

Niepożądane działania leków przeciwparkinsonowskich

Adverse side effects of antiparkinsonic drugs

WŁODZIMIERZ KURAN

Z Kliniki Diagnostyki i Terapii Chorób Układu Nerwowego IPiN w Warszawie

STRESZCZENIE: Artykuł zawiera omówienie objawów niepożądanych występujących u chorych z parkinsonizmem w przebiegu przyjmowania leków antycholinergicznym, amantadyny i preparatów L-Dopy. Szczególną uwagę poświęcono zaburzeniom ruchowym, które rozwijają się po dłuższej kuracji lekami tej ostatniej grupy. Podano ogólne wskazówki dotyczące sposobów eliminowania lub choćby zmniejszania objawów ubocznych leczenia (*red.*).

SUMMARY: Undesirable side effects occurring in parkinsonic patients during the treatment with anticholinergic drugs, amantadine, and L-Dopa preparations are discussed in the paper, with special emphasis on motor disorders developing after long-term administration of drugs from the latter group. General indications concerning methods of elimination, at least reduction of the side effects, are given. (*Eds.*)

Słowa kluczowe: leki przeciwparkinsonowskie / działania niepożądane

Key-words: antiparkinsonic drugs / adverse effects

Choroba Parkinsona (*paralysis agitans*) jest postępującą, zwyrodnieniową chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zasadnicze zmiany neuropatologiczne - zmiany wsteczne - stwierdza się w istocie czarnej (*pars compacta substantia nigra*), w miejscu sinawym (*locus coeruleus*), w barwikonośnych komórkach jądra grzbietowego nerwu błędnego oraz w dopaminergicznym układzie mezolimbicznym. Zasadniczym defektem patobiochemicznym jest, jak to stwierdzili na początku lat sześćdziesiątych austriaccy badacze: Birkmayer, Ehringer i Hornykiewicz, niedobór dopaminy (DA) w prążkowiu. Niedobór ten powstaje wskutek uszkodzenia lub zniszczenia neuronów istoty czarnej lub wskutek uszkodzenia dopaminergicznej drogi nigro-striatalnej, co w efekcie daje spadek presynaptycznego dopływu DA do prążkowia. Również zablokowanie postsynaptycznych dopaminergicznych receptorów prążkowia, głównie receptorów D-2, powoduje wystąpienie objawów zespołu parkinsonowskiego (ZP). Aby powstały kliniczne ob-

jawy ZP poziom DA w prążkowiu musi obniżyć się o około 80%. W ZP stwierdza się również zaburzenia aktywności innych układów neuroprzekaźnikowych: układu noradrenergicznego, serotonergicznego, GABA-ergicznego, cholinergicznego, glutaminergicznego, niektórych neuropeptydów. Rola tych zaburzeń w powstawaniu i manifestacji klinicznych objawów parkinsonowskich jest jednak mniej poznana. Obecnie przyjmuje się, że decydujące znaczenie dla powstania ruchowych objawów ZP ma zaburzenie dynamicznej równowagi między układem cholinergicznym a dopaminergicznym w prążkowiu na niekorzyść układu dopaminergicznego. Koncepcja ta znalazła kliniczne potwierdzenie skuteczności stosowania zarówno leków o działaniu antycholinergicznym, jak i dopaminergicznym.

Leczenie farmakologiczne parkinsonizmu rozpoczęło się w latach 60-tych XIX wieku, kiedy to słynny neurolog francuski Jean Martin Charcot i jego współpracownicy i uczniowie zaczęli podawać chorym wyciągi z roślin

psiankowatych: z pokrzyku wilczej jagody (*Atropa belladonna*), lulka czarnego (*Hyoscyamus niger*) i bielunia dziędzierzawy (*Datura*

stramonium). Przez wiele dziesiątków lat były to jedyne, częściowo skuteczne leki.

