

Współczesne problemy farmakologicznego leczenia choroby Parkinsona

Current problems of Parkinson's disease pharmacotherapy

WŁODZIMIERZ KURAN

Z Kliniki Diagnostyki i Terapii Chorób Układu Nerwowego IPiN w Warszawie

STRESZCZENIE: W pierwszej części artykułu autor krótko omawia patofizjologię parkinsonizmu oraz przedstawia chronologię wprowadzania do leczenia różnych grup leków przeciwparkinsonowskich. Następnie przedstawiono obecne możliwości terapeutyczne w parkinsonizmie, obszernie opisując leki dopaminergiczne i różne sposoby ich podawania, zwłaszcza w późniejszych fazach choroby. Z kolei opisano niektóre hipotezy etiologiczne dotyczące choroby Parkinsona, podkreślając znaczącą rolę MAO-B i możliwe neuroprotektoryjne działanie jej inhibitorów. W końcowej części pracy omówiono współczesne kierunki badań, które mogą przynieść znaczącą poprawę efektów terapeutycznych.

SUMMARY: In the first part of the paper pathophysiology of parkinsonism is briefly outlined, and various groups of antiparkinsonic pharmaceuticals are presented in the chronological order of their introduction to clinical practice. Then, current possibilities of Parkinson's disease treatment are discussed, with a detailed description of dopaminergic drugs and various methods of their administration, especially in later stages of the disease. Some hypotheses on Parkinson's disease etiology are overviewed, with the emphasis on importance of MAO-B and possible neuroprotective action of its inhibitors. The last part of the paper is devoted to the state-of-the-art directions of research, which may bring about a significant improvement of therapeutic effects.

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona / farmakoterapia

Key words: Parkinson's disease / pharmacotherapy

Zasadniczym defektem patobiochemicznym w chorobie Parkinsona jest niedobór dopaminy (DA) w prążkowiu, powstający wskutek uszkodzenia lub zniszczenia neuronów istoty czarnej, lub dopaminergicznej drogi nigrostriatalnej (4, 6, 14, 40). Aby powstały kliniczne objawy zespołu parkinsonowskiego (ZP), poziom DA w prążkowiu musi się obniżyć o ok. 80%. W ZP stwierdza się również zaburzenia aktywności innych układów neuroprzebieżnikowych, np. układu noradrenergicznego, cholinergicznego, GABAergicznego, serotonergicznego, a także układów aminokwasów pobudzających (12, 16, 40).

Rola tych zaburzeń w powstawaniu i manifestacji objawów klinicznych jest jednak mniej poznana. Obecnie nadal uważamy, że decydujące znaczenie dla powstania ruchowych objawów ZP ma zaburzenie dynamicznej równowagi między układem dopaminergicznym a cholinergicznym w prążkowiu, na niekorzyść układu dopaminergicznego. Koncepcja ta znalazła kliniczne potwierdzenie w skuteczności stosowania zarówno leków antycholinergicznymi, jak i dopaminergicznymi. Zdajemy jednak sobie sprawę z nieporównanie bardziej skomplikowanych zaburzeń patofizjologicznych i patobiochemicznych leżą-

cych u podstaw całej gamy objawów ZP (18) i wpływających również na możliwości i wyniki farmakoterapii choroby Parkinsona.

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

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

Jakie mamy obecnie możliwości terapeutyczne w leczeniu parkinsonizmu?

-
1. Leki zwiększające aktywność dopaminergiczną.
 2. Leki wpływające na inne układy neuroprzekaznikowe (np. leki antycholinergiczne).
 3. Leki powstrzymujące lub zwalniające postęp choroby - leczenie neuroprotektcyjne (*antioxidative therapy*).
 4. Leki i sposoby podawania leków, wspomagające lub modyfikujące terapię zasadniczą i usuwające objawy niepożądane.
 5. Leczenie neurochirurgiczne (zabiegi stereotaktyczne lub transplantacje domózgowe).
 6. Działania profilaktyczne.
-

LECZENIE

W leczeniu farmakologicznym parkinsonizmu, w toku rozwoju metod i sposobów terapeutycznych, można wyróżnić kilka etapów.

Preparaty z grupy Psiankowatych

Etap pierwszy, najdłuższy - to wprowadzenie do lecznictwa przez słynnego neurologa francuskiego, Jean Martin Charcota, w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku galenowych preparatów z grupy Psiankowatych

(*Solanaceae*), głównie alkaloidów belladony. Stosowano najczęściej wyciągi z pokrzyku wilczej jagody (*Atropa belladonna*), lulka czarnego (*Hyoscyamus niger*), bielunia dziedrzawy (*Datura stramonium*) (21).

