

## БОЛЕСТТА НА PARKINSON – ФАРМАКОКИНЕТИЧНА ОПТИМИЗАЦИЯ НА СИМПТОМАТИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ

П. Гатева<sup>1,2</sup> и М. Ал-Каму<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра по фармакология и токсикология, Медицински университет – София

<sup>2</sup>Медицински факултет, Софийски университет

**Резюме.** Болестта на Parkinson е нелечимо прогресиращо неврологично заболяване, причинено от дегенерация на допамин-продуциращите клетки. Най-честите симптоми са забавяне на движенията, тремор и мускулна ригидност. Освен това се наблюдават нарушения в съня, депресия, тревожност. Времето на започване на фармакологичната терапия е особено важно за успешното лечение на болестта на Parkinson. Нежеланите ефекти при дългогодишната допаминергична терапия – дискинезиите и флукуациите, изискват прилагането на различни терапевтични подходи и нови лекарствени форми, които да оптимизират лечението. В обзора са представени съвременните лекарства и лекарствените форми, целящи продължителна допаминергична стимулация и избягване на дискинезиите и флукуациите.

**Ключови думи:** болест на Parkinson, фармакотерапия, дискинезии, флукуации

**P. Gateva and Mario Al-Kamu. PARKINSON'S DISEASE – PHARMACOKINETIC OPTIMIZATION OF THE SYMPTOMATIC TREATMENT**

**Summary.** Parkinson's disease is an incurable progressive neurological disease caused by degeneration of the dopamine-producing cells. The most common symptoms include movement retardation, tremor and muscle rigidity. Additionally, sleeping disorders, depression and anxiety are observed. The time for initiating pharmacological treatment is particularly important for the successful treatment of Parkinson's disease. The adverse effects of the long-term dopaminergic treatment, such as dyskinesia and fluctuations, necessitate the administration of different therapeutic approaches and new pharmaceutical forms to optimize the disease treatment. In this review, contemporary drugs and pharmaceutical forms are presented, aiming at continuous dopaminergic stimulation and avoidance of dyskinesia and fluctuations.

**Key words:** Parkinson's disease, pharmacotherapy, dyskinesia, fluctuations

Болестта на Parkinson е заболяване на базалните ганглии и е едно най-разпространените неврологични заболявания – засяга около 1% от индивидите над 60-годишна възраст. Две са основните невропатологични находки – загуба на пигментираните допаминергични неврони в substantia nigra и наличието на телца на Lewy. При повечето случаи с идиопатична болест на Parkinson се приема, че причините са комбинация от генетични фактори и фактори на средата. В двата края на спектъра се срещат отделни случаи, които вероятно могат да се обяснят само с генетиката или само с факторите на средата.

Четири са основните симптоми на болестта на Parkinson: тремор в покой, мускулна ригидност, брадикинезия и постурална нестабилност.

Симптомите започват подмолно и се развиват бавно за седмици или месеци. Първоначалният двигателен симптом е треморът – типично асиметричен тремор в покой на горния крайник. С времето се появяват прогресираща брадикинезия, ригидност и нарушение в походката. Засегнатата ръка не се движи свободно при ходене и кракът от същата страна започва да се влачи. С времето тялото се сгъва напред и крачките стават по-ситни.

Някои недвигателни симптоми често предшестваат двигателните. Повечето пациенти с болестта на Parkinson имат значително намалено обоняние в момента на поява на двигателните симптоми [12]. Това обаче или не се забелязва от тях, или не се осъзнава като част от болестта. Друг чест симптом преди появата на двигателните нарушения е поведенческо разстройство, свързано с фазата на бързо движение на очните ябълки (rapid eye moved (REM) behavior disorder). При него пациентите се движат по време на REM съня – удрят с ръка или ритат с крак. Много често пациентите имат и ексцесивна сънливост през деня и констипация, но тези симптоми не са патогномонични за последващо развитие на болестта на Parkinson.