Tablica 1. *Historia wprowadzania leków przeciwparkinsonowskich.*

Etap	Nazwa grupy leków	Data wprowadzenia
I	Galenowe przetwory z grupy psiankowatych (<i>Atropa belladonna</i> , <i>Datura stramonium</i> , <i>Hyoscyamus niger</i>)	1860-1870
II	Syntetyczne leki antycholinergiczne (Artane, Parkopan, Cogentin, Akineton)	1940-1950
III	Levodopa	1960-1970
IV	Levodopa + inhibitory dekarboksylazy (Madopar, Nakom, Sinemet)	1970-1975
V	Agoniści dopaminy (Bromokryptyna, Lizurid, Pergolid i inne)	1970-1992
VI	Leki neuroprotektcyjne -inhibitory MAO-B (Selegilina)	1970-1990
VII	Inhibitory receptora NMDA (?) Czynniki neurotroficzne (BDNF i inne) (?)	? ?

Pod koniec lat 40-tych XX wieku wprowadzono do leczenia nowe, syntetyczne leki, ale również o działaniu antycholinergicznym. Są to znane dotychczas leki: trihexyphenidyl (Parkopan, Artane), benztropina (Cogentin), biperiden (Akineton) i inne. Zasadniczy przełom w poznaniu patobiochemii, a w następstwie i w leczeniu parkinsonizmu dokonał się na początku lat 60-tych. Badacze szwedzcy, Carlsson i wsp., zauważyli w 1957 roku, iż hamujący wpływ rezerpiny na aktywność ruchową królików może być odwrócony przez zastosowanie L-dopy. W 1960 r. Degkwitz potwierdził tę obserwację u ludzi. Jednocześnie, w tymże 1960 r., badacze wiedeńscy Ehringer

i Hornykiewicz stwierdzili znaczny niedobór dopaminy w prążkowie chorych z parkinsonizmem, a Birkmayer i Hornykiewicz jako pierwsi zastosowali dożylnie L-dopę u chorych z parkinsonizmem. Wkrótce L-dopa, a po kilku latach L-dopa stosowana łącznie z inhibitorem dekarboksylazy aminokwasów L-aromatycznych (ogólnie znane preparaty: Madopar, Sinemet, Nakom) stała się głównym lekiem w terapii parkinsonizmu. W latach 70-tych zaczęto stosować leki z nowej grupy - agonistów dopaminy. Najważniejsze, obecnie stosowane i dostępne w Polsce leki o działaniu przeciwparkinsonowskim przedstawia tabela 2.

Tablica 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	"	2-12 mg
3	Benzatropine	Cogentin	"	1-6 mg
4	Pridinol	Pridinol, Parks 12	"	10-30 mg

5	Amantadine	Viregyt-K, Symmetrel, PK-Merz	dopaminergiczny	200-400 mg
6	Levodopa + inhibitor dekarboksylazy	Madopar, Nacom, Sinemet	"	250-1500 mg
7	Bromocriptine	Parlodel, Ergolaktyna Bromergon	agonista dopaminy	10-60 mg
8	Lisuride	Dopergin	"	1-5 mg
9	Pergolide	Permax	"	1-4 mg
10	Selegiline	Jumex, Eldepryl	inhibitor MAO - B	5-15 mg

Leki te winny być stosowane z uwzględnieniem trzech zasadniczych celów optymalnej farmakoterapii parkinsonizmu:

1. zahamowania lub zwolnienia tempa postępu choroby,
2. zmniejszenia lub zlikwidowania aktualnie występujących u chorego objawów parkinsonowskich,
3. zapobiegania wystąpieniu po pewnym czasie późnych, ośrodkowych objawów niepożądanych.

Jakie mamy możliwości realizacji tych celów? Obecnie możliwości terapeutyczne przedstawiają się następująco:

1. leki dopaminergiczne
 - a/ zwiększające syntezę lub biodostępność dopaminy
 - b/ zwiększające uwalnianie dopaminy
 - c/ zmniejszające wchłanianie zwrotne (re-uptake)
 - d/ hamujące katabolizm dopaminy
 - e/ działające agonistycznie do dopaminy
2. leki antycholinergiczne
3. leki działające na inne układy neuroprzekaznikowe
4. leki powstrzymujące lub zwalniające postęp choroby
5. leki i sposoby wspomagające lub modyfikujące terapię zasadniczą i usuwające lub zmniejszające objawy niepożądane
6. leczenie neurochirurgiczne
 - a/ zabiegi stereotaktyczne
 - b/ transplantacje mózgowe
7. działania profilaktyczne

Większość stosowanych leków, oprócz pozytywnych efektów leczniczych, stwarza jednak ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych.

