enzymatyczne, inne drogi dopaminergiczne.
3. Możliwe jest również niekorzystne działanie lewodopy i jej metabolitów na pozostałe jeszcze przy życiu neurony nigrostriatalne poprzez nasilenie procesów „stresu oksydacyjnego” (ta hipoteza nie została potwierdzona).
4. Ogólne procesy starzenia się organizmu podczas wieloletniej choroby (m. in. nasilenie się aktywności MAO-B w OUN wraz ze wzrastającym wiekiem, które przyspieszając metabolizm DA, zmniejszają aktywność dopaminergiczną w prążkowiec).
5. Dołączenie się innych chorób (rozwój miażdżycy, choroby układu krążenia, cukrzyca, osteoporoza, u mężczyzn choroby gruczołu krokowego, jaskra i wiele innych).
6. Psychiczne obciążenie świadomością istnienia postępującej, nieuleczalnej choroby, która zmniejsza sprawność fizyczną i umysłową i niekorzystnie wpływa na aktywność zawodową, rodzinną, społeczną.

Leczenie późnej fazy parkinsonizmu jest, jak można wywnioskować z wielości wymienionych powyżej zaburzeń i różnorodnych objawów, zadaniem bardzo trudnym, kłopotliwym zarówno dla chorego jak i lekarza, często nie przynoszącym zadowalających efektów. Stosuje się tu szereg leków, sposobów i metod postępowania. A więc może to być taktyka polegająca na odroczeniu rozpoczęcia podawania lewodopy, zwłaszcza u chorych młodszych, z niewielkim upośledzeniem sprawności ruchowej i rozpoczynanie leczenia (w fazie wczesnej) innymi, omówionymi w tym artykule lekami np.: selegilina, agonści dopaminy. Lewodopę dołącza się później, po kilku latach, gdy narasta zespół parkinsonowski. Innym sposobem jest rozpoczynanie kuracji leczeniem skojarzonym: niskie dawki lewodopy + agonista dopaminy lub też stosowanie tylko preparatów lewodopy o przedłużonym działaniu: Madoparu HBS lub Sinemetu CR. Leczenie dyskinez i fluktuacji ruchowych, jeśli już się pojawiły, jest sprawą trudną i najczęściej jest niezbyt skuteczne.

W zależności od rodzaju dyskinez czy fluktuacji można:

1. Manipulować wysokością dawki lewodopy, liczbą dawek, odstępami czasowymi pomiędzy poszczególnymi dawkami leku.
2. Stosować różne zestawy leków przeciwparkinsonowskich lub różne formy podawania lewodopy (np. preparaty o przedłużonym działaniu, preparaty rozpuszczalne (dispersible), podawanie drogą dożylną, podskórną czy transdermalną).
3. Stosowanie innych leków o różnorodnych mechanizmach działania zmniejszających występowanie lub nasilenie dyskinez czy fluktuacji.

Dyskinezy szczytu dawki staramy się opanować zmniejszając wysokość kolejnych dawek lewodopy. Jeśli chory bierze jednocześnie selegilinę, w pierwszej kolejności odstawiamy ten lek. Niekiedy skuteczne jest podanie preparatu

lewodopy o przedłużonym działaniu lub podanie rozpuszczalnego preparatu lewodopy, co pozwala na dokładniejsze dawkowanie. Jeżeli po zmniejszeniu dawki lewodopy narastają objawy parkinsonowskie, możemy dołączyć agonistę dopaminy w powoli wzrastających dawkach. Postępowanie to bywa czasem skuteczne również w dystoniach szczytu dawki. Dyskinezy dwufazowe są trudniejsze do leczenia. Ponieważ występują one przy „pośrednich” poziomach lewodopy w surowicy (wzrastających lub opadających) logiczne wydawałoby się zwiększenie dawki lewodopy, co jednak z reguły prowadzi do pojawienia się lub nasilenia dyskinez szczytu dawki (I-D-I). Można zastosować preparaty o przedłużonym działaniu aby uniknąć zbyt gwałtownych wahań poziomu lewodopy w surowicy krwi. Najlepszym wyjściem wydaje się jednak obniżenie dawki lewodopy i dołączenie agonisty dopaminy. Również podskórne podanie apomorfiny niekiedy zmniejsza ten rodzaj dyskinez. Dystonia (wczesnoporanna czy końca dawki) występuje przy obniżonym poziomie lewodopy w surowicy. Wskazane więc jest skrócenie odstępu czasowego pomiędzy poszczególnymi dawkami leku, stosowanie preparatów lewodopy o przedłużonym działaniu lub podanie standardowego preparatu wcześniej rano, jeszcze przed wstaniem z łóżka (w dystonii wczesnoporannej).

