

Choroba Parkinsona — jak właściwie rozpoznawać, skutecznie i bezpiecznie leczyć?

Parkinson's disease — how to properly diagnose and effectively and safely treat?

STRESZCZENIE

Choroba Parkinsona jest jedną z najczęstszych chorób neurodegeneracyjnych. Podstawą rozpoznania pozostaje ocena kliniczna chorego, a do kardynalnych objawów zalicza się spowolnienie ruchowe, drżenie spoczynkowe, sztywność mięśniową oraz zaburzenia funkcji postawnych. Jest to schorzenie, którego leczenie objawowe jest niezwykle skuteczne i trwa wiele lat, a główne leki (lewodopa, agoniści dopaminy) mają za zadanie wyrównanie deficytu dopaminergicznego. Z biegiem czasu staje się ono jednak coraz trudniejsze z uwagi na nasilanie się zaburzeń ruchowych, ryzyko upadków oraz dołączające się objawy pozaruchowe, takie jak zaburzenia funkcji poznawczych, nastroju, snu, psychotyczne oraz dysautonomia. Wiele z tych zaburzeń także poddaje się skutecznemu leczeniu objawowemu. Szczególnie istotna wydaje się wiedza na temat możliwych przyczyn szybkiego pogorszenia stanu chorego (infekcja, odwodnienie, dyselektrolicemia, krwiak podtwardówkowy jako wynik niestabilności postawy i upadków lub stosowanie niedozwolonych leków, blokujących receptory dopaminowe, jak np. metoklopramid czy neuroleptyki). Upadki mogą powodować złamania kości udowej, a ich przyczyną mogą być stosowane leki dopaminergiczne łącznie z innymi lekami o działaniu hipotensyjnym, wywołujące hipotonię ortostatyczną lub stosowane w celach poprawy snu (długodziałające benzodiazepiny).

Zrozumienie istoty tej choroby, jej objawów oraz zasad terapii pozwala na skuteczniejsze i bezpieczniejsze leczenie.

Forum Medycyny Rodzinnej 2014, tom 8, nr 6, 281–291

słowa kluczowe: choroba Parkinsona, parkinsonizm, lewodopa, agoniści dopaminy

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative disorders. Clinical symptoms like bradykinesia, rest tremor, muscle rigidity and postural imbalance are still the gold standard of diagnosis. PD, however only symptomatic treatment of dopaminergic

Jarosław Stawek

Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-
-Psychiatrycznego, Gdański Uniwersytet
Medyczny
Oddział Neurologii, Szpital św. Wojciecha,
Podmiot Leczniczy „Copernicus” sp. z o.o.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jarosław Stawek
Oddział Neurologii, Szpital św. Wojciecha
Al. Jana Pawła II 50, 80–462 Gdańsk
tel./faks: (058) 340–92–90
e-mail: jaroslawek@gumed.edu.pl

deficit (levodopa, dopamine agonists) is available, may be effective for many years. After a few years it becomes more difficult due to progression of motor symptoms, risk of falls and non-motor symptoms like cognitive decline, depression, psychosis, sleep problems and dysautonomia. Many of these symptoms may also be effectively treated. General practitioners should be aware of possible causes for rapid deterioration of PD patients like infections, dehydration, subdural hematoma due to the gait instability and falls and not allowed medications like metoclopramide or neuroleptics. Falls may result in hip fractures and may be caused by the concomitant use of medications decreasing blood pressure like dopamine agonists and levodopa along with antihypertensive medications, which results in orthostatic hypotension or the use of long-acting benzodiazepines for sleep problems. Understanding of the disease symptoms and therapy may help to treat patients more effectively and safely.

Forum Medycyny Rodzinnej 2014, vol 8, no 6, 281–291

key words: Parkinson's disease, parkinsonism, levodopa, dopamine agonists

WSTĘP

Choroba Parkinsona (chP) jest przewlekłą, neurodegeneracyjną chorobą układu nerwowego. Charakterystyczną jej cechą jest utrata neuronów na skutek odkładania się w nich patologicznego białka α -synukleiny (należy do grupy tak zwanych synukleinopatii) z obecnością wtrętów śródcytoplazmatycznych, określanych nazwą ciała Lewy'ego. Są one patologicznym markerem choroby. Pierwotnie wiązano patogenezę objawów z wybiórczym uszkodzeniem istoty czarnej śródmózgowia, która zawiera komórki dopaminergiczne, dające projekcje do prądkowia. Obecnie jednak wiadomo, że choroba ta ma patologicznie znacznie większy zasięg i obejmuje wiele innych neuronów, łącznie z neuronami podkorowymi i korowymi. Nie jest to także schorzenie jednego, dopaminergicznego układu neuroprzekaznikowego, a proces patologiczny prowadzi także do innych deficytów: serotoninergicznych (depresja), cholinergicznych (zaburzenia poznawcze) [7].

Według współczesnych koncepcji patogenetycznych uważa się, że choroba rozpoczyna się nawet poza ośrodkowym układem nerwowym. Na bardzo wczesnych etapach znajduje się ciało Lewy'ego w komórkach splotów

trzewnego układu nerwowego (Meissnera i Auerbacha) oraz w opuszkach węchowych. Według tej koncepcji nieznanym dotąd czynnikiem patogennym, u osoby podatnej genetycznie dostaje się do ustroju drogą pokarmową i/lub wziewną, szerząc się w sposób wstępujący wzdłuż nerwów błędnych (z trzewnego układu nerwowego) do pnia mózgu, obejmując w sposób „kaskadowy” kolejne neurony i dochodząc w końcu do śródmózgowia, co daje początek objawom ruchowym i zwykle powoduje ostateczne rozpoznanie choroby Parkinsona [3].