При наличие на разгърната клинична картина не е необходимо провеждането на лабораторни или образни изследвания. Типичният пациент е на възраст над 55 години и има бавно прогресиращ асиметричен паркинсонизъм с тремор в покой и брадикинезия или ригидност. В такива случаи най-простият тест е диагностично прилагане на ниски дози Levodopa.

Поради високата честота на разстройства на емоциите при пациенти с болестта на Parkinson, насочено трябва да се търси депресия [24]. Диагностицирането на депресията при тези болни е затруднено поради факта, че някои симптоми на болестта на Parkinson се припокриват със симптомите на депресията (масковидно лице, безсъние, психомоторна мързестост, трудно концентриране, умора). Чувството за вина и самообвиненията не са типични за депресията при болестта на Parkinson; тревожността и песимизмът са поизразени.

Честотата на деменцията при болестта на Parkinson е от 20 до 40% и наличието на болестта увеличава 2 до 6 пъти риска, в сравнение с контролната популация [16]. Много от болните имат някакво нарушение в езекутивната функция дори още в началото. Ясно изразени когнитивни нарушения и деменция настъпват след осем и повече години от началото на заболяването.

Деменцията при болестта на Parkinson обикновено се наблюдава късно в хода на болестта. Ако до една година от моторните нарушения възникнат когнитивни нарушения, най-вероятно диагнозата е заболяване с телца на Lewy. В засегнатата възрастова група коморбидност с други невродегенеративни заболявания, особено Alzheimer и мозъчносъдова болест, е честа. Относително високата честота на депресията

при болните от Parkinson е друг фактор, затрудняващ поставянето на диагнозата деменция при това заболяване.

Изпълнителната функция, краткотрайната памет и зрително-пространствените умения могат да бъдат нарушени при болните с деменция при болестта на Parkinson, но афазия не се наблюдава.

Преди въвеждане на лечението с Levodopa болестта на Parkinson е свързана със сериозно инвалидизиране и смърт при 25% от пациентите за 5 години от началото на заболяването, при 65% – в следващите 5 години, и при 89% от преживелите 15 години. Смъртността при болестта на Parkinson е била 3 пъти по-висока за общата популация на същата възраст, пол и раса. С въвеждането на Levodopa смъртността спада с 50% и продължителността на живота се увеличава с няколко години. Счита се, че това се дължи на симптоматичните ефекти на Levodopa, но няма доказателства лечението с нея да променя естествения ход на болестта [7, 21].

## ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД

Целта при лечението на болестта на Parkinson е да се осигури контрол над симптомите колкото се може по-дълго, при минимални нежелани ефекти. Проучванията на Grosset и съавт. (2007 г.) [8] показват, че качеството на живот на пациентите се влошава бързо, ако не се започне лечение, или за кратко време след поставяне на диагнозата.

Levodopa в комбинация от периферен декрбоксилазен инхибитор е стандартното симптоматично лечение на болестта на Parkinson. То осигурява най-добро съотношение полза/нежелани ефекти при умерено до напреднало заболяване. При продължително прилагане обаче се развиват флукуации и дискинезии.

Допаминовите агонисти Amorphine, Bromocriptine, Ropinirole могат да се използват като монотерапия за подобряване на симптомите в началните стадии на болестта или в добавка към Levodopa при пациенти с влошаващ се отговор или с флукуации в отговора спрямо Levodopa. MAO-B инхибиторите Selegiline и Rasagiline потискат активността на моноаминоксидаза B, която инактивира допамина и вероятно превръщането на веществата в невротоксични.

Медикаментите обикновено осигуряват добър контрол над двигателните симптоми за около 4 до 6 години. След този срок болестта прог-

ресира, независимо от лечението, и при много от пациентите се появяват моторни флуктуации и дискинезии, а също и постурална нестабилност и деменция. Поради това медикаментозната терапия в късната фаза изисква различна стратегия.

Колкото по-млад е пациентът, толкова по-внимателно се обсъжда рискът от продължителното лечение. Младите пациенти се очаква, че ще живеят по-дълго и следователно е вероятно да развият моторни флуктуации и дискинезии. При възрастните пациенти и при тези с когнитивни нарушения фокусът е насочен към осигуряване на терапевтична полза в близко време с възможно по-малко нежелани ефекти.