W uporczywych dystoniach końca dawki niekiedy pomaga dołączenie leku z grupy agonistów dopaminy, rzadziej pomaga baklofen lub lit. Ostatnio stosuje się również toksynę botulinową. Ogólnie uważa się, że zarówno dyskinezy jak i fluktuacje ruchowe zmniejszają się przy utrzymywaniu względnie stałego poziomu lewodopy w surowicy krwi, a więc i stałej, wyrównanej stymulacji dopaminergicznej prądkowia. Można to osiągnąć przez stosowanie we wlewach dożylnych lub dodwunastniczo lewodopy (5), stałe podawanie drogą podskórną czy transdermalną agonistów dopaminy głównie lisuridu (30) oraz stosowanie preparatów lewodopy o przedłużonym działaniu (5, 18). Obserwowano również zmniejszanie się nasilenia dyskinez, przynajmniej u niektórych chorych podczas stosowania klozapiny, terguridu, buspironu, risperidonu, apomorfiny czy propranololu. Natomiast nie zmniejsza dyskinez podanie antagonisty receptorów opiatowych naltrexonu (wg 21). W uzasadnionych przypadkach dyskinez nie poddających się leczeniu farmakologicznemu stosuje się leczenie stereotaktyczne.

Rozpoznanie i leczenie stanów depresyjnych u chorych z parkinsonizmem bywa niekiedy dość trudne, ponieważ wiele klinicznych objawów depresji – takich jak spowolnienie ruchowe, zaburzenia myślenia, obniżanie koncentracji uwagi, zaburzenia snu, męczliwość, utrata energii, brak napędu, zaburzenia motywacji, zaburzenia somatyczne (np. zaparcia), zmniejszenie apetytu, lęki, poczucie napięcia, obniżenie zdolności do pracy – może występować w obu tych stanach. Częstość stanów depresyjnych wśród chorych z parkinsonizmem ocenia się na 30–40–50%, jednak depresję dużą (wg DSM-IV-R) stwierdza się u 5–7% chorych (6). W leczeniu stosuje się tu klasyczne trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), selektywne inhibitory wychwyty serotoniny (SI-5HT), selektywne inhibitory MAO (IMAO-B: selegilina, IMAO-A: moklobemid).

Oczywiście, dobór konkretnego leku przeciwdepresyjnego zależy od wielu czynników klinicznych m.in. od wieku chorego, współistniejących chorób, od aktualnego leczenia przeciwparkinsonowskiego. I tak np. klasycznych TLPD nie będziemy stosować u chorych z przerostem prostaty czy z jaskrą (ze względu na silne działanie cholinolityczne), u chorych z chorobami serca (działania kardiotoksyczne), u chorych biorących już przeciwparkinsonowskie leki o działaniu antycholinergicznym (ryzyko wystąpienia ośrodkowego zespołu antycholinergicznego), czy też zażywających leki z grupy agonistów dopaminy (możliwość hypotonii ortostatycznej).

Leki z grupy SI-5HT są przydatne w leczeniu łagodniejszych form depresji, bez tendencji samobójczych, w warunkach ambulatoryjnych, zwłaszcza u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania TLPD. Niekiedy jednak nasilają one objawy pozapiramidowe, zwłaszcza drżenie i ich stosowanie w parkinsonizmie musi być ostrożne. Należy też unikać łącznego stosowania SI-5HT z inhibitorami MAO. Praktycznie nie należy więc łączyć selegiliny (która jest dość często stosowana w parkinsonizmie) np. z fluoksetyną. Dobre wyniki uzyskuje się w leczeniu depresji u parkinsoników podczas stosowania odwracalnego inhibitora MAO-A: moklobemidu, który wpływa na metabolizm DA, NA, 5-HT (6, 41, 46). W przypadkach lekoopornej depresji u chorych z parkinsonizmem opisywane jest stosowanie elektrowstrząsów (ECT). Użykuje się tu przejściowe poprawy.