Były one szeroko stosowane przez niemal 80 lat, dopiero jednak w 1945 roku Feldberg zasugerował, iż istotą działania tych przetworów jest ośrodkowy antagonizm acetylocholin i atropiny.

Syntetyczne leki antycholinergiczne

Etap drugi - to wprowadzenie w latach czterdziestych syntetycznych leków o działaniu antycholinergicznym. Są to głównie *pochodne fenylopropanolu* (Artan, Parkopan, Kemadril, Cyclodol, Akineton, Pridinol) lub też *syntetyczne pochodne atropiny* (Cogentin - siarczan benzatropiny, Ponalid - etybenzatropina).

L-Dopa

Etap trzeci - to wprowadzenie do leczenia parkinsonizmu L-Dopy. Kluczowym i przełomowym momentem dla obecnej wiedzy o chorobie Parkinsona i dla wiedzy o funkcjonowaniu układu pozapiramidowego było stwierdzenie w 1960 r. niedoboru dopaminy w jądrach podstawy u chorych z parkinsonizmem (14). DA nie przenika bariery krew-mózg, natomiast L-Dopa (3,4-dihydroksy-fenyloalanina), jej bezpośredni prekursor, przenika tę barierę i jest metabolizowana przez dekarboksylazę aminokwasów L-aromatycznych do dopaminy. Okazało się, że dożylnie podanie L-Dopy wyraźnie zmniejsza akinezę u parkinsoników (6). W 1967 r. Cotzias udowodnił skuteczność kliniczną wysokich doustnych dawek L-Dopy (11). Od tej pory Levodopa stała się podstawowym lekiem w leczeniu parkinsonizmu. Jednakże bardzo szybko okazało się, że L-Dopa stosowana w dawkach klinicznie skutecznych daje liczne objawy niepożądane, zarówno obwodowe jak i ośrodkowe (29, 32).

Dlatego też próbowano zwiększyć aktywność dopaminergiczną również w inny sposób. Można to uzyskać poprzez:

-
1. zwiększenie syntezy lub biodostępności dopaminy,
 2. zwiększenie uwalniania DA z zakończeń presynaptycznych,
 3. zmniejszanie wchłaniania zwrotnego (re-uptake) w szczelinie synaptycznej,
 4. zahamowanie katabolizmu DA (inhibitory MAO-B i COMT),
 5. podawanie agonistów dopaminy.
-

Zwiększenie syntezy i biodostępności DA można uzyskać przez:

-
1. stymulację hydroksylazy tyrozyny (TH) podając np. tetrahydrobiopterynę, oxiferiscorbone, NADH, NADPH (7), metody te jednak nie znalazły większego praktycznego zastosowania w terapii ZP,
 2. podawanie prekursorów dopaminy - tyrozyny lub L-Dopy,
 3. modyfikację farmakokinetyki L-Dopy.
-

Inhibitory obwodowej dekarboksylazy

Etap czwarty - modyfikacja farmakokinetyki L-Dopy przez wprowadzenie inhibitorów dekarboksylazy obwodowej: Benserazide, Carbidopa, które - podawane łącznie z L-Dopą (choć w różnych proporcjach) - tworzą najbardziej znane, najczęściej podawane i najbardziej skuteczne obecnie leki przeciwparkinsonowskie: Madopar, Nakom, Sinemet. Dołączenie inhibitora dekarboksylazy pozwoliło uniknąć dekarboksylacji L-Dopy na obwodzie, a więc zmniejszyło występowanie objawów niepożądanych ze strony układu krążenia i układu pokarmowego, pozwoliło również obniżyć około czterokrotnie doustną dawkę L-Dopy.

Inne możliwości modyfikacji farmakokinetyki L-Dopy - to: dieta niskobiałkowa, preparaty o przedłużonym działaniu (Madopar HBS, Sinemet CR), podawanie Levodopy w

stałych wlewach (dożylnych, dodwunastniczych), inne formy L-Dopy (np. ester metylowy L-Dopy w kroplach).

Leczenie dopaminergiczne (głównie podawanie preparatów L-Dopy) jest najczęściej stosowaną i najskuteczniejszą obecnie metodą leczenia choroby Parkinsona. Po ponad 25 latach doświadczeń w leczeniu Levodopą wiemy jednak, że lek ten nie powstrzymuje naturalnego postępu choroby; skuteczność leczenia Levodopą jest największa w pierwszych latach jej stosowania, potem stopniowo się zmniejsza; wraz z czasem trwania choroby i leczenia Levodopą zwiększa się liczba chorych, u których występują późne, ośrodkowe objawy niepożądane - dyskinezy, fluktuacje ruchowe (zespół przełączania *on-off*) i zaburzenia psychiczne.