W tę koncepcję bardzo dobrze wpisują się obserwacje kliniczne dotyczące bardzo wczesnych, tak zwanych przedruchowych objawów chorobowych, jak zaparcia (sploty trzewne), depresja (jądra szwu i miejsca sinawego w pniu mózgu), zaburzenia snu w fazie REM (zespół RBD, *REM-sleep behaviour disorder* — niepokój ruchowy, krzyki, agresja w czasie snu) oraz zaburzenia węchowe. Objawy te mogą na kilka lat wyprzedzać pojawienie się zespołu ruchowego, świadcząc o powoli rozwijającym się procesie neurodegeneracyjnym [6]. Podobnie jak w innych neurodegeneracjach, na przykład chorobie Alzheimera, ta faza może trwać nawet kilkanaście lat, choć

w chP szacuje się, że trwa od 4,5 do 10 lat. Od początku zaburzeń ruchowych choroba może trwać kilkanaście lat, ale według długofalowych badań obserwacyjnych 20 lat przeżywa około 25% chorych. Choroba występuje w populacji ogólnej z częstością 0,15–0,3%, nieco częściej dotyka mężczyzn, ma charakter stopniowo postępujący [6, 7]. Od 1998 r. (odkrycie pierwszej mutacji dla genu alfa-synukleiny) wiemy, że choroba u około 10% przypadków ma podłoże genetyczne. Testy genetyczne dla najczęstszych mutacji (określanych skrótami LRRK2 czy PARK2) są dostępne komercyjnie w Polsce [7].

Choroba charakteryzuje się zespołem zaburzeń ruchowych, ale w ostatnim czasie zwraca się uwagę również na szerokie spektrum zaburzeń pozaruchowych. Te ostatnie, szczególnie w okresie późnym znacznie komplikują proces leczenia.

Choroba Parkinsona jest częścią szerszego spektrum schorzeń, które mieszczą się pod wspólnym „parasolem”, określanym mianem parkinsonizmu. Schorzenia te mają w swoim obrazie klinicznym osiowe objawy ruchowe chP, ale często mają bogatszą symptomatologię oraz inne przyczyny. Dla rozróżnienia używa się niekiedy określenia idiopatyczna chP, co oznacza schorzenie bez znanej etiologii. W tabeli 1 przedstawiono najczęstsze schorzenia wchodzące w spektrum parkinsonizmu.

ROZPOZNAWANIE

Rozpoznanie choroby ma charakter kliniczny i opiera się na powszechnie dziś uznawanych kryteriach, które powstały na bazie korelacji kliniczno-patologicznych w brytyjskim banku mózgow chP. Kryteria te obejmują objawy osiowe choroby, kryteria wykluczające i objawy dodatkowe [5, 6]. W sposób uproszczony, zawierający najważniejsze kluczowe objawy przedstawiono je w tabeli 2.

Wartość predykcyjna przedstawionych kryteriów jest wysoka, ale pod warunkiem, że stosują je specjaliści zajmujący się zaburzeniami ruchowymi (98%), jednak w jednym

Tabela 1

Najważniejsze przyczyny parkinsonizmu — różnicowanie z chorobą Parkinsona

1. Idiopatyczna choroba Parkinsona

2. Inne choroby zwyrodnieniowe układu nerwowego z obrazem zespołu parkinsonowskiego:

- postępujące porażenie ponadjądrowe (PSP): wczesne upadki, porażenie spojżenia do góry, cechy zespołu czołowego
- zanik wieloukładowy (MSA): wczesna dysautonomia (zaburzenia w utrzymaniu moczu, ortostatyczne spadki ciśnienia), cechy uszkodzenia mózdzku, jak ataksja, niezborność, chód na szerokiej podstawie
- zwyrodnienie korowo-podstawne (CBD): wybitnie jednostronny początek z cechami apraksji kończyny górnej, chodu, dystonicznym ustawieniem kończyny górnej, miokloniami, zespołem „obcej ręki”
- otępienie z ciałami Lewy’ego (DLB): wczesne objawy otępienia — wcześniej niż zespół parkinsonowski lub w tym samym roku, omamy wzrokowe, nadwrażliwość na neuroleptyki

3. Zwyrodnienia metaboliczne i dziedziczne, między innymi:

- choroba Wilsona (młodszy chorzy, zwykle < 50. rż., niski poziom miedzi i ceruloplazminy w surowicy, pierścień Kayser-Fleischera w badaniu okulistycznym)
- otępienie czołowo-skroniowe z parkinsonizmem, związane z chromosomem 17 (FTDP-17): dominują zaburzenia zachowania i zespół otępienny
- młodzieńcza postać choroby Huntingtona (tak zwany wariant Westphala); u dzieci typowo charakteryzuje się sztywnością i bradykinezją, bez ruchów pływawiczych
- neurodegeneracja z gromadzeniem żelaza (NBIA; dawniej choroba Hallervordena-Spatza); często u dzieci i młodzieży, młodych dorosłych, charakterystyczne zmiany w badaniu MRI — w jądrach podkorowych odkładanie się żelaza

4. Parkinsonizm objawowy, między innymi:

- infekcyjny
- polekowy (neuroleptyki, metoklopramid, tietylperazyna, rezerpina, tetrabenazyna, kwas walproinowy, lit, antagoniści wapnia: cynaryzyna, flunaryzyna)
- toksyczny (Mn, CO, metanol, etanol, CS₂, MPTP)
- pourazowy (na przykład encefalopatia bokserska)
- naczyniowy (parkinsonizm poudarowy, choroba Binswagera), tak zwany parkinsonizm dolnej połowy ciała, dominują zaburzenia chodu, prawidłowa górna część ciała — zachowane balansowanie kończynami górnymi podczas chodzenia
- w przebiegu wodogłowia normotensyjnego (zespół Hakima): klasyczna triada objawów, jak zaburzenia chodu — na szerszej podstawie, zaburzenia pamięci i nietrzymanie moczu
- encefalopatia wątrobowa
- zaburzenia endokrynologiczne (choroby tarczycy i przytarczyc)

PSP — *progressive supranuclear palsy*; MSA — *multiple system atrophy*; CBD — *corticobasal degeneration*; DLB — *dementia with Lewy bodies*; FTDP-17 — *frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17*; NBIA — *neurodegeneration with brain iron accumulation*

z badań przeprowadzonych na populacji lekarzy rodzinnych w Walii częstość prawidłowych rozpoznań sięgała jedynie 53%. Do najważniejszych błędnych rozpoznań należały: drżenie samoistne, parkinsonizm naczyniowy oraz choroba Alzheimera [9].