W przypadku objawów psychotycznych (omamy najczęściej wzrokowe, urojenia) należy zmniejszyć dawki lub odstawić leki przeciwparkinsonowskie, które mogą te objawy wywoływać. I tak w pierwszej kolejności należy odstawić leki antycholinergiczne, następnie amantadynę, selegilinę, agonistów dopaminy. Następnie można powoli zmniejszać dawkę lewodopy (19). Nie należy całkowicie przerywać leczenia przeciwparkinsonowskiego, gdyż nasili to bardzo objawy parkinsonowskie, głównie hipokinezę i sztywność mięśniową, a w krańcowych przypadkach może spowodować wystąpienie złośliwej hyperpyrexii i doprowadzić do zgonu pacjenta. W razie utrzymywania się objawów psychotycznych można podać niezbyt duże dawki tiorydazyny, pernazyny. Najbardziej skutecznym lekiem jest jednak atypowy neuroleptyk – kłozapina podawana w dość małej dawce dobowej, rzadko przekraczającej 50 mg (19).

Nowe leki, które nie zostały jeszcze wprowadzone do szerokiej praktyki klinicznej, a skuteczność ich nie została jeszcze w pełni potwierdzona to:

- inhibitory COMT (entacapon, tolcapon),
- inhibitory MAO-B (lazabemid),
- agoniści dopaminy (cabergolina, pramipexol, ropinirol, tergurid, almirid),
- selektywni agoniści receptorów D₁,
- antagoniści receptorów NMDA,
- czynniki neurotroficzne.

Bada się również alternatywne sposoby podawania czy to lewodopy, czy agonistów dopaminy (plastry przezskórne, minipompy infuzyjne, podawanie

ERRATA

FARMAKOTERAPIA W PSYCHIATRII I NEUROLOGII NR 2/97

jest	powinno być
str. 34 – wiersz 7 i 8 od góry (sulpirid – risperidon lub risperidon – sulpirid)	(sulpirid → risperidon lub risperidon → sulpirid)
str. 38 – wiersz 18 od dołu uzupełniają, ale nie zastępują	uzupełniają, a nie zastępują
str. 40 – wiersz 1 od góry clopiksołu	klopiksołu
str. 40 – wiersz 2 od dołu zmienionej farmakodynamiki	zmienionej farmakodynamiki
str. 45 – wiersz 17 od dołu nie stosowania leków	niestosowania leków
str. 48 – ryc. 10 resperidon	risperidon
str. 66 – ryc. 11 profilaktyczne stosowanie leków antycholinergiczných do (6 tygodni)	profilaktyczne stosowanie leków antycholinergiczných (do 6 tygodni)

donosowe, podjęzykowe, doodbytnicze, wlewy dodwunastnicze, dożyłne) i różne postaci leków zarówno o bardzo szybkim działaniu (lewodopa rozpuszczalna – dispersible) jak i o przedłużonym działaniu. Prowadzi się również badania metodami inżynierii genetycznej nad terapią genową.

Podsumowując należy powiedzieć, że podczas leczenia chorych z parkinsonizmem obowiązuje daleko idąca indywidualizacja, zarówno co do rodzaju terapii (mono- czy politerapia), rodzaju leku (w zależności od postaci i fazy tej choroby, wieku chorego, istniejących obciążeń internistycznych, psychiatrycznych czy innych, a także uświadomionych potrzeb chorego w sensie fizycznym, psychicznym i społecznym) i dawek leków – z reguły zaleca się powolne zwiększanie i zmniejszanie dawki. Należy również we wstępnych fazach leczenia planować taktykę i długofalową strategię terapii pamiętając, że rozpoczynamy wieloletnie leczenie trwające do końca życia. Pozwoli to na uniknięcie lub znaczne zmniejszenie ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych, a więc poprawi jakość życia chorych.