Wskutek tych wszystkich czynników stan ruchowy i umysłowy chorych z parkinsonizmem po 8 - 10 - 12 latach choroby i leczenia znacznie się pogarsza, a niesprawność motoryczna dominuje przez większą część doby. Chory niedołącznie i staje się poważnym problemem medycznym i społecznym.

Powstało wiele teorii, hipotez i przypuszczeń dotyczących mechanizmów leżących u podstaw wyczerpywania się działania L-Dopy i powstawania późnych objawów niepożądanych (9, 26, 32). Najważniejsze to:

-
1. stała progresja procesu patologicznego i stopniowo postępujący zanik neuronów w układzie nigrostriatalnym i związane z tym presynaptyczne wyczerpanie enzymatyczne (zmniejszona aktywność dekarboksylazy L-Dopy w presynaptycznych zakończeniach neuronów nigrostriatalnych),
 2. różnego rodzaju dysfunkcje i dysregulacje receptorów, głównie postsynaptycznych receptorów prądkowia (nadwrażliwość receptorowa),
 3. działanie dużych dawek egzogennej L-Dopy na inne układy neuroprzebieżnikowe, układy enzymatyczne, inne drogi dopaminergiczne (droga nigromezolimbiczna, droga nigromezokortykálna) może wywoływać zaburzenia czynności tych układów.
-

Ponieważ z biegiem czasu L-Dopa stawała się coraz bardziej kłopotliwym lekiem, a rola jej w powstawaniu późnych objawów niepożądanych była niewątpliwa, choć nie wyjaśniona całkowicie, w latach sześćdziesiątych i siedemdziesiątych wprowadzono do leczenia parkinsonizmu nową grupę leków: agonistów dopaminy.

Agoniści dopaminy

Etap piąty - to leki działające bezpośrednio na postsynaptyczne receptory dopaminergiczne prądkowia, czyli agoniści dopaminy. Do tej grupy należą takie leki, jak: apomorfina, bromokryptyna (Parlodel, Bromergon, Ergolaktyna), lisurid, pergolid i inne leki o selektywnym działaniu na receptory D-1 i D-2. Najdłużej stosowanym lekiem jest bromokryptyna. Działa ona agonistycznie w stosunku do receptorów prądkowia D-2, a w wyższych stężeniach antagonistycznie do receptorów D-1 (10, 19, 25, 28, 39).

W leczeniu parkinsonizmu bromokryptyna stosowana jest od około 20 lat, początkowo w bardzo wysokich dawkach, obecnie w znacznie niższych: 15-30 mg/dz. przy bardzo wolnym zwiększaniu dawki (w tempie 2,5 mg/tyg.). Okazało się, że monoterapia bromokryptyną daje dobre efekty przeciwparkinsonowskie i nie powoduje, nawet po kilku latach stosowania, częstych fluktuacji ruchowych (*on-off*) i dyskinez. Skuteczność tego leku jednak zmniejsza się po kilku miesiącach czy latach. Podobne obserwacje dotyczące lisuridu i pergolidu spowodowały, że Rinne i inni badacze zaproponowali leczenie świeżych przypadków parkinsonizmu niskimi dawkami L-Dopy i agonistów DA (33).

Obecnie, po kilku latach obserwacji klinicznych znacznych grup chorych, jest to jeden ze sposobów rozpoczynania kuracji przeciwparkinsonowskich. Pozwala on obniżyć dawkę dobową zarówno L-Dopy (300-500 mg/dz.), jak i agonistów dopaminy: bromokryptyna 12-20 mg/dz., lisuride 0,5-1,5 mg/dz., pergolide 2-3 mg/dz. Podczas takiego leczenia wyraźnie

zmniejsza się częstość występowania fluktuacji ruchowych (*wearing-off*, *on-off*), jak i dyskinez, a jednocześnie można osiągnąć i utrzymać podobny poziom poprawy neurologicznej, jak przy pełnych, doustnych, wysokich dawkach L-Dopy (33). Nie wszyscy jednak autorzy potwierdzają te obserwacje.