Parkinsonizm naczyniowy jest nadużywany rozpoznaniem u osób, które mają w badaniach neuroobrazowych cechy leu-

Tabela 2

Rozpoznawanie choroby Parkinsona

Objawy główne (osiowe):

- spowolnienie ruchowe (bradykinezja) plus co najmniej jeden z poniższych:
- drżenie spoczynkowe
- sztywność mięśniowa
- zaburzenia postawy (niewywołane zaburzeniami wzrokowymi, przedsionkowymi, mózdkowymi, proprioceptywnymi)

Objawy wykluczające:

- nawracające udary mózgu
- częste poważne urazy głowy
- jednoznacznie potwierdzone zapalenie mózgu
- leczenie neuroleptykami
- wodogłowie normotensyjne
- guz mózgu
- wczesne pojawienie się otępienia
- zaburzenia gąłkoruchowe
- zaburzenia mózdkowe
- objaw Babińskiego

Objawy dodatkowe (wspomagające rozpoznanie):

- jednostronny początek
- spoczynkowy charakter drżenia
- dobra odpowiedź na leki dopaminergiczne (lewodopa)
- utrzymywanie się dobrej odpowiedzi co najmniej przez 5 lat
- dyskinezy po lewodopie

koarajozy (TK) lub zmiany hiperintensywne w istocie białej mózgu (MRI). W rzeczywistości jest to rzadki wariant parkinsonizmu, stanowiący około 3% wszystkich przypadków. Charakterystyczne dla niego cechy to zaburzenia chodu (parkinsonizm dolnej połowy ciała), bez objawów w kończynach górnych oraz całkowity brak poprawy po specyficznych dla chP lekach, jak lewodopa. Brak lub słaba poprawa po lewodopie to charakterystyczna cecha niemal wszystkich atypowych zespołów parkinsonowskich (tab. 1). Rozpoznanie choroby Alzheimera wydaje się w kontekście wyników z powyższego badania całkowicie niezrozumiałe, bo objawy „parkinsonowskie” pojawiają się dopiero w późnej fazie choroby i nie u wszystkich chorych (tylko u 30%). Na-

Tabela 3

Charakterystyczne objawy choroby Parkinsona, widoczne „na pierwszy rzut oka”

- Hipomimiczna, pozbawiona emocji twarz
- Pochylona sylwetka
- Chód drobnymi krokami, „szurający”
- Drżenie spoczynkowe, jednostronne
- Brak balansowania jedną kończyną górną podczas chodzenia
- Ściszona, monotonna mowa

tomiast błędne rozpoznanie drżenia samoistnego jest rzeczywiście problemem także dla lekarzy neurologów (patrz niżej).

Chorobę Parkinsona można podejrzewać już od pierwszego „rzutu oka” na chorego wchodzącego do gabinetu: maskowata, pozbawiona emocji twarz, widoczne drżenie (zwykle jednostronne), pochylona do przodu sylwetka, chód drobnymi krokami, brak balansowania jedną kończyną górną podczas chodzenia, powolność ruchów (tab. 3) [6].

Najważniejszym objawem chP jest **spowolnienie ruchowe** (bradykinezja). Może się ono przejawiać we wczesnym okresie spowolnieniem w chodzeniu („zostaje z tyłu”), ubieraniu (w opinii rodziny: „stał się ślamazarny w ruchach”, „ostatni wychodzi z domu na spacer”, „wolno się ubiera”). Ale za bradykinezję uważa się także spowolnienie ruchów obejmujące tylko rękę. Przejawia się to niezgrabnością ruchów, pogorszeniem pisma (charakterystyczna mikrografia, w początkowej fazie choroby raczej zmniejszanie się liter w miarę pisania), trudnością w zapinaniu guzików, wykonywaniu precyzyjnych czynności (na przykład wkręcania śrubek). Badanie bradykinezji rozpoczyna się w momencie wejścia pacjenta do gabinetu, kiedy obserwujemy wolny chód, wolne rozbieranie się. Badanie bradykinezji w gabinecie można wykonać bardzo prosto przez próby: zamykania /otwierania ręki, dotykania palców wskazującego i kciuka do siebie (tak zwany *tapping*); oraz ruchów naprzemiennych ręki: nawracanie/odwracanie. Należy polecić choremu wykonywanie ruchów

Tabela 4

Drżenie samoistne a drżenie parkinsonowskie — najważniejsze różnice

Charakterystyczne elementy różnicowania	Drżenie samoistne	Drżenie parkinsonowskie
Topografia	Kończyny górne, głowa, głos (niemal zawsze symetryczne, niekiedy predylekcja do jednej strony)	Kończyna górna, kończyna dolna, prawie nigdy głowa, zawsze asymetryczne, jednostronne
Charakter drżenia	Posturalny (podczas wyciągania rąk), kinetyczny (podczas wykonywania czynności, na przykład pisanie, jedzenia łyżką etc.)	Spoczynkowy (w początkowym stadium znika podczas czynności, na przykład pisanie)
Wiek wystąpienia bądź czas utrzymania się przed wizytą u lekarza	Wczesny (pierwsze objawy wiele lat wcześniej, obecnie nasilenie)	Zwykle krótki (miesiące)
Rodzinnność	Co najmniej 50% ma dodatni wywiad rodzinny	Bardzo rzadko, rodzinne, genetycznie uwarunkowane postacie to < 10% chorych
Reakcja na alkohol	Krótkotrwała poprawa	Brak poprawy
Poprawa po lekach przeciwparkinsonowskich	Całkowity brak	Poprawa (ale u 30% drżenie może się poprawić po zastosowaniu lewodopy)

raz jedną, raz drugą ręką, stosując kilkanaście prób z poleceniem przyspieszenia. Bradykineza to opóźnienie rozpoczęcia czynności, spowalnianie się lub niemożność przyspieszenia w miarę wykonywania polecenia oraz spadek amplitudy (na przykład podczas tappingu wrążenie jakby „sklejania się” palców).