При пациентите с моторни флуктуации и дискинезии, които не се повлияват напълно от медикаментозно лечение, се обсъжда хирургично лечение – дълбока мозъчна стимулация. Експериментални хирургични подходи са трансплантацията и генната терапия.

### **ПРЕДПОЛАГАЕМО НЕВРОПРОТЕКТИВНА ТЕРАПИЯ**

Невропротективната терапия се дефинира като такава, която забавя подлежащата загуба на допаминови неврони. Засега не съществува доказано невропротективна терапия при болестта на Parkinson. Ако съществуваше такава терапия, тя би следвало да се назначава от момента на поставянето на диагнозата. На настоящия етап най-голям интерес като възможни невропротектори са инхибиторите на моноаминоксида В (MAO-B) Selegiline и Rasagiline. Интерес представляват още Coenzyme Q10 и creatine.

#### ***Selegiline***

Selegiline е необратим инхибитор на MAO, действайки като „суициден“ субстрат за ензима MAO го превръща до активен компонент, който се свързва необратимо с активното място за свързване с кофактора FAD. Selegiline блокира разграждането на допамина и удължава действието на Levodopa. Това позволява да се намали дозата на Levodopa за постигане на максимален ефект. В дози до 10 mg/дневно Selegiline показва по-голям афинитет към MAO-B, отколкото към MAO-A. При по-високи дози селективността се губи. Метаболитите му амфетамин и метамфетамин инхибират допаминовия рептейк и усилват освобождаването на допамин.

Прилага се като адювантна терапия към Levodopa/Carbidopa, благоприятно повлиява мо-

торните флуктуации и позволява редуциране на дозата на Levodopa.

Selegiline бързо се резорбира и има 73% бионаличност. Метаболизира се в черния дроб до N-десметилселегилин, L-амфетамин и L-метамфетамин и има полуживот приблизително 10 часа. Метаболитите се екскретират с урината. Тъй като инхибирането на MAO-B е необратимо, загубата на функция може да трае няколко месеца, докато се синтезира нов протеин.

Проучването DATATOP (Deprenyl And Tocopherol Antioxidative Therapy Of Parkinsonism) дава убедителни доказателства, че прилагането на Selegiline (10 mg дневно) в ранните етапи на болестта отлага във времето необходимостта от терапия с Levodopa [5].

Тъй като Selegiline показва малко, но статистически значимо симптоматично (ранно) подобрене, не е възможно да се определи дали невропротективният ефект допринася за забавянето на прогресията в това проучване.

В друго изследване, проведено от Palhagen и съавт. (2006), обаче се доказва, че монотерапията със Selegiline в началото на болестта дава само скромно симптоматично подобрене [14].

Selegiline е първият медикамент, който печели голямо внимание като възможен невропротектор при болестта на Parkinson. Лабораторните изследвания продължават да дават доказателства, че Selegiline действа невропротективно по отношение на допаминовите неврони, независимо от MAO-B инхибицията [20].

В клетъчни култури невропротективният ефект на Selegiline се медира от синтеза на нов протеин [6]. Selegiline индуцира транскрипционни събития, които водят до повишен синтез на антиоксидантни и антиапоптотични протеини. Един от метаболитите на Selegiline – Desmethylselegiline, има невропротективни свойства. Предполага се и че амфетамините метаболити на Selegiline също участват в невропротекцията.

#### ***Rasagiline***

Rasagiline е необратим MAO-B инхибитор, блокиращ разграждането на допамин. Не се метаболизира до амфетаминови производни. Основният му метаболит аминоксидан притежава известна активност и е доказано, че може да подобри двигателната и когнитивната функция при експериментални модели [2]. Прилага се като начална монотерапия или като адювантна терапия към Levodopa.