Piśmiennictwo

1. Alvard E.C., Forno L.S.: Pathology. W: Handbook of Parkinson's Disease. Koller W.C. (red.). M. Dekker Inc., New York 1992, 255–284.
2. Brooks D.J.: PET studies on early and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurology* 1993, 43, suppl. 6, 6–16.
3. Calne D.B., Teychenne P.F.: Bromocriptine in parkinsonism. *Brit. Med. J.* 1974, 4, 442–444.
4. Chase T.N., Mouradian M.M., Engber T.M.: Motor response, complications and the function of striatal efferent system. *Neurology* 1993, 43, suppl. 6, 23–27.
5. Chase T.N., Engber T.M., Mouradian M.M.: Palliative and prophylactic benefits of continuously administered dopaminomimetics in Parkinson's disease. *Neurology* 1994, 44, suppl. 6, 15–18.
6. Cummins J.L.: Depression and Parkinson's disease: a review. *Am. J. Psychiatry* 1992, 149, 4, 443–454.
7. Dalrymple-Alford J.C., Jamieson C.F., Donaldson I.M.: Effects of selegiline (deprenyl) on cognition in early Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.* 1995, 18, 348–359.
8. Danielczyk W.: Twenty five years of amantadine therapy in Parkinson's disease. *J. Neural. Trans. (suppl.)* 1995, 46, 399–405.
9. Fahn S.: Controversies in the therapy of Parkinson's disease. W: Parkinson's disease. Advances in Neurology. Battistin L., Scarlato G., Caraceni T., Ruggieri S. (red.) Lippincott-Raven Publ., Philadelphia 1996, 477–486.
10. Hely M.A., Morris J.G., Reid W.G., O'Sullivan D.J., Williamson P.M., Rail D., Broe G.A., Margrie S.: The Sydney Multicentre Study of Parkinson's disease: a randomised, prospective five year study comparing low dose bromocriptine with low dose levodopa-carbidopa. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1994, 57, 903–910.
11. Hely M.A., Morris J.G.L.: Controversies in the treatment of Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neur.* 1996, 9, 308–313.
12. Horowski R., Obeso J.A.: Lisuride: a direct dopamine agonist in the symptomatic treatment of Parkinson's disease. W: Therapy of Parkinson's disease. Koller W.C., Paulson G. (red.). M. Dekker Inc. New York 1995, 219–248.
13. Jenner P. The rationale for the use of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Neurology* 1995, 45, suppl. 3, 6–12.

14. Kieburz K., McDermott M., Como P., Growdon J., Brady J., Carter J., Huber S., Kanigan B., Landow E., Rudolph A.: The effect of deprenyl and tocopherol on cognitive performance in early, untreated Parkinson's disease. *Neurology* 1994, 44, 1756–1759.
15. Knoll J.: Rationale for deprenyl (selegiline) medication in Parkinson's disease and in prevention of age-related nigral changes. *Biomed. Pharmacother.* 1995, 49, 4, 187–195.
16. Kidron D., Melamed E.: Forms of dystonia in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1987, 37, 1009–1011.
17. Koller W.C., Hubble J.P.: Classification of parkinsonism. W: *Handbook of Parkinson's disease*. Koller W.C. (red.). M. Dekker Inc. New York 1992, 59–104.
18. Koller W.C., Pahwa R.: Treating motor fluctuations with controlled release levodopa preparations. *Neurology* 1994, 44, suppl. 6, 23–28.
19. Koller W.C., Silver D.E., Lieberman A. (red.). An algorithm for the management of Parkinson's disease. *Neurology* 1994, 44, 12, suppl. 10, 1–52. (tłumaczenie polskie: *Medycyna Praktyczna* 1996, wyd. specj. 5).
20. Kostic V., Przedborski S., Flaster E., Sternic N.: Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1991, 41, 202–205.
21. Kuran W.: Dyskinezy powstające podczas leczenia parkinsonizmu lewodopą – patofizjologia, obraz kliniczny, leczenie. *Neurol. Neurochirur. Pol.* 1997, 31, 4, 773–783.
22. Langston J.W., Ballard P., Tetrud J.W., Irvin I.: Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983, 249, 979–980.
23. Lees A.J.: Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. *Brit. Med. J.* 1995, 311, 1602–1607.
24. Marsden C.D.: Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1994, 57, 672–677.
25. Martilla R.J.: Epidemiology. W: *Handbook of Parkinson's disease*. Koller W.C. (red.). M. Dekker Inc. New York 1992, 35–58.
26. Mizuno Y., Kondo T., Narabayashi H.: Pergolide in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1995, 45, suppl. 3, 13–21.
27. Myllyla V.V., Heinonen E.H., Vuorinen J.A., Kilku O.I., Sotaniemi K.A.: Early selegiline therapy reduces levodopa requirement in Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 1995, 91, 3, 177–182.
28. Myllyla V.V., Sotaniemi K.A., Larsen J.P., Palhagen S., Przuntek H., Rinne U.K.: Survival analysis of long-term clinical studies on selegiline on the treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 1996, 94, suppl. 167, 5.
29. Nutt J.G.: Levodopa-induced dyskinesias: review, observations and speculations. *Neurology* 1990, 40, 340–345.
30. Obeso J.A., Grandas F., Vaamonde J., Luquin M.R., Artieda J., Lera G., Rodriguez M.E., Martinez-Lage J.M.: Motor complications associated with chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 1989, 39, suppl. 2, 11–19.
31. Obeso J.A., Martinez-Lage J.M.: Anticholinergics and amantadine. W: *Handbook of Parkinson's disease*. Koller W.C. (red.). M. Dekker Inc. New York 1992, 383–390.
32. Olanow C.W.: A rationale for dopamine agonists as primary therapy for Parkinson's disease. *Can. J. Neurol. Sci.* 1992, 19, 108–112.
33. Olanow C.W., Calne D.: Does selegiline therapy in Parkinson's disease act by symptomatic or protective mechanism? *Neurology* 1992, 42, suppl. 4, 13–26.
34. Olanow C.W., Hauser R.A., Gauger L., Malapira T., Koller W.C., Hubble J., Bushenbark K., Lilienfeld D., Esterlitz J.: The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 1995, 38, 5, 771–777.
35. Parkes J.D., Baxter R.C., Marsden C.D., Rees J.E.: Comparative trial of benzhexol, amantadine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1974, 37, 4, 422–426.