LEKI ANTYPACHOLINERGICZNE

W obwodowym układzie nerwowym leki te działają parasympatykolitycznie, blokując receptory muskarynowe. Powoduje to: zmniejszone wydzielanie śliny, suchość w ustach, wysychanie śluzówek, zapalenie dziąseł, zaparcia, zaburzenia oddawania moczu, zaburzenia akomodacji.

Po małych dawkach leków antycholinergicznycy najczęściej występują zaburzenia wydzielania śliny. Podczas podawania wyższych dawek: zaburzenia akomodacji, zaburzenia moczowe i rzadko zaburzenia rytmu serca. Zaburzenia te dość często ustępują lub zmniejszają się podczas obniżenia dawki leków, a czasem nawet przy tej samej dawce stopniowo się zmniejszają. Główne przeciwwskazania - to przerost prostaty i jaskra, zwłaszcza z wąskim czy zamkniętym kątem przesączca.

Przyczyny występowania zaburzeń w oun nie są dokładnie wyjaśnione. Stwierdzono jednak, że u chorych z parkinsonizmem w niektórych rejonach oun (np. w korze czołowej czy w zakręcie hipokampa) dochodzi do zmniejszenia aktywności acetylocholinotransferazy, a w jądrze Meynerta do zmniejszenia liczby neuronów cholinergicznycy. Stwierdza się to zwłaszcza u chorych z parkinsonizmem i współistniejącym otępieniem. U tych chorych łatwiej i szybciej występują, podczas stosowania le-

ków antycholinergicznym, zaburzenia pamięci, uwagi, orientacji i kojarzenia. Zauważono, że dzienna dawka już 6 mg trójhexyfenidylu (Parkopan), nawet u chorych z parkinsonizmem bez demencji, znacznie pogarsza sprawność funkcji poznawczych.

Leki antycholinergiczne źle wpływają na termoregulację. Mechanizm działania jest zarówno ośrodkowy, gdyż działają na cholinergiczne neurony podwzgórza, gdzie, jak się przyjmuje, znajduje się ośrodek termoregulacji, jak i obwodowo upośledzając wydzielanie potu. Dlatego, podczas kuracji tymi lekami, należy unikać przegrzewania, gdyż może dojść nawet do udaru ciepłego. Często, niestety, objawem niepożądanym, zwłaszcza u chorych starszych są zaburzenia psychiczne, najczęściej w postaci stanów majaczeniowych i omamów. Przy politerapii Levodopą i lekami antycholinergicznymi ryzyko wystąpienia tych zaburzeń zwiększa się. Innym kolejnym objawem niepożądanym, choć zdarzającym się rzadziej, są zaburzenia mózdzkowe - dyzartria i niezborność. Dyskinezy są bardzo rzadko obserwowane. Ośrodkowym objawom ubocznym można przeciwdziałać podając fizostygmine, inhibitor cholinesterazy, który przekracza barierę krew-mózg, jednak toksyczność tego środka uniemożliwia rutynowe stosowanie go w praktyce klinicznej.

Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych należy ostrożnie i właściwie kwalifikować chorych do leczenia tymi lekami. Oprócz przeciwwskazań wymienionych powyżej, nie należy stosować leków antycholinergicznym u chorych starszych (powyżej 65-70 r.ż.), ze znacznymi objawami miażdżycy naczyń mózgowych, z zespołem psychoorganicznym, z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie. Zwiększanie dawki leku winno odbywać się powoli i ostrożnie, również zmniejszanie dawki i odstawianie leku winno być stopniowe, gdyż gwałtowne zaprzestanie podawania leków antycholinergicznym może nasilić objawy parkinsonowskie (bradykinezję), nawet jeśli chory równolegle otrzymuje preparaty Levodopy.