Rasagiline е MAO-B инхибитор, показващ невропротективни ефекти в клетъчни култури и

при животински модели. Възможните болестомодифициращи ефекти на Rasagiline са изследвани в две големи проучвания – TEMPO (Rasagiline in Early Monotherapy for Parkinson's Disease Outpatients) [1] и ADAGIO (Attenuation of Disease Progression with Azilect Given Once-daily) [13]. Резултатите от тези две проучвания показват болестомодифициращ потенциал на Rasagiline, като ранното започване на терапията с препаратите води до по-добри резултати [11].

### **Co-enzyme Q10**

Предварителните изследвания на Shults и съавт. (2002 г.) показват, че Coenzyme Q10 в доза 1200 mg дневно забавя прогресията на болестта на Parkinson. Coenzyme Q10 захваща свободни радикали [18].

## **СИМПТОМАТИЧНА ТЕРАПИЯ В РАННИТЕ СТАДИИ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО**

Често използвани медикаменти за симптоматично лечение на болестта на Parkinson в ранния етап са MAO-B инхибиторите, допаминовите агонисти и Levodopa.

### **MAO-B инхибитори**

MAO-B инхибиторите оказват слаб ефект, който е симптоматичен, имат отличен профил на безопасност и могат да подобрят прогнозата. Тези характеристики правят MAO-B инхибиторите добър избор за първоначална терапия при много от пациентите. Когато монотерапията с MAO-B инхибитор не е достатъчна, за да се осигури добър контрол над двигателните симптоми, може да се добави друг медикамент (допаминов агонист или Levodopa).

### **Допаминови предлекарства**

За разлика от Levodopa самият допамин не преминава през кръвно-мозъчната бариера. Levodopa се декарбоксилира до допамин в мозъка и в периферията. Формираният от Levodopa допамин в кръвта обуславя много от нежеланите ефекти на медикамента, най-вече – гадене и повръщане. Периферен инхибитор на декарбоксилазата (напр. Carbidopa) се комбинира с леводопа, за да намали гаденето и повръщането чрез инхибиране на периферната конверсия на Levodopa до допамин.

Levodopa в комбинация с периферен инхибитор на декарбоксилазата остава стандартното симптоматично лечение на болестта на Parkinson. Тази комбинация осигурява най-добър антипаркинсонов ефект и най-малко нежелани ефекти.

При продължителна употреба обаче се наблюдават флукутации и дискинезии, които е трудно да бъдат повлияни.

Комбинацията от Levodopa и периферен инхибитор на декарбоксилазата се назначава в ниски дози, които се повишават постепенно. Повечето пациенти се повлияват добре при дневна доза Levodopa 400-600 mg дневно (обикновено разделена в четири приема) за 3-5 и повече години. Трябва да се избягва прилагането на дози, по-високи от необходимите, за контролиране на клиничните симптоми, тъй като рискът от развитие на дискинезии се увеличава. Проучването STRIDE-PD (2010 г.) показва, че рискът от поява на дискинезии нараства, когато в ранните стадии на болестта се приложи комбинацията Levodopa/Carbidopa/Entacapone [19].

При поява на гадене Levodopa следва да се приема непосредствено след хранене. Допълнителни мерки за предотвратяване на гаденето са увеличаване дозата на Carbidopa или включване на Domperidone.

### **Допаминови агонисти**

Допаминовите агонисти директно стимулират постсинаптичните допаминови рецептори, на което се дължи благоприятният им ефект при болестта на Parkinson. Всички използвани в практиката допаминови агонисти стимулират D2-рецепторите. Ролята на другите допаминови рецептори все още не е изяснена (табл. 1).

Проспективното двойно сляпо проучване на Rascol и съавт. (2000 г.) показва, че започване на лечението с допаминов агонист, към което при нужда може да се добави Levodopa, води до по-малко моторни флукутации и дискинезии, отколкото самостоятелно прилагане на Levodopa [15]. Constantinescu и съавт. (2007 г.) установяват, че благоприятният ефект на допаминовите агонисти се дължи на отлагане във времето на необходимостта от включване на Levodopa в комбинация с периферен инхибитор на декарбоксилазата [4].