Pergolide jest kolejnym agonistą dopaminy, z którym wiązano duże nadzieje terapeutyczne. Jest on około 10-100 razy silniejszy od bromokryptyny w różnych testach przeprowadzanych *in vivo* i *in vitro*. Jest on agonistą zarówno receptorów D-1 i D-2. Stosowany w zaawansowanych stadiach parkinsonizmu w dawce 2-3 mg/dz. zmniejsza fluktuacje ruchowe, skraca fazę *off*, wydłuża fazę *on*, pozwala zmniejszyć liczbę dobowych dawek L-Dopy. Działa również u chorych, u których - po 2-3 latach stosowania - wyczerpało się działanie bromokryptyny. Jednak również ten lek wywołuje psychotyczne objawy uboczne, a jego skuteczność zmniejsza się, podobnie jak innych agonistów dopaminy, po 2-3 latach stosowania.

Dość duże nadzieje wiąże się obecnie z nową generacją selektywnych agonistów dopaminergicznych działających wybiórczo na receptory D-1 lub D-2, lub tylko na pewne populacje receptorów (np. receptory nadwrażliwe). Mają one wywoływać przeciwparkinsonowski efekt terapeutyczny nie wywołując niepożądanych ruchów mimowolnych.

Jednym z najnowszych wybiórczych agonistów receptorów D-2 jest Cabergoline (pochodna ergotaminowa), która jest skuteczna zarówno w leczeniu świeżych przypadków parkinsonizmu (monoterapia), jak i w leczeniu zaawansowanych stadiów choroby (stosowana łącznie z Levodopą) (19). Dzienna dawka leku wynosi 1-2 mg do 6 mg. Innym nowym selektywnym agonistą D-2 jest Ropinirole. Również ten lek ma wyraźne działanie przeciwparkinsonowskie w dawce 5-10 mg/dz.

W ostatnich latach pojawia się coraz więcej danych klinicznych i farmakologicznych, że fluktuacja i dobowo zmienność sprawności ruchowej u parkinsoników jest wynikiem zabu-

rzeń i niesprawności mechanizmów buforujących zmienną dostępność L-Dopy podczas typowego doustnego leczenia (26, 29). Wskazują na to m.in. efekty podawania apomorfiny podczas fazy *off* i nagła poprawa sprawności ruchowej. Również stały, całodobowy wlew dożylny lub dodwunastniczy pozwala stopniowo zmniejszyć występowanie objawów *wearing - off*, jak i *on-off*. Obserwacje te mają duże znaczenie patofizjologiczne. Wiemy, że postępujące zwyrodnienie presynaptycznych neuronów dopaminergicznych prowadzi do stopniowego obniżenia możliwości mózgu do sprawnej regulacji syntezy, gromadzenia i uwalniania dopaminy. W następstwie, receptory postsynaptyczne narażone są na stałe, niefizjologiczne oscylacje i wahania poziomu DA i zmienną dostępność neuroprzekaznika w przeciwieństwie do stałego, śródsynaptycznego stężenia dopaminy w sprawnym systemie. Może to powodować dysfunkcje i dysregulacje receptorów postsynaptycznych. Stopniowe zmniejszanie się i ustępowanie fluktuacji ruchowych podczas wielodobowych wlewów dożylnych DA, może wskazywać na normalizację postsynaptycznych mechanizmów receptorowych prądkowia (9).

Spostrzeżenia te mogą mieć, jak się wydaje, duże znaczenie terapeutyczne, jak i patofizjologiczne. Wyciągnięto z nich taki wniosek, że należy zapewnić jak najbardziej stały i równomierny dopływ L-Dopy do prądkowia. Po wielu latach badań wprowadzono więc preparaty o przedłużonym działaniu: Madopar HBS, Sinemet CR, Parlodel SCR (1, 2). Zastosowanie tych preparatów u chorych z już istniejącymi fluktuacjami ruchowymi przynosi jednak mierne korzyści, mimo że poprawia się profil poziomu L-Dopy w surowicy (jest bardziej wyrównany). Kliniczne wyniki, to zmniejszenie czasu trwania fazy *off*, zmniejszenie częstości *wearing off*, ale niekiedy zwiększa się nasilenie dyskinez. Zarówno Sinemet CR, jak i Madopar HBS, wymagają ok. 20-30% wyższych dawek L-Dopy niż przy stosowaniu tradycyjnych preparatów.

U chorych bez fluktuacji ruchowych preparaty te pozwalają zmniejszyć liczbę dawek dziennych leku. Teoretycznie wydaje się celowe stosowanie preparatów o przedłużonym działaniu już w momencie rozpoczynania leczenia L-Dopą, a nie dopiero w zaawansowanych stadiach choroby (34).