AMANTADYNA

Jest lekiem stosowanym w leczeniu parkinsonizmu od roku 1969, kiedy to Schwab i wsp. dość przypadkowo zauważyli antyparkinsonowskie działanie amantadyny, stosowanej wówczas jako lek przeciwwirusowy. Dokładny mechanizm działania przeciwparkinsonowskiego nie jest ciągle dokładnie poznany, wiadomo jedynie, że działa wielotorowo. Presynaptycznie - wzmacnia syntezę i uwalnianie dopaminy oraz hamuje ponowne wchłanianie dopaminy (re-uptake); postsynaptycznie - ma słabe działanie agonistyczne na receptory dopaminergiczne. Wspomina się również o jej słabym działaniu antycholinergicznym. Ogólnie jest uważana za lek dopaminergiczny II rzutu. Również objawy niepożądane występujące podczas leczenia amantadyną są niezbyt częste i przeważnie miernie nasilone. Spotyka się dość często, po kilkumiesięcznym okresie stosowania amantadyny, zmiany skórne o typie siności groniastej (*livedo racemosa s. reticularis*) występujące na kończynach dolnych i kończynach. Obserwuje się również obrzęki kończyn dolnych. Zmiany te mogą być spowodowane wpływem katecholamin na ściany naczyń krwionośnych. Zmiany skórne - *livedo reticularis* - utrzymują się niekiedy dość długo, nawet po odstawieniu leku. Czasem obserwuje się podczas leczenia amantadyną podobne obwodowe objawy, jak podczas kuracji antycholinergicznymi - suchość w ustach, zaburzenia widzenia. Niepożądane objawy ośrodkowe najczęściej występują u chorych z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie lub przy zbyt wysokim dawkowaniu (500-800 mg/dz.). Mogą wystąpić drgawki, zaburzenia świadomości, stany majaczeniowe, omamy wzrokowe. Nieco częściej obserwuje się niepokój, bezsenność. Mogą też wystąpić objawy gastryczne - nudności, brak łaknienia, zaparcia. Rzadko zdarza się podciśnienie ortostatyczne czy nawet niewydolność krążenia. Objawy te, jak powiedziano, w większości przypadków są miernie nasilone, przeważnie nie wymagają dodatkowego leczenia, a rzadko zmuszają do

przerwania terapii amantadyną. Niestety, często po kilku czy kilkunastu miesiącach stosowania amantadyny zmniejsza się kliniczna skuteczność tego leku.

LEVODOPA

Stosowana jest w leczeniu parkinsonizmu od 25 lat. Od ok. 20 lat stosowana jest łącznie z inhibitorami dekarboksylazy (preparaty: Sine-met, Nakom, Madopar). Od samego początku stosowania Levodopy u chorych obserwowano rozliczne objawy niepożądane, zarówno obwodowe jak i ośrodkowe. Obecnie, po 25 latach stosowania Levodopy wiemy, że:

1. lek ten nie powstrzymuje naturalnego postępu choroby
2. skuteczność leczenia Levodopą jest największa w 2-5 pierwszych latach kuracji, potem stopniowo się zmniejsza
3. stopniowo, w trakcie trwania wieloletnich kuracji, u coraz większej liczby chorych pojawiają się ośrodkowe objawy niepożądane. Są to:
 - a/ ruchy mimowolne (dyskinezy)
 - b/ zmiany sprawności ruchowej w ciągu doby (fluktuacje ruchowe, zespół przelączania - on-off)
 - c/ zaburzenia psychiczne.

Wskutek tych wszystkich czynników stan chorych z parkinsonizmem po 8-10-12 latach choroby i leczenia znacznie się pogarsza, a niesprawność ruchowa dominuje przez większą część doby.

Powstało wiele teorii, hipotez i przypuszczeń dotyczących patomechanizmów leżących u podstaw wyczerpywania się działania Levodopy i powstawania późnych objawów niepożądanych. Najważniejsze z nich to:

1. stała progresja procesu patologicznego, etiopatogenetycznie związanego z parkinsonizmem i wskutek tego dalej postępujący zanik neuronów istoty czarnej i związane z tym presynaptyczne wyczerpanie enzymatyczne (zmniejszona aktywność hydroksylazy tyrozyny i dekarboksylazy L-dopy w presynaptycznych zakończeniach neuronów nigrostriatalnych)

2. różnego rodzaju dysfunkcje i dysregulacje receptorów, głównie postsynaptycznych dopaminergicznych receptorów prążkowania (np. nadwrażliwość receptorowa)
3. działanie dużych dawek egzogennej L-dopy na inne układy neuroprzebieżnikowe, układy enzymatyczne i inne drogi dopaminergiczne może wywoływać zaburzenia czynności tych układów.