Допаминовите агонисти облекчават симптоматиката в началото на заболяването подобно на комбинацията Levodopa и периферен инхибитор на декарбоксилазата, но ефектът им е слаб при напреднало заболяване. Благоприятният им ефект върху симптоматиката е умерено изразен и рядко причиняват флукутации и дискинезии, но имат по-изразени нежелани ефекти от Levodopa, включително сънливост, халюцинации, отоци и разстройство в контрола над импулсите. Тези нежелани ефекти се купират при понижаване на дозата и прекъсване на лечението.

Таблица 1. Допаминови агонисти за лечение на болестта на Parkinson

<b>Apomorphine</b> – кратко действащ допаминов агонист	Прилага се с подкожна инжекция като спасително лечение (rescue medication) при остри епизоди на обездвижване при болни от Parkinson (невъзможност на болните да станат от стола, да говорят или да ходят)
<b>Bromocriptine</b> – полусинтетично производно на ерго-алкалоидите със силно изразен D2-агонистичен ефект и слаб D1-антагонистичен ефект	По-слабо ефикасен е в сравнение с другите допаминови агонисти, използва се в допълнение към терапията с Levodopa/Carbidopa. Около 28% се резорбират от гастроинтестиналния тракт и се метаболизира в черния дроб. Времето за полуелиминиране е 50 часа, 85% се елиминират с фекалиите и 3-6% – с урината
<b>Pramipexole</b> – неерготаминов D2-допаминов агонист. Свързва се също и с D3 и D4 рецепторите	Прилага се като монотерапия в ранната фаза на заболяването и в комбинирана терапия с Levodopa и периферен инхибитор на декарбоксилазата при по-напредналите случаи. Лесно се резорбира от гастроинтестиналния тракт, бионаличност – над 90%, слабо се метаболизира в черния дроб и има плазмен полуживот 8-12 часа. Екскретира се с урината. Прилага се един или два пъти дневно, в зависимост от бъбречната функция
<b>Ropinirole</b> – неерготаминов допаминов агонист с по-висок афинитет към D3 в сравнение с D2 и D4 рецепторите. Има умерен афинитет към опиоидните рецептори, а метаболитите му – слаб афинитет към D1, 5-HT1, 5-HT2, бензодиазепиновите, GABA-, мускариновите, алфа-1, алфа-2 и бета-адренорецепторите	Прилага се като монотерапия в ранната фаза на болестта и като адювант към Levodopa и периферен инхибитор на декарбоксилазата при по-напредналите случаи. Лесно се резорбира от гастроинтестиналния тракт с перорална бионаличност 55% и се метаболизира до неактивни метаболити от CYP1A2. Полуживотът му е около 6 часа. Неактивните метаболити се екскретират с урината
<b>Rotigotine</b> – агонист на D3, D2 и D1 рецепторите	През 2008 г. лепенките с 24-часово освобождаване на лекарството доброволно са изтеглени от пазара, тъй като е установено, че не се резорбира добре трансдермално

Допаминовите агонисти са предпочитано лечение при по-млади индивиди (под 65-70 години), без когнитивни нарушения. Когато допаминовият агонист (със или без MAO-B инхибитор) престанат да осигуряват добър контрол над двигателните симптоми, към терапията се добавя Levodopa в комбинация с периферен инхибитор на декарбоксилазата. Но допаминовите агонисти все пак могат да осигурят добър контрол над симптомите за няколко години.

За пациенти на възраст 65-70 години терапията се преценява съобразно общото им здравословно състояние и когнитивния им статус. Колкото по-здрав и със запазена когнитивна функция е болният, толкова по-вероятно е да бъде лекуван с допаминов агонист, преди да се наложи прилагане на Levodopa или Levodopa в комбинация с периферен инхибитор на декарбоксилазата. При пациентите с деменция или на възраст над 70 години – при които рискът от нежеланите ефекти (халюцинации) на допаминовите агонисти е по-висок, както и при болни, при които вероятно терапията ще трае само няколко години, може да се предпочете да не се започва с допаминов агонист, а направо да се пристъпи към терапия с Levodopa в комбинация с периферен инхибитор на декарбоксилазата.