Oprócz bradykinezji, objawu osiowego, bez którego nie można rozpoznać chP do ustalenia rozpoznania konieczne są jeszcze co najmniej dwa z wymienionych objawów: drżenie spoczynkowe, sztywność mięśniowa, niestabilność postawy niezwiązana z zaburzeniami wzrokowymi, mózdkowymi czy przedsiolkowymi.

Oznacza to, że chory może nie mieć tak charakterystycznego i powszechnie kojarzonego z chP objawu, jakim jest **drżenie**. W rzeczywistości aż u 30% chorych nie rozwija się drżenie w przebiegu choroby. Drżenie w chP ma częstotliwość 4–6 Hz, ale tak naprawdę jego najbardziej charakterystyczną cechą jest spoczynkowy charakter. Oznacza to, że występuje wtedy, kiedy chory nie wykonuje ręką żadnych ruchów czynnych (najbardziej widoczne, kiedy chory stoi z opuszczonymi kończynami górnymi lub gdy leżą na udach w pozycji pośredniej między nawróceniem i odwróceniem). W początkowym stadium choroby drżenie znika podczas wykonywania czynności celowych. Drżenie jest najczęściej

przyczyną pomyłek diagnostycznych, a źródłem tych pomyłek jest schorzenie znacznie częstsze od chP — drżenie samoistne [1, 5–7]. Różnice między drżeniem w obu schorzeniach przedstawiono w tabeli 4.

Kolejnym osiowym objawem chP jest **sztywność mięśniowa**. Może ona być tak nasiloną, że chory skarży się na ból na przykład okolicy stawu barkowego. W czasie badania (badamy pełen zakres ruchu w stawie łokciowym, nadgarstkowym, kolanowym — w pozycji siedzącej) odczuwamy opór przez cały zakres ruchu (tak zwana rura ołowiana), niekiedy z przeskakowaniem (tak zwane koło zębate). Zawsze porównujemy napięcie mięśniowe ze stroną przeciwną, prosząc chorego o niepomaganie nam podczas ruchu, który powinien być bierny.

Ostatni kardynalny objaw chP to **niestabilność postawy**. We wczesnym okresie jest ona trudna niekiedy do zauważenia, potem staje się wyraźna. Chory ma trudności ze staniem na jednej nodze, skłonność do chwiania się, niekiedy także upadków. W gabinecie badamy ją poprzez test pociągania — stajemy za chorym i pociągamy lekko, ale niespodziewanie (wcześniej należy choremu objaśnić zasadę testu i polecić, aby nie dał się przewrócić) do tyłu, obserwujemy, czy robi więcej niż 1–2 kroki wstecz, czy pada na nas i musimy go podtrzymać (lepiej mieć za sobą ścianę).

Charakterystyczną cechą choroby jest także **asymetria objawów**. Oczywiście z czasem dochodzi do zajęcia drugiej strony, ale prawie z reguły różnica utrzymuje się do późnych stadiów choroby. Początkowo choroba jest jednostronna, co może być źródłem pomyłek i uciążliwego poszukiwania guza czy niezasadnionego rozpoznania udaru mózgu.

Wśród objawów wspomagających rozpoznanie znajduje się także **dobra odpowiedź na lewodopę**. Lek ten do dzisiaj stanowi „złoty standard” w leczeniu i objawy powinny się poprawić u chorego po jego zastosowaniu. Niekiedy ta poprawa nie przychodzi z dnia na dzień, ale w perspektywie kilku tygodni czy miesięcy zmniejsza się bradykinezyja, drżenie i sztywność, poprawia się chód i sylwetka ciała. U 30% chorych drżenie nie poprawia się, ale chory stygmatyzowany tym objawem nie zauważa, że poprawiła mu się szybkość ruchów i ogólna sprawność [1, 5–7].

W rozpoznaniu istotną rolę odgrywa **neuroobrazowanie**. Jest ono zalecane zarówno przez europejskie, jak i krajowe grupy ekspertów (na przykład Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych). W zasadzie nie ma sensu wykonywanie badania TK głowy, o ile objawy nie narastają bardzo szybko (na przykład w ciągu ostatnich 2–3 tygodni) i podejrzewamy krwiaka przymózgowego czy guza mózgu. Jeśli mamy typowy obraz chorobowy o powolnej dynamice, badanie TK można pominąć, a wykonać jedynie badanie MRI, które może wnieść znacznie więcej do diagnostyki różnicowej. Najczęstszą reakcją chorego po otrzymaniu prawidłowego wyniku jest ulga, że nie jest to chP. Badanie obrazowe niestety nie służy jednak w tym wypadku do potwierdzenia rozpoznania chP, ale do wykluczenia innych jej przyczyn. Inne badania neuroobrazowe, które mogą wykazać typowe dla chP zmiany, to badanie USG przezczaszkowe (ujawnia w chP hiperechogeniczny sygnał w rzucie istoty czarnej śródmózgowia) oraz badania izotopowe z użyciem znaczników specyficznych dla układu dopaminergicznego

(nazwa handlowa DaTSCAN®) za pomocą techniki SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) lub z użyciem znakowanej fluorodopy badanie PET (*Positron Emission Tomography*). Oba te badania nie są jednak rutynowo wykonywane z uwagi na trudność badania i małą liczbę wykształconych w tym kierunku osób (USG) lub wysoką cenę (SPECT, PET) [1].

U osób poniżej 50. rż. zawsze wykonujemy badania w celu wykluczenia choroby Wilsona, której istotą jest genetycznie uwarunkowany defekt w gospodarce miedzią; odkłada się w nadmiarze w narządach (wątroba, mózg, przedni odcinek oka). W tym celu oznacza się poziom ceruloplazminy i miedzi związanej z białkami (oba parametry są poniżej normy). Wolna, niezwiązana miedź jest oczywiście w nadmiarze, odkładając się w mózgu i wątrobie. Większość chorych z objawami neurologicznymi tej choroby ma zmiany w przednim odcinku oka, najlepiej widoczne w lampie szczelinowej w postaci pierścienia Kayser-Fleischera [5, 6].