Inne możliwości stałej stymulacji dopaminergicznej to podawanie agonistów dopaminy (najczęściej lisuridu) podskórnym przez różnego typu minipompy infuzyjne. Pozwala to uzyskać zmniejszenie dobowej dawki L-Dopy, zmniejszyć znacznie fluktuacje ruchowe i poprawić możliwości prowadzenia bardziej ruchliwego i niezależnego trybu życia. Oczywiście powoduje to też szereg problemów. Na ten sposób leczenia dobrze reaguje ok. 50% chorych, występują także częste powikłania psychiatryczne. Niektórzy autorzy osiągnęli dobre wyniki stosując łącznie Madopar HBS i stałe, podskórne wlewy lisuridu (28).

Inną, mniej uciążliwą i kłopotliwą formą jest stałe przezskórne podawanie leku i takie specjalne "plastry" są już produkowane. Są to wielowarstwowe krążki zawierające lek i adhezyjną, przepuszczalną błonę polimerową, przez którą rozpuszczalny lek w jednakowym tempie przenika przez skórę i dostaje się do krążenia. Sposób ten stosowany jest już w leczeniu choroby wieńcowej (nitrogliceryna), nadciśnienia (klonidyna), czy w okresie przekwitania (estradiol). W leczeniu parkinsonizmu proponuje się zastosowanie w tej formie lisuridu lub nowego, nieergopochodnego agonisty: PHNO (propylhydroksynaftoazina). Pierwsze próby kliniczne przynoszą zachęcające rezultaty. Jeszcze inną możliwością jest podawanie L-Dopy doraźnie w postaci estru metylowego. Ester metylowy L-Dopy jest - w przeciwieństwie do czystej L-Dopy - dobrze rozpuszczalny w wodzie i podany np. w kroplach, szybko się wchłania pozwalając choremu zlikwidować lub skrócić fazę *off*.

Kolejnym sposobem leczniczym stosowanym w zaawansowanych stadiach parkinsonizmu jest podskórne lub podjęzykowe podawanie apomorfiny, najstarszego ze zna-

nych agonistów DA (13). Ponieważ, jak wiadomo, apomorfina działa wymiotnie, konieczne jest równoczesne stosowanie Domperidonu, agonisty receptorów D-2, który jednak nie przechodzi bariery krew-mózg (BBB). Lek ten zapobiega wymiotom przy stosowaniu nie tylko apomorfiny, ale również i innych agonistów, np. bromokryptyny.

Nowe leki

Etap szósty wiąże się z kolejnym lekiem, który od kilku lat bardzo silnie interesuje zarówno badaczy teoretyków, jak i lekarzy praktyków, i z którym zarówno lekarze, jak i pacjenci wiążą duże nadzieje. Jest nim *selegilina* (L-deprenyl) - nazwa fabryczna Jumex. Związek ten, zsyntetyzowany przed ponad 20 laty przez Knolla i wsp. (20) na Węgrzech, jest *nieodwracalnym, selektywnym inhibitorem monoaminooksydazy typu B* (MAO-B) jednego z dwóch enzymów rozkładających dopaminę w mózgu.

Idea zastosowania inhibitorów MAO w leczeniu parkinsonizmu powstała bardzo wcześnie (już w latach sześćdziesiątych), jednak ówczesne nieselektywne związki hamujące jednocześnie MAO-A i MAO-B wywoływały poważne objawy niepożądane, głównie niekontrolowany wzrost ciśnienia tętniczego krwi. Selegilina (L-deprenyl) posiada odmienne właściwości farmakologiczne (17). Pozwoliły one Birkmayerowi, a potem innym badaczom potwierdzić skuteczność tego leku stosowanego łącznie z Levodopą w zaawansowanych stadiach parkinsonizmu. Lek ten zmniejszał fluktuacje ruchowe, wydłużał fazę *on* i skracał fazę *off*. Birkmayer zauważył także dłuższy okres przeżycia chorych z ZP, u których stosował selegiliną.

Badania ostatnich lat wskazują na bardzo ważną rolę, jaką odgrywa *MAO-B* w *etiopatogenezie parkinsonizmu*. Aktywność tego enzymu wzrasta wraz z wiekiem i to może być jedną z przyczyn pogarszającej się sprawności ruchowej ludzi w starszym wieku. Badacze kalifornijscy stwierdzili, obserwując ZP u

młodych narkomanów, iż substancją wybiórczo uszkadzającą układ nigrostriatalny jest związek o nazwie MPTP (1-metyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridina). Okazało się, że MPTP jest tylko pretoksyną, a dopiero pod wpływem MAO-B, MPTP przechodzi w MPP+, która to toksyna uszkadza układ nigrostriatalny (działając głównie na mitochondria) i powoduje ZP (22). Podanie selegiliny, a więc inhibitorów MAO-B zapobiegało powstaniu ZP, a więc chroniło przed szkodliwym wpływem egzogennych neurotoksyn. Ta i szereg innych obserwacji pozwoliły na sformułowanie dwu hipotez, co do etiologii parkinsonizmu.