36. Parkinson J.: An essay on the shaking palsy. Sherwood, Neely and Jones. London 1817.
37. Parkinson Study Group. DATATOP-a multicenter controlled clinical trial in early Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 1989, 46, 1052-1060.
38. Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment: on Parkinson's disease in DATATOP patients requiring levodopa. *Ann. Neurol.* 1996, 39, 1, 37-45.
39. Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP patients not requiring levodopa. *Ann. Neurol.* 1996, 39, 1, 29-36.
40. Petit H., Allain H., Vermersch P.: Choroba Parkinsona – klinika i leczenie. Sanmedia, Warszawa 1997.
41. Pużyński S.: Leki przeciwdepresyjne. W: *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna.* Kostowski W., Pużyński S. (red.). PZWL, Warszawa 1996.
42. Quinn N.P.: Drug treatment of Parkinson's disease. *Brit. Med. J.* 1995, 310, 575-581 (tłumaczenie polskie: *BMJ – wydanie polskie*, luty 1996).
43. Rinne U.K.: Early combination of bromocriptine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a 5 years follow-up. *Neurology* 1987, 37, 826-828.
44. Rinne U.K., Rinne J.O.: Treatment of early Parkinson's disease with controlled release of levodopa preparations. *Neurology* 1989, 39, suppl, 2, 78-81.
45. Rinne U.K.: Strategies of treatment of early Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 1993, suppl. 146, 50-53.
46. Rzewuska M. Leczenie farmakologiczne w psychiatrii. PZWL, Warszawa 1997.
47. Sage J.I., Duvoisin R.C.: Pergolide. W: *Therapy of Parkinson's disease.* Koller W.C., Paulson G. (red.). M. Dekker Inc. New York 1995, 311-324.
48. Sawle G.V., Wroe S.J., Lees A.J., Brooks D.J., Frackowiak R.S.: The identification of presymptomatic parkinsonism: clinical and (18 F) dopa PET studies in an Irish kindred. *Ann. Neurol.* 1992, 32, 5, 609-617.
49. Steiger M.J., Quinn N.P.: Levodopa-based therapy. W: *Therapy of Parkinson's disease.* Koller W.C., Paulson G. (red.) M. Dekker Inc. New York 1995, 143-158.
50. Wooten G.F.: Neurochemistry. W: *Handbook of Parkinson's disease.* Koller W.C. (red.). M. Dekker Inc. New York 1992, 285-302.