Choroba Parkinsona to nie tylko objawy ruchowe, ale bardzo szerokie spektrum **objawów pozaruchowych**, którym poświęca się dzisiaj bardzo wiele uwagi. W badaniach jakości życia chorych z chP najważniejsze wskaźniki gorszej jakości życia to właśnie objawy pozaruchowe, a w szczególności depresja [14]. Objawy pozaruchowe dominują głównie w fazie rozwiniętej choroby i są bardzo uciążliwe w leczeniu. W tym okresie balansujemy na dość wąskiej ścieżce, aby poprawiając jeden objaw nie pogorszyć drugiego (na przykład zwiększając dawkę lewodopy dla poprawy sprawności chorego, nie wywołać spadków ciśnienia czy zaburzeń psychotycznych). Objawy pozaruchowe chP przedstawiono w tabeli 5.

LECZENIE

■ Okres początkowy

Obecnie w leczeniu choroby Parkinsona dysponujemy wieloma sposobami, od farmakologicznych, przez rehabilitację, do zabiegów

Tabela 5

**Pozaruchowe objawy choroby
Parkinsona**

Neuropsychiatryczne:

- depresja (dotyczy około 20% chorych, pozostałe przypadki to depresja lekka lub dystymia)
- otępienie (dotyczy 20–30% chorych, ale w miarę rozwoju choroby ryzyko wzrasta)
- lęk
- apatia
- zaburzenia psychiatryczne (zwykle o charakterze omamów wzrokowych)
- zaburzenia zachowania
- (na przykład zespół zaburzeń kontroli impulsów, dysregulacji dopaminowej)

Autonomiczne:

- zaburzenia seksualne (zaburzenia erekcji)
- zaparcia
- zaburzenia w oddawaniu moczu (szczególnie w nocy — nokturia)
- hipotonia ortostatyczna (grozi upadkami)
- nadpotliwość (poty nocne)

Zaburzenia snu:

- trudności w zasypianiu i fragmentacja snu
- nadmierna senność w ciągu dnia
- zaburzenia snu w fazie REM (RBD, *REM-sleep behaviour disorder*)
- zespół niespokojnych nóg (RLS, *restless legs syndrome*)

Inne:

- ból
- diplopia
- hiposmia
- lojotokowe zapalenie skóry (naoliwiona twarz)
- nadmierne ślinienie

operacyjnych. Według współczesnych i najszerzej obecnie akceptowanych poglądów, leczenie należy rozpoczynać od pierwszych objawów choroby (a nie od momentu, kiedy stają się uciążliwe). Filozofia takiego postępowania opiera się na zasadzie przywrócenia fizjologicznego stanu funkcjonowania pętli podkorowo-korowych mózgowia, które jest naruszone przez niedobór dopaminy. W momencie rozpoznania choroby nie ma już co najmniej 50% populacji komórek dopaminergicznych. W okresie bezobjawowym choroby dochodzi do włączania się mechanizmów kompensacji tego niedoboru dopaminy i wczesne leczenie

ma tę kompensację przywrócić [7]. Leczenie zawsze powinno uwzględniać różne aspekty, z których najważniejszy jest wiek chorego i planowany czas leczenia. Początek leczenia jest stosunkowo łatwy, bowiem zazwyczaj po włączeniu leków dopaminergicznych uzyskujemy mniejszą lub większą poprawę (okres ten nazywany jest niekiedy „miodowym miesiącem”). Jednak leczenie powinno być zaplanowane nie na pierwsze miesiące czy lata choroby, ale długofalowo, a to determinuje wybór odpowiedniej terapii. Po okresie „miodowego miesiąca” leczenia lewodopą dochodzi do pogarszania się odpowiedzi na lek, co zawsze powinno skutkować optymalizacją dawki. Dawki raz zastosowane nie są stałe i muszą się zmieniać z czasem w miarę postępu choroby i narastania niedoboru dopaminy, dopasowując się do aktualnych potrzeb chorego. Z czasem jednak dochodzi do okresu powikłań ruchowych. Skracą się czas działania lewodopy i pojawiają się okresy nasilonego spowolnienia czy drżenia oraz sztywności pomiędzy poszczególnymi dawkami leku (*wearing off*). Przyjęcie leku nie daje od razu poprawy (*delayed on*), a kiedy się ona pojawia, towarzyszą jej ruchy mimowolne o charakterze płasawiczym (dyskinezy polekowe). Niekiedy skrócenie czasu działania leku objawia się nad ranem w postaci bolesnego wykręcania stopy (dystonia wczesnoporan-na, dystonia końca dawki). Powikłania te pojawiają się znacznie wcześniej i są bardziej dokuczliwe u ludzi młodych, leczonych większymi dawkami lewodopy. Zatem wybór leczenia w okresie początkowym ma znaczenie dla czasu dojścia do tego okresu powikłań. Przychodzi on później, jeśli od początku stosujemy leki także dopaminergiczne, ale działające na postsynaptyczne receptory dopaminowe, leki z grupy agonistów dopaminy [8]. U młodszych chorych ich wczesne zastosowanie odsuwa w czasie okres fluktuacji i dyskinez. Niekiedy dzieje się to kosztem nieco gorszej sprawności ruchowej, ale w Polsce często wynika to z lęku przed wyższymi dawkami tych leków. W sytuacjach wymagających większej spraw-

ności (praca zawodowa) autor stosuje często politerapię: większe dawki agonisty i małe dawki lewodopy.