В началото на лечението с допаминов агонист се започва с малки дози, които бавно се

повишават до постигане на контрол над симптомите, до достигане на максималната доза или до появата на нежелани ефекти.

Най-честият нежелан ефект на допаминовите агонисти е гаденето, ортостатичната хипотония, халюцинациите, сънливостта и разстройството на контрола над импулсите. Гаденето обичайно намалява, ако лекарството се приема след хранене. Периферният допаминов агонист Domperidone може да се използва при рефрактерно гадене.

Пациентите, които се лекуват с допаминови агонисти, трябва да бъдат разпитвани за наличие на сънливост, внезапен пристъп на заспиване и разстройство на контрола над импулсите, като патологични залагания, пазарувания, използване на интернет или сексуална активност. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да не шофират, ако получават пристъпи на сънливост.

#### **Инхибитори на N-метил-D-аспартиновата киселина**

Инхибиторите на рецепторите за N-метил-D-аспартиновата киселина увеличават допаминергичната активност в периферната и централната нервна система чрез повишаване освобождаването на допамин и инхибиране на реълтейка му от клетките.

*Amantadine.* Той инхибира NMDA рецептор-медираното стимулиране на освобождаване на ацетилхолин от стриатума при плъхове [3]. Ос-

вен това усилва отделянето на допамин, инхибира допаминовия реџптейк, стимулира постсинаптичните допаминови рецептори или усилва чувствителността на допаминовите рецептори. Amantadine е ефикасен за монотерапия и като адювантна терапия към Levodopa/периферен инхибитор на декарбоксилазата при лечение на болестта на Parkinson. Благоприятно повлиява тремора, ригидността и брадикинезията. Лесно и почти напълно се резорбира от гастроинтестиналния тракт и не се метаболизира. Полуживотът му е 9-37 часа и се усължава при бъбречна недостатъчност. Екскретира се непроменен с урината.

Клинични проучвания с прилагането на Amantadine показват противоречиви резултати – Thomas и съавт. (2010 г.) установяват, че хазартното поведение намалява [22], докато проучването на Weintraub и съавт. (2010) установява, че хазартното поведение се усилва [23]. Необходими са допълнителни изследвания за изясняване ролята на Amantadine в контрола на импулсивното поведение при пациентите с болестта на Parkinson.

#### **Антихолинергични агенти**

При пациенти с изявен тремор, който не може да се контролира адекватно с допаминергични средства, може да се използва антихолинергичен медикамент. Антихолинергичните медикаменти благоприятно повлияват тремора в 50% от случаите [25], без да повлияват значимо ригидността и брадикинезията. Тъй като треморът може да се повлиява от едни антихолинергични лекарства, а да не се повлиява от други, може да се опита да се смени антихолинергичния медикамент, ако не е отчетен достатъчен ефект с прилагания до момента. Прилагането на тези медикаменти трябва да започва с ниски дози, които постепенно да се повишават, за да се намалят нежеланите ефекти, включително паметовия дефицит, объркаността и халюцинациите. Нежеланите когнитивни ефекти са относително чести, особено при по-възрастни индивиди.

*Trihexyphenidyl.* Trihexyphenidyl е синтетичен терциерен амин, намаляващ честотата и тежестта (с около 20%) на акинезията, ригидността и тремора, както и изтичането на слюнка. Освен че потиска централната холинергична активност, Trihexyphenidyl потиска реџптейка и складирането на допамин, с което удължава неговото действие.

*Benztropine mesylate.* Bentrupine е парциален блокер на холинергичните рецептори в стриатума.

#### **СИМПТОМАТИЧНА ТЕРАПИЯ ПРИ НАПРЕДНАЛО ЗАБОЛЯВАНЕ**

В отговор на прилагането на Levodopa в началото пациентите се повлияват устойчиво благоприятно. Няколко месеца и години след това обаче много от пациентите забелязват, че ефектът на Levodopa/Carbidopa (форма с незабавно освобождаване) се изчерпва за 4-5 часа. С времето този период все повече се скъсява и клиничното състояние все повече флукутира. Следва период, в който благоприятният ефект трае 1-2 часа. Времето, в което медикаментът намалява брадикинезията, ригидността и тремора, се нарича “on” („включване”), а времето, през което не се наблюдава благоприятен ефект от лечението, се нарича “off” („изключване”).