Obwodowe objawy niepożądane, obecnie, przy łącznym stosowaniu Levodopy razem z inhibitorem dekarboksylazy spotyka się stosunkowo rzadko. Najczęściej są to objawy gastryczne: nudności, wymioty, brak łaknienia. Dużym problemem są niekiedy zaparcia, które mogą być częściowo wynikiem działania Levodopy, ale również wtórnym objawem wynikającym z bradykinezy parkinsonowskiej, zwłaszcza u starszych pacjentów. Czasem przy łącznym stosowaniu Levodopy i leków antycholinergicznych, większość "winy" ponoszą te ostatnie. Objawy niepożądane z zakresu układu krążenia to podciśnienie ortostatyczne i napaadowe zaburzenia rytmu serca (dysrytmie). Rzadko spotyka się uczuleniowe odczyny skórne.

Niewyjaśniony jest stosunek Levodopy do czerniaków. Wiemy, że melanina skórna powstaje m. in. z Dopy, która pod wpływem tyrozynazy przechodzi w dopaquinony. Levodopa stosowana w terapii parkinsonizmu może, teoretycznie, być zużyta do produkcji melaniny. Opisano kilka przypadków wystąpienia czerniaków u parkinsoników leczonych Levodopą. Ponieważ problem ten nie został całkowicie wyjaśniony, Levodopa nie powinna być stosowana u chorych, u których stwierdzono czerniak.

Po kilku latach stosowania Levodopy u części chorych z ZP pojawiają się stopniowo objawy niepożądane, określane niekiedy jako tzw. zespół objawów niepożądanych podczas długotrwałego leczenia Levodopą. Należy tu jeszcze raz podkreślić, że egzogenna podaż levodopy jest tylko jednym z czynników przyczyniających się do wystąpienia tych objawów, i to czynnikiem, którego rola nie została

dokładnie poznana. Objawy te to: ruchy mimowolne (dyskinezy) i fluktuacje ruchowe czyli dobową zmienność sprawności ruchowej chorego. Czynnikiem ryzyka są: młody wiek zachorowania i długotrwałe stosowanie wysokich dziennych dawek Levodopy.

Dyskinezy w fazie początkowej ograniczone są do mięśni twarzy (dyskinezy oralno-gardłowo-żuchwowo-językowo-wargowe w różnych kombinacjach). W późniejszych stadiach choroby stopniowo mogą się nasilać, zaczynają występować w mięśniach tułowia, kończyn, dając w efekcie niekiedy nasilony zespół uogólnionych ruchów choreatyczno-atetotyczno-dystonicznych.

Dyskinezy mogą występować na szczycie działania dawki leku (*peak-dose dyskinesia*), a więc są wynikiem zbyt wysokich stężeń leku w surowicy. Właściwym postępowaniem w takiej sytuacji może być niewielkie obniżenie dawki leku, zastosowanie nieco niższych dawek, ale częściej podawanych, lub też zastosowanie preparatów o przedłużonym działaniu. Inny rodzaj dyskinez to pojawianie się ruchów mimowolnych w trakcie podnoszenia się i opadania poziomu L-dopy w surowicy krwi (tzw. *diphasic dyskinesias*). Przyczyna tego zjawiska nie jest dokładnie poznana, może odgrywać tu rolę wrażliwość różnych podtypów receptorów dopaminergicznych. Leczenie dwufazowej dyskinezy jest trudne; poprawę może tu niekiedy przynieść dołączenie pergolidu (agonista dopaminy) lub również zastosowanie preparatów Levodopy o przedłużonym działaniu. Innym rodzajem ruchów mimowolnych jest dystonia, występująca podczas spadku poziomu L-dopy w surowicy, np. w fazie "off". Znany jest objaw dystonicznego ustawienia stopy zwykle rano, przed I dawką leku. Jest to tzw. "*early morning dystonia*". Przyczyny tego objawu nie są wyjaśnione. Zapobieganie i leczenie polega głównie na niedopuszczaniu do zbyt niskich poziomów leku w surowicy.