Nie ma wprawdzie żadnego zarejestrowanego i powszechnie uznanego w rekomendacjach leku neuroprotekcynowego, spowalniającego proces chorobowy, to jednak w stosunku do kilku leków istnieją przesłanki o takim ich działaniu. Dotyczy to leków z grupy inhibitorów monoaminooksydazy B (MAO-B), jak selegilina, i nowsza generacja — rasagilina, oraz leku działającego w mechanizmie blokowania układu glutaminergicznego — amantadyny. Wszystkie te leki mają słabe działanie objawowe i mało działań niepożądanych, zatem nadają się doskonale do takiej wczesnej politerapii u ludzi młodszych (poniżej 65. rż.) [7]. W przypadku starszych chorych, ze statystycznie chociażby krótszym oczekiwanym czasem choroby i przeżycia zaczynamy zwykle od lewodopy i w monoterapii staramy się uzyskać dawki optymalne dla najlepszej kontroli objawów ruchowych. Trzeba tu zaznaczyć, że reakcja na lek jest indywidualna i nie można stworzyć sztywnego schematu dawki optymalnej [4, 6, 11, 12].

Zasadą jest rozpoczynanie od małych dawek i stopniowe ich zwiększanie (na przykład lewodopa od $3 \times 62,5$ mg początkowo po posiłku i stopniowo w kolejnych tygodniach optymalizacja dawki do 3×125 mg lub więcej). Zasadą jest podawanie tego leku co najmniej 3 razy na dobę (ma krótki okres półtrwania). W przypadku rozpoczynania od agonistów dopaminy stosujemy podobną zasadę. Obecnie stosujemy raczej preparaty agonistów o przedłużonym uwalnianiu, podawane tylko raz na dobę w godzinach porannych. Na przykład w przypadku ropinirolu o przedłużonym działaniu rozpoczynamy od dawki 2 mg raz na dobę i stopniowo zwiększamy o 2 mg co 7 dni do dawki optymalnej (zwykle ten przedział rozpoczyna się powyżej 8 mg na dobę). W okresie początkowym oba leki podajemy zawsze z posiłkami dla zminimalizowania efektu nudności i wymiotów.

Uwaga: leki te nie drażnią śluzówki żołądka, działanie emetyczne wynika z ich działania ośrodkowego. Nie należy zatem podawać leków osłonowych: alkalizujących czy inhibitorów pompy protonowej. Lewodopa wchłania się lepiej w środowisku kwaśnym, a leki te hamują jej wchłanianie i mogą zmniejszać efekt terapeutyczny. Z czasem przechodzimy na podawanie lewodopy na czczo, to jest minimum pół godziny przed lub 2 godziny po posiłku. W celu lepszego wchłaniania zaleca się chorym popijanie leku wodą gazowaną, niekiedy z cytryną lub witaminą C [11, 12].

Lewodopa jest aminokwasem i konkuruje z białkami pokarmowymi o transport do krwi i do mózgu. Dlatego należy unikać jednoczesnego spożywania posiłków białkowych z lewodopą. Problem ten nie dotyczy agonistów dopaminy i innych leków. Leki dopaminergiczne mają akceptowalny profil bezpieczeństwa, szczególnie lewodopa nie wchodzi w istotne interakcje lekowe i można ją łączyć z wieloma lekami, na przykład antykoagulantami. W czasie przewlekłego leczenia zaleca się raz do roku wykonanie badania morfologii krwi (bardzo rzadkie przypadki anemii hemolitycznej) oraz prób wątrobowych [11–13].

Leki stosowane w leczeniu chP i ich mechanizmy działania przedstawia tabela 6. Natomiast leki stosowane w leczeniu zaburzeń pozaruchowych wraz z komentarzami przedstawiono w tabeli 7. Tabela 8 przedstawia natomiast problemy związane ze stosowaniem innych leków u chorych na chP.

■ Okres późny terapii

W okresie późnym, kiedy pojawiają się fluktuacje i dyskinezy oraz nasilają się objawy pozaruchowe, leczenie staje się trudniejsze. W przypadku skrócenia czasu działania lewodopy możemy zwiększyć jej dawkę lub dodać preparat lewodopy o przedłużonym uwalnianiu. Niestety szybko prowadzi to do pojawienia się nadmiaru ruchów, tak zwanych dyskinez płasawicznych. W takiej sytuacji zaleca się podawanie często (nawet co 3 godziny)

Tabela 6

Główne leki stosowane w leczeniu zaburzeń ruchowych choroby Parkinsona

Lewodopa z inhibitorem dekarboksylazy (karbidopa: Sinemet[®], Nakom[®]; preparat o przedłużonym uwalnianiu: Sinemet CR[®], benserazydem: Madopar[®]; preparat o przedłużonym uwalnianiu: Madopar HBS[®]), System Duodopa[®] (postać dojelitowa) — lewodopa jest prekursorem dopaminy (ta nie przechodzi przez barierę krew/mózg). Lewodopa powoduje niekiedy euforyzację i samowolne zwiększanie przez chorego dawek leku, co skutkuje pobudzeniem i dyskinezami — zespół dysregulacji dopaminowej

Agoniści dopaminy: ropinirol (Requip[®], doustny; preparat o przedłużonym uwalnianiu: Requip ModuTab i wiele generycznych postaci dostępnych w Polsce: Aropilo SR, Nironovo SR, Polpix SR, Rolpryna SR, Raponer SR etc.), pramipeksol (Mirapexin[®], Sifrol[®], doustny), piribedil (Pronoran[®], doustny), rotygotyna (Neupro[®], system transdermalny), apomorfina (ApoGo[®], Dacepton[®], system parenteralny — wygodne podawanie) — leki te działają bezpośrednio na postsynaptyczne receptory dopaminowe z pominięciem degenerujących zakończeń presynaptycznych, które są substratem anatomicznym i biochemicznym dla przetwarzania lewodopy w dopaminę, wygodne podawane raz na dobę; leków o przedłużonym uwalnianiu nie wolno kruszyć i rozdrabniać — ryzyko nasilonych działań niepożądanych. Leki te powodują u części chorych obrzęki wokół kostek, napady senności, zaburzenia kontroli impulsów, jak hiperseksualizm, patologiczny hazard czy uzależnienie od Internetu