Hipoteza "wolnych rodników" zakłada, iż zwyrodnienie neuronalne w istocie czarnej jest spowodowane nadmiarem pewnych substancji, tzw. "wolnych rodników", powstających w procesach utleniania m.in. dopaminy. Jednocześnie uszkodzone lub osłabione są układy enzymatyczne chroniące tkanki przed nadmiarem wolnych rodników. Substancje te reagują z lipidami błony komórkowej, powodując peroksydację lipidów, uszkodzenie błony i śmierć komórki. W procesach utleniania DA podstawową rolę odgrywa właśnie MAO-B (5, 30).

Drugą hipotezę jest przypuszczenie, iż degenerację neuronalną w układzie nigrostriatalnym wywołują *egzogenne neurotoksyny* (np. podobne do MPTP). Uszkodzenie, początkowo niewielkie, nie manifestuje się klinicznie (stan przedkliniczny), a dopiero z biegiem czasu i pod wpływem normalnego starzenia się mózgu - a więc stopniowego spadku poziomu DA w prądkowiu (a być może także wzrostu aktywności MAO-B), następuje obniżenie poziomu DA poniżej 20% i powstają kliniczne objawy parkinsonizmu (8, 30).

W obu tych patomechanizmach, hipotetycznie związanych z powstawaniem ZP, a więc z nadmierną produkcją wolnych rodników i ich szkodliwym działaniem oraz ze szkodliwością środowiskowych egzoneurotoksyn, MAO-B odgrywa kluczową rolę. Dla tego wysunięto koncepcję, że inhibicja tego

enzymu może zahamować, przynajmniej częściowo, procesy patologiczne prowadzące do powstania parkinsonizmu (23). W roku 1988 w USA rozpoczęto realizację projektu badawczego nazwanego DATATOP (*Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism*) (31). Wyniki uzyskane w toku tej pracy, przeprowadzonej metodą próby podwójnie ślepej, wskazują, że stosowanie selegiliny (deprenylu) u chorych z wczesną, nie leczoną postacią choroby Parkinsona opóźnia potrzebę czy konieczność zastosowania L-Dopy, a więc zwalnia postęp choroby. Nie stwierdzono natomiast wpływu Tocopherolu na przebieg choroby (37). Badania przeprowadzone przez innych badaczy, również metodą próby podwójnie ślepej, co prawda w mniej licznych grupach chorych, przyniosły podobne wyniki. Tetrad i Langston w grupie 54 chorych, stwierdzili niemal dwukrotne wydłużenie czasu bez konieczności podawania L-Dopy (18,3 vs 10,4 miesiąca) w grupie chorych leczonych selegiliną (38). Podobne wyniki uzyskali inni autorzy (3, 27). Rinne i wsp. badając mózgi zmarłych parkinsoników stwierdzili większą liczbę przetrwałych neuronów i mniejszą liczbę ciałek Lewy'ego w istocie czarnej chorych leczonych L-Dopą i selegiliną w porównaniu z chorymi leczonymi tylko samą L-Dopą (35).

Wiele danych wskazuje, że wczesne rozpoczęcie leczenia inhibitorami MAO-B (selegiliną, czy nowszymi inhibitorami np. lazabemidem) może zwalniać tempo narastania procesów patologicznych powodujących ZP (3, 20, 23, 24, 27, 31, 35, 37), choć nie wszyscy badacze zgadzają się z tym poglądem, uważając, że działanie selegiliny może być tylko objawowe (30).

Obecnie pojawiają się *wstępne doniesienia*, iż stosowanie inhibitorów COMT (drugiego z enzymów katabolizujących DA), takich, jak: Tolcapone, Nitecapone, Entacapone, może - poprzez zmniejszenie ilości metylowych pochodnych dopaminy zarówno na obwodzie, jak i w OUN - poprawić stan chorych w zaawansowanych stadiach parkinsonizmu.

Rozległe badania, które przeprowadzane są w wielu laboratoriach i klinikach na całym świecie nad etiologią, patofizjologią i nowymi sposobami terapii, pozwalają mieć nadzieję na uzyskanie głębszej i dokładniejszej wiedzy o parkinsonizmie, a także lepszych wyników leczenia.