Zmienność nasilenia objawów neurologicznych, a zwłaszcza wahania dobowe sprawności ruchowej zawsze były jedną z charakterystycznych cech choroby Parkinsona - wystarczy

przypomnieć znane od dawna zjawiska kinezji i akinezji paradoksalnej, które obserwowano u nieleczonych chorych. Obecnie jednak, kiedy to długotrwałe podawanie Levodopy stało się podstawową metodą leczniczą, dobowe zmiany i fluktuacje sprawności ruchowej chorych są jednym z najbardziej kłopotliwych i uciążliwych późnych objawów niepożądanych, zmniejszających w znacznym stopniu efektywność leczenia. Ocenia się, że zaburzenia te występują u ok. 50-70% chorych leczonych ponad 2-3 lata, choć niekiedy mogą się pojawić już po kilku miesiącach trwania kuracji. Częstość i nasilenie z reguły wzrasta wraz z czasem trwania kuracji.

A oto najczęstsze rodzaje tych zaburzeń:

1. akinezja poranna (*early-morning akinesia*)
2. objawy wyczerpywania się działania leku (*wearing-off effects, end-of-dose deterioration*)
3. akinezja paradoksalna (*freezing episodes*)
4. objaw przełączania ("*on-off*")

Ad. 1. Akinezja poranna jest stanem zmniejszonej sprawności ruchowej, większej bradykinezji, uczuciem większej sztywności mięśniowej, jakie występuje po przebudzeniu, a przed zażyciem I dawki Levodopy. Wynika głównie ze spadku poziomu leku w surowicy krwi wskutek wielogodzinnej przerwy nocnej, ponieważ okres półtrwania L-dopy wynosi ok. 3-4 godzin. Powracają więc typowe objawy parkinsonowskie.

Ad. 2. W pierwszych latach terapii Levodopą, przy prawidłowo ustawionym leczeniu, chory jest niemal całkowicie sprawny przez cały dzień. W miarę upływu czasu, po kilku latach leczenia, chory zauważa, że dobroczynny wpływ każdej kolejnej dawki leku skraca się i zamiast 4-6 godzin, wynosi 3, 2 a nawet 1 godz., natomiast wydłużają się okresy mniejszej sprawności. Przyczyny tych stanów są niejasne. Częściowo wynika to ze stopniowego spadku poziomu L-dopy w surowicy krwi poniżej poziomu terapeutycznego oraz ze stopniowo postępującej w czasie trwania choroby zmniejszonej sprawności do magazynowania i wydalania dopaminy w zakończeniach

presynaptycznych. Niejasne jest dlaczego zjawisko "wearing - off" łatwiej występuje u młodszych chorych stosujących wysokie dawki Levodopy.

Inną, możliwą przyczyną szybszego występowania stanów "off" jest brak absorpcji kolejnej dawki Levodopy po posiłku, zwłaszcza obfitym i bogatym w białko.

Ad. 3. Akinezja paradoksalna ("*freezing episodes*") są to stany nagłego zniecieruchomienia, przerwania ruchu, niemożność kontynuowania wykonywanej czynności, najczęściej chodu. Zdarza się to podczas chodzenia, przekraczania ulicy, progę, ale również podczas mówienia, pisania, czy innych czynności manualnych. Epizody te z reguły trwają krótko - kilkadziesiąt sekund do kilka minut. Wielu chorych przed rozpoczęciem leczenia Levodopą nigdy nie miało takich objawów, zaczynają one występować dopiero po kilku latach leczenia i są zwiastunami bardziej nasilonych objawów "on-off". Przyczyny tych stanów są niejasne. Interesujące jest, iż podczas takich chwil zniecieruchomienia, czyli maksymalnej akinezji, napięcie mięśniowe nie jest wzmożone, a nawet może wystąpić hipotonia. Spostrzeżenie to potwierdza istnienie różnych patomechanizmów odpowiedzialnych za sztywność pozapiramidową i hipokinezę.

Ad. 4. W miarę trwania kuracji zmiany sprawności ruchowej różnego typu występują coraz częściej, coraz szybciej, stają się niekiedy trudne do przewidzenia. Szybkość tych zmian od prawie pełnej ruchomości (choć często połączonej z dyskinezami) do prawie całkowitej akinezji dała podłoże do nazwania tego zjawiska zespołem przełączania ("on-off") lub do porównania z yo-yo. Jest to najbardziej zaawansowany stan zaburzeń dobowej sprawności ruchowej w przebiegu długotrwałych kuracji Levodopą. Nierzadko chory, po kilkunastu latach trwania choroby i leczenia, może się poruszać względnie sprawnie tylko podczas 20-30% swojego dziennego czasu.