Inhibitory MAO-B: selegilina (Jumex[®], Segan[®]), rasagilina (Azilect[®]), leki doustne — leki te hamują rozkład dopaminy i w ten sposób zwiększają jej działanie. Selegilina powinna być podawana najpóźniej o 16.00 — jej metabolity mogą powodować zaburzenia zasypiania

Inhibitory COMT: tolkapon (Tasmar[®]), entakapon (Comtess[®], oba leki doustne) — leki te zwiększają działanie lewodopy przez hamowanie jej rozkładu (poza MAO-B druga ścieżka metabolizmu). W pierwszym okresie leczenia dawać mogą biegunki. Tolkapon jest lekiem drugiego rzutu — z uwagi na ryzyko zapalenia wątroby wymagany ścisły nadzór hepatologiczny

Amantadyna (Amantix[®], Viregyt[®], leki doustne i Amantix[®]: parenteralne — dożylnie) — lek o wielorakim i nie do końca poznanim działaniu, zwiększa ilość uwalnianej lewodopy, hamuje receptory dla kwasu glutaminowego. Rekomendowany jako lek zmniejszający dyskinezy pływawicze po lewodopie. Może dawać obrzęki wokół kostek i marmurkowatość skóry (*livedo reticularis*) oraz zaburzenia zasypiania, podawać do godziny 16.00. Przeciwwskazane w jaskrze

Antycholinergiki (doustne: triheksyfenidyl — Parkopan[®], doustne i parenteralne — dożylnie i domięśniowe: biperiden — Akineton[®]) — działają hamująco na układ cholinergiczny, grupa leków obecnie bardzo rzadko stosowana, nasila zaburzenia poznawcze, stymuluje zaburzenia psychiatryczne. Przeciwwskazane w jaskrze

Tabela 7

Rekomendowane sposoby leczenia zaburzeń pozaruchowych choroby Parkinsona [10]

Zaburzenia depresyjne: inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SSRI, SSNRI): sertralina, citalopram, wenlafaksyna. Leki te stosujemy w przypadku braku poprawy nastroju po optymalizacji leczenia dopaminergicznego, szczególnie dotyczy to dystymii lub lekkiej depresji

Zaburzenia poznawcze (otępienie): inhibitory esterazy cholinowej — riwastygmina, donepezil. W chorobie Parkinsona obecny jest także znaczny deficyt cholinergiczny. Zasadne jest zatem i rekomendowane użycie tych leków, które ostatnio także uznawane są za leki zmniejszające ryzyko zaburzeń psychiatrycznych

Zaburzenia psychiatryczne: ZAWSZE najpierw wykluczenie infekcji, odwodnienia, krwaka przymózgowego, dalej — odstawienie leków antycholinergicznnych, amantadyny, selegiliny, a w sytuacjach znacznego nasilenia: kwetiapina, klozapina (ryzyko leukopenii i kardiotoxyczność przy dłuższym podawaniu)

Zaburzenia w oddawaniu moczu (pęcherz nadaktywny): oksybutynina (ryzyko pogorszenia pamięci i zaburzeń psychiatrycznych), lepsze: tolterodyna, solifenacyna

Hipotonia ortostatyczna: nawodnienie, ostrożne zachowania przy pionizacji, spanie z wysoko ułożoną głową, wzrost soli w diecie, picie kawy, często małe posiłki, ruch, w skrajnych przypadkach hipotonii objawowej: midodryna (działa krótko) lub steroidy (Cortineff[®] doustnie — działają długo), wskazana także redukcja leków nadciśnieniowych — jeśli chory takie przyjmuje, oraz innych, na przykład stosowanych w przeroście prostaty, z których wiele także obniża znacząco ciśnienie tętnicze. Lewodopa, a zwłaszcza agoniści dopaminy to leki powodujące obniżenie ciśnienia!

Zaparcia: dieta bogatobłonnikowa, laktuloza, makrogol, płyny!

Ślinienie: iniekcje toksyny botulinowej do ślinianek

Diplopia: zawsze kontrola neurologiczna czy nie ma współistnienia miastonii

Ból mięśniowy (ból krzyża, ból karku i barku): może mieć związek ze sztywnością; wzrost dawek leków dopaminergicznnych

Tabela 8

Praktyczne uwagi dotyczące stosowania innych leków w chorobie Parkinsona

Stosowanie leków spowalniających perystaltykę (na przykład antycholinergików), zubożających kwas żołądkowy (ranitydyna, inhibitory pompy protonowej) jest niewskazane

Stosowanie leków przyspieszających perystaltykę jelit (na przykład w leczeniu zaparć), jak metoklopramid, jest zabronione (nasila objawy parkinsonowskie)

Stosowanie tietylperazyny (Torecan®) w łagodzeniu nudności czy zawrotów głowy (tak niekiedy interpretowana jest niestabilność postawy, jeden z kardynalnych objawów chP) — jest zabronione (nasila objawy parkinsonowskie)

Stosowanie jednoczesne (w tej samej przyjmowanej porcji) z lewodopą żelaza, wapnia — jest niewskazane (hamuje wchłanianie lewodopy)

Stosowanie leków nasennych w postaci neuroleptyków, na przykład promazyliny — jest zabronione (nasila objawy parkinsonowskie)

Stosowanie leków, takich jak cynaryzyna, flunaryzyna (na poprawę krążenia mózgowego) — jest zabronione (nasila objawy parkinsonowskie)

Wzrost stężenia ropinirolu (i działania niepożądane z tym związane) może przynieść jednoczesne stosowanie ciprofloksacyny, amiodaronu, fluwoksaminy, teofiliny, tiklopidyny — w takich sytuacjach konieczna jest redukcja jego dawki

Do zabronionych w chorobie Parkinsona neuroleptyków (np. w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych) należą olanzapina i risperidon

Należy wystrzegać się stosowania benzodiazepin, szczególnie długodziałających, ponieważ dają efekt dnia następnego, zaburzają chód i powodują wzrost ryzyka upadków

mniejszych dawek lewodopy, ewentualnie zmniejszenia jej dawki i dodanie agonisty o przedłużonym uwalnianiu. W razie nieskuteczności takiego postępowania skutecznym lekiem antydyskinetycznym jest amantadyna. Jednak amantadyna z uwagi na swoje antycholinergiczne właściwości nie jest dobrym rozwiązaniem, kiedy chory ma zaburzenia poznawcze lub psychiatryczne. W sytuacji zaburzeń psychiatrycznych zawsze należy poszukiwać infekcji, odwodnienia lub zastosowania niewłaściwego leku. Niekiedy w przypadku nasilonych zaburzeń z pobudzeniem może być konieczna hospitalizacja na oddziale neurologii lub niekiedy także psychiatrii. W okresie późnym chory także gorzej przyswaja leki dopaminergiczne; w przypadku lewodopy przyczyną może być infekcja *Helicobacter pylori*.