Aktualne kierunki badań rokujące w tym względzie największe nadzieje, to:

1. Dalsze badania nad etiopatogenezą choroby Parkinsona, zarówno nad rolą "stressu oksydacyjnego" i weryfikacją hipotezy "wolnych rodników", jak i badania nad egzogennymi neurotoksynami - identyfikacja środowiskowych czynników toksycznych, identyfikacja innych czynników ryzyka (np. genetycznie uwarunkowanych defektów enzymatycznych) i ewentualne podjęcie działań profilaktycznych.
2. Zrozumienie roli leków neuroprotektyjnych, np. o działaniu antyoksydacyjnym, takich jak selegilina i inne inhibitory MAO-B - w hamowaniu tempa rozwoju procesów patologicznych leżących u podłoża parkinsonizmu, jak i poprawa skuteczności tego sposobu leczenia.
3. Znalezienie metod wykrywania w parkinsonizmie stanów przedklinicznych za pomocą markerów i metod biologicznych, biochemicznych lub radiologicznych. Rysują się tu takie możliwości jak wykrywanie przedklinicznego deficytu DA za pomocą tańszych i bardziej dostępnych aparatów PET, poszukiwanie immunologicznych markerów ciałek Lewy'ego w PMR czy innych tkankach pozamózgowych, czy też ocena pozamózgowego metabolizmu DA jako wskaźnika deficytu w OUN. U osób w stanie przedklinicznym, z wysokim ryzykiem lub stwierdzonymi predyspozycjami do rozwinięcia się parkinsonizmu należałoby wcześniej zastosować skuteczne leczenie neuroprotektyjne.
4. Farmakologiczne poszukiwania nowych, selektywnych agonistów DA działających bardziej wybiórczo i skutecznie na różne

- podtypy i grupy receptorów dopaminergicznych.
5. Poszukiwanie nowych leków działających wybiórczo na różne grupy receptorów w innych układach neuroprzekaźnikowych (np. leki GABAergiczne, serotoninerdyczne, antagonisty receptora NMDA) lub na układy neuropeptydowe.
 6. Poszukiwanie nowych form leków o przedłużonym, bardziej fizjologicznym działaniu, głównie dopaminergicznym, jak i nowych sposobów technicznych zapewnienia stałej, wyrównanej biodostępności Levodopy agonistów DA lub innych leków.