U niektórych chorych obserwuje się również inne, rzadziej spotykane rodzaje zaburzeń sprawności ruchowej dobowej (np. rzadkie

"off", opóźnienie "on" i inne). Wydaje się jednak, że są one tylko odmianami wymienionych powyżej rodzajów fluktuacji.

Kolejnym poważnym powikłaniem, które zdarza się na szczęście rzadko, jest złośliwa hyperpyrexia. Stan ten obserwuje się niekiedy u chorych leczonych długotrwale neuroleptykami (określany jest wówczas jako złośliwy zespół neuroleptyczny - "*neuroleptic malignant syndrome*"), u których nagle występuje b. wysoka temperatura ciała, sztywność mięśni, zaburzenia stanu świadomości, zlewne poty. Zespół ten spowodowany jest prawdopodobnie zablokowaniem receptorów dopaminergicznych, być może w podwzgórze. Podobny zespół może wystąpić u chorych z wieloletnim parkinsonizmem, leczonych długotrwale Levodopą, u których to chorych nagle odstawiono lek. Narasta wówczas b. szybko sztywność mięśniowa, akinezja, pojawia się hyperpyrexia oporna na leki przeciwgorączkowe, pobudzenie, splątanie, potem śpiączka. Hipotetyczna przyczyna to nagłe pozbawienie zmienionych już postsynaptycznych dopaminergicznych receptorów stałego dopływu egzogennej L-dopy. Rozwija się wówczas szybko zespół złośliwej hyperpyrexii i nierzadko chory umiera. Postępowanie w takich przypadkach to szybka hospitalizacja, ponowne podawanie Levodopy, leczenie ogólne (nawadnianie, leczenia zapalenia płuc itp.).

Zaburzenia psychiczne pochodzenia ośrodkowego to zaburzenia świadomości, podniecenie, pobudzenia, stany majaczeniowe, omamy (najczęściej wzrokowe), stany depresyjne i subdepresyjne.

Objawy te wynikają głównie z działania Levodopy na dopaminergiczne receptory poza prążkowiec (np. w strukturach limbicznych i korowych) oraz z niepożądanego działania L-dopy i jej metabolitów na inne układy neuroprzebieżnikowe w oun. Postępowanie przy wystąpieniu zaburzeń psychicznych polega głównie na umiejętnym zmniejszeniu dawki Levodopy i w razie potrzeby zastosowaniu niewielkich dawek neuroleptyków (klozapina, promazyne, perazyne). Oczywiście, zmniejszy to

efekt przeciwparkinsonowski Levodopy i może nasilać objawy pozapiramidowe. W razie wystąpienia stanów depresyjnych (co zdarza się u chorych z parkinsonizmem dość często) można stosować leki antydepresyjne trójpierścieniowe lub selegilinę.

AGONIŚCI DOPAMINY

Objawy niepożądane podczas leczenia agonistami dopaminy są w zasadzie podobne do objawów spotykanych podczas leczenia amantadyną, czy Levodopą. Część z nich może wystąpić już na początku kuracji (podciśnienie i omdlenia ortostatyczne, objawy gastryczne - nudności, wymioty, zaparcia), część rozwija się później, w trakcie kuracji (dyskinezy, zaburzenia psychotyczne).

Dość często, po pewnym czasie podawania, pojawiają się obrzęki kończyn dolnych w okolicach kostek. Rzadko obserwuje się powikłania płucne w postaci zgrubienia opłucnej, czy zwłóknienie pozaotrzewnowe. Głównym sposobem uniknięcia objawów niepożądanych jest

bardzo powolne zwiększanie dawki leku, np. w przypadku bromokryptyny o 2,5 mg (1 tabl.) tygodniowo. Powoduje to iż dawkę skuteczną osiąga się w ciągu 1-2 mies.

PODSUMOWANIE

Ogólnie należy powiedzieć, że podczas leczenia chorych z parkinsonizmem obowiązuje daleko idąca indywidualizacja terapii, zarówno co do rodzaju terapii (mono- czy politerapia), rodzaju leku (w zależności od postaci choroby, zaawansowania choroby, istniejących obciążeń internistycznych, psychiatrycznych czy innych), dawki leku - z reguły wolne lub b. wolne zwiększanie i zmniejszanie dawki. Należy również we wstępnych stadiach 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 i efekty leczenia choroby Parkinsona.

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