W okresie późnym nasilają się także tak zwane niedopaminergiczne objawy choroby Parkinsona, jak dyzartria, stany nagłego pogorszenia chodu z przymrożeniem stóp do podłoża (*freezing*), niestabilność postawy. Nasilonym zaburzeniom chodu towarzyszy zwykle narastające otępienie i obniżony krytycyzm. Dołączająca się hipotonia ortostatyczna

dają razem zwiększone ryzyko upadków i złamań [4, 11–13].

Na zaburzenia stabilności postawy leki dopaminergiczne nie działają — ważna jest edukacja chorych (zakaz wchodzenia na stołeczki, drabiny), organizacja mieszkania (usuniecie przeszkód, luźnych dywaników, uchwyty w toalecie). Nieocenionym wspomaganie farmakoterapii jest aktywność ruchowa i rehabilitacja, do której należy zachęcać chorych i ich rodziny.

W przypadku braku skuteczności optymalizacji terapii tradycyjnej, w okresie późnym mamy możliwości leczenia operacyjnego i metody infuzyjne (na razie teoretyczne, z uwagi na brak refundacji): leczenia poprzez dojelitowe wlewy lewodopy (system Duodopa, konieczne założenie stomii dodwunastniczej na stałe) lub przez podskórny wlew apomorfiny (dostępna też w penach, jako lek ratunkowy w nagłym pogorszeniu). Metoda chirurgiczna, tak zwanej głębokiej stymulacji mózgu (DBS, *deep brain stimulation*), polega na założeniu elektrod do wybranych struktur mózgu (najczęściej jądro niskowzgórzowe obustronnie; STN, *subthalamic nucleus*) w celu ich wytłumienia. Metoda

ta jest w Polsce w pełni refundowana, ale wymaga spełnienia dość rygorystycznych warunków kwalifikacji, która powinna się odbywać w ramach hospitalizacji w wyspecjalizowanym ośrodku neurologicznym. Jest to metoda skuteczna nawet po 10 latach od implantacji elektrod, baterie wymienia się średnio po 5–6 latach. Metody infuzyjne na świecie stosowane są u chorych, którzy nie spełniają warunków kwalifikacji do DBS, mają podobną do niej skuteczność, ale wyższą cenę [2].

W ostatnich latach nie pojawił się żaden nowy lek na chP. Kilka jest w trakcie badań klinicznych, ale poza dotychczasowymi lekami, jak najsilniejsza z nich lewodopa, i druga po niej co do siły działania grupa agonistów dopaminy, nie spodziewamy się w najbliższych latach kolejnych przełomowych terapii. Terapie eksperymentalne, jak stosowanie komórek macierzystych, czy terapia genowa, są jeszcze na etapie badań i nigdzie na świecie nie są obecne w arsenale środków stosowanych rutynowo.

PIŚMIENNICTWO

1. Berardelli A., Wenning G., Antonini A., Berg D. i wsp. EFNS-MDSES recommendations for the diagnosis of Parkinson's Disease. *Europ. J. Neurol.* 2013; 20: 16–34.
2. Bogucki A., Sławek J., Boczarska-Jedynak M., Gajos A. i wsp. Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i innych Zaburzeń Ruchowych. *Pol. Przegl. Neurol.* 2014; 10: 15–23.
3. Braak H., Rub U., Gai P, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's Disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by unknown pathogen. *J. Neural. Transm.* 2003; 110: 517–536.
4. Ferreira J., Katzenschlager R., Bloem B.R., Bonuccelli U. i wsp. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Europ. J. Neurol.* 2013; 20: 5–15.
5. Gorzkowska A., Jasińska-Myga B., Opala G. Kryteria rozpoznawania, różnicowanie, obraz kliniczny zaburzeń ruchowych oraz powikłania ruchowe późnego okresu choroby. W: Sławek J., Friedman A., Bogucki A., Opala G. (red.). *Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe.* Via Medica, Gdańsk 2011, 118–125.
6. Lees A. The bare essentials: Parkinson's Disease. *Pract. Neurol.* 2010; 10: 240–6.
7. Olanow W.C., Stern M.B., Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson's Disease. *Neurology* 2009; 72 (21 suppl. 4): S1–136.
8. Rascol O., Brooks D.J., Korczyn A.D. i wsp. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1484–1491
9. Schrag A., Ben-Shlomo Y., Quinn N. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's Disease in the community. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 73: 529–534.
10. Seppi K., Weintraub D., Coelho M., Perez-Lloret S. i wsp. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* 2011; 26: S42–S80.
11. Sławek J. Lewodopa w leczeniu choroby Parkinsona: wczoraj i dziś. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2012; 46: 63–75.
12. Sławek J. Agoniści dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona i zespołu niespokojnych nóg. *Pol. Przegl. Neurol.* 2013; 9: 152–160.
13. Sławek J. Fluktuacje i dyskinezy w chorobie Parkinsona — fenomenologia, mechanizmy i metody postępowania. *Pol. Przegl. Neurol.* 2012; 8: 145–155.
14. Sławek J., Derejko M., Lass P. Factors affecting the quality of life of patients with idiopathic Parkinson's Disease — a cross-sectional study in outpatients clinic attendees. *Parkinsonism Rel. Disord.* 2005; 11: 4.