PIŚMIENNICTWO

1. Aarli A., Gilhus N.E.: Sinemet CR in the treatment of patients with Parkinson's disease already on long-term treatment with levodopa. *Neurology* 1989, 39, suppl. 2, 82.
2. Allain H. i wsp.: Comparison on three regimens of Parlodel SRO in levodopa-treated parkinsonians: a randomized double-blind cross-over study. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 1991, 29, 8, 314.
3. Allain H. i wsp.: Selegiline in de novo parkinsonian patients: the French selegiline multicenter study (FSMT). *Acta Neurol. Scand.* 1991, 84, 136, 73.
4. Alford E.C., Forno L.S.: W: *Handbook of Parkinson's Disease*. Koller W.C. (red.). Marcel Dekker Inc., New York 1987.
5. Barbeau A.: Etiology of Parkinson's Disease: a research strategy. *Ca. J. Neurol. Sci.* 1984, 11, 24.
6. Birkmayer W., Hornykiewicz O.: Der L-3,4-dioxyphenylalanin (DOPA) - effekt bei der Parkinson-Akinese. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1961, 73, 787.
7. Birkmayer G.J.D., Birkmayer W.: Stimulation of endogenous L-dopa biosynthesis - a new principle for the therapy of Parkinson's Disease. *Acta Neurol. Scand.* 1989, 126, 183.
8. Calne D.B., Langston J.W.: On the etiology of Parkinson's Disease. *Lancet* 1983, 2, 1457.
9. Chase T.N. i wsp.: Rationale for continuous dopaminomimetic therapy of Parkinson's Disease. *Neurology* 1989, 39, suppl. 2, 7.
10. Corrodi H. i wsp.: Evidence for a new type of dopamine receptor stimulating agent. *J. Pharm. Pharmacol.* 1971, 23, 989.
11. Cotzias G.C. i wsp.: Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N. Eg. J. Med.* 1969, 276, 374.
12. Danysz W., Płaźnik A.: Aminokwasy pobudzające - ocena perspektyw terapeutycznych. *PTL* 1991, 46, 32-34, 628.
13. D'Costa D.F. i wsp.: The apomorphine test in parkinsonian syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1991, 54, 10, 870.
14. Ehringer H., Hornykiewicz O.: Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen der extrapyramidalem System. *Klin. Wochenschr.* 1960, 38, 1236.15. Goldstein M., Lieberman A.: The role of the regulatory enzymes of catecholamine synthesis in Parkinson's Disease. *Neurology* 1992, 42, suppl. 4, 8.
15. Greenamyre J.T., O'Brien C.F.: NMDA antagonists in the treatment of Parkinson's Disease. *Arch. Neurol.* 1991, 48, 9, 977.
16. Heinonen E.H., Lammintausta R.: A review of the pharmacology of selegiline. *Acta Neurol. Scand.* 1991, 84, suppl. 136, 44.
17. Janković J.: Pathophysiology and clinical assessment of motor symptoms in Parkinson's Disease. W: *Handbook of Parkinson's Disease*. Red.: Koller W.C., Marcel Dekker Inc., New York 1987.
18. Jori C., Dubini A.: Cabergoline in Parkinson's Disease: a confirmation of the role of a long-lasting dopaminergic stimulation in motor fluctuations. *J. Mov. Disorders* 1990, 5, suppl. 1, 62.
19. Knoll J.: Deprenyl (Selegiline): the history of its development and pharmacological action. *Acta Neurol. Scand.* 1983, 95, 57.
20. Kuran W.: Historia odkryć i postępu w badaniach parkinsonizmu. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1992, 26, 4, 529.
21. Langston J. i wsp.: Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine analog synthesis. *Science* 1983, 249, 979.
22. Langston J.W.: Selegiline as neuroprotective therapy in Parkinson's Disease. *Neurology* 1990, 40, suppl. 3, 61.
23. LeWitt P.A.: Deprenyl's effect at slowing progression of parkinsonian disability: the DATATOP study. *Acta Neurol. Scand.* 1991, 84, suppl. 136, 79.
24. Lieberman A.: Bromocriptine in Parkinson's Disease. W: *Therapy of Parkinson's Disease*. Red.: W.C.Koller, G.Paulson. Marcel Dekker Inc., New York 1990.
25. Montgomery E.B.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa. *Neurology* 1992, 42, suppl. 1, 17.
26. Myllylä V.V. i wsp.: Selegiline as primary treatment in early phase Parkinson's Disease: an interim report. *Acta Neurol. Scand.* 1989, 126, 177.
27. Obeso J.A. i wsp.: Lisuride infusion pump: a device for the treatment of motor fluctuations in Parkinson's Disease. *Lancet* 1986, 1, 467.
28. Obeso J.A. i wsp.: Motor complications associated with chronic levodopa therapy in Parkinson's Disease. *Neurology* 1989, 39, suppl. 2, 11.
29. Olanow C.W., Calne D.: Does selegiline monotherapy in Parkinson's Disease act by symptomatic or protective mechanisms? *Neurology* 1992, 42, suppl. 4, 13.
30. Parkinson Study Group.: DATATOP - a multicenter controlled clinical trial in early Parkinson's Disease. *Arch. Neurol.* 1989, 46, 1052.

32. Quinn N.P.: Levodopa-based therapy. W: Therapy of Parkinson's Disease. Red.: W.C.Koller, G. Paulson. Marcel Dekker Inc., New York 1990.
33. Rinne U.K.: Early combination of bromocriptine and levodopa in treatment of Parkinson's Disease: a 5-years follow-up. Neurology 1987, 37, 826.
34. Rinne U.K., Rinne J.O.: Treatment of early Parkinson's disease with controlled release levodopa preparations. Neurology 1989, 39, suppl. 2, 78.
35. Rinne J.O. i wsp.: Selegiline (deprenyl) treatment and death of nigral neurons in parkinson's disease. Neurology 1991, 41, 859.
36. Sage J.I., Duvoisin R.C.: Pergolide in Parkinson's disease. W: Therapy of Parkinson's Disease. Red.: W.C.Koller, G.Paulson. Marcel Dekker Inc. New York 1990.
37. Shoulson I. i wsp.: Effects of Tocopherol and Deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's Disease. N. Eng. J. Med. 1993, 328, 176.
38. Tetud J.W., Langston J.W.: The effect of deprenyl (selegiline) on the natural history of Parkinson's disease. Science 1989, 245, 519.
39. Teychenne P.F. i wsp.: Bromocriptine: low-dose therapy in Parkinson's disease. Neurology 1982, 32, 577.
40. Wooten G.F.: Neurochemistry. W: Handbook of Parkinson's Disease. Red.: W.C.Koller. Marcel Dekker Inc., New York 1987.

*Adres: Dr Włodzimierz Kuran, Klinika Diagnostyki i Terapii Chorób Układu Nerwowego
IPiN, Al. Sobieskiego 119, 02-957 Warszawa*