При пациентите на терапия с лекарствена форма с контролирано освобождаване Levodopa/Carbidopa преминаването към форма с незабавно освобождаване на Levodopa/Carbidopa често осигурява по-придвидима цикличност, което би позволило по-прецизно титриране. По правило се прилагат по-малки дози Levodopa по-често. Дозата трябва да бъде подбрана по такъв начин, че да осигурява терапевтичен ефект, без да предизвиква дискинезии. Времето, в което ефектът се изчерпва (wearing-off), определя подходящия интервал на дозиране. Разновидност на тази стратегия е използването на течна форма на Levodopa – разтвор, който по-точно се титрира и може да се прилага на всеки час. Прилагането на Amantadine също може да намали дискинезиите [17].

#### **Инхибитори на катехол-О-метилтрансферазата (COMT)**

COMT инхибиторите потискат периферния метаболизъм на Levodopa до 3-O-methyldopa и с това удължават полуживота му и количеството Levodopa, което се транспортира през кръвно-мозъчната бариера. При пациентите с моторни флукутации на лечение с Levodopa/Carbidopa добавянето на COMT инхибитор намалява времето без ефект (“off” времето), подобрява двигателната функция и става възможно да бъде намалена дозата на Levodopa. От друга страна обаче, при пациенти, които са развили дискинезия в хода на лечение с Levodopa/периферен инхибитор на декарбоксилазата, добавянето на COMT инхибитор влошава дискинезията, което налага понижаване дозата на Levodopa [9].

*Tolcapone.* Показан е за адювантна терапия при пациенти на лечение с Levodopa/Carbidopa, изпитващи моторни флукутации. Tolcapone сла-

бо прониква в ЦНС, но при животни е установено, че инхибира централната COMT активност [10].

Поради потенциалния му хепатотоксичен ефект се прилага само при пациенти, които не са се повлияли адекватно или не са подходящи за друго адювантно лечение. Необходимо е мониториране на чернодробните функционални тестове и ако до 3 седмици не се наблюдава подобрение, прилагането на Tolcarone трябва да се преустанови. При възникване на дискинезия, дозата на леводопа следва да се намали. При пациенти с вече развита дискинезия дозата на Levodopa се редуцира с 30-50% в момента на включване на Tolcarone в терапията.

След перорално прилагане бионаличността на Tolcarone е около 65%. Лекарството почти напълно се метаболизира в черния дроб чрез глюкурониране. Плазменият полуживот е 2-3 часа, 60% от метаболизираното лекарство се екскретира с урината и 40% – с фекалиите.

*Entacapone* е COMT инхибитор, който не притежава хепатотоксичност, следователно не се изисква провеждане на чернодробни функционални тестове, ако се започне лечение с него.

Бионаличността му след перорално прилагане е 35%. Лекарството почти напълно се метаболизира в черния дроб посредством глюкуроконюгация. Плазменият му полуживот е 0.4-0.7 часа. 10% от метаболитите се екскретират с урината и 90% – с фекалиите.

Съществуват комбинирани таблетки Levodopa/Carbidopa/Entacapone.

### **Дискинезии**

Няколко седмици или години след започване на лечението с Levodopa много пациенти развиват пиководозова дискинезия, състояща се в хореоформни движения с извивания и обръщания, които се наблюдават, когато нивото на допамин от приложената Levodopa достигне пикови нива. В този момент повишената допаминава стимулация е възможно да доведе до влошаване на пиководозовата дискинезия, а намалената допаминава стимулация може да влоши двигателните симптоми при болестта на Parkinson и да удължи времето без ефект. Терапевтичният прозорец се простира над прага на концентрацията, необходима за подобряване на симптоматиката, и под прага за пиководозова дискинезия. Терапевтичният прозорец все повече се стеснява с времето поради прогресивно намаляване на прага на пиководозовата дискинезия.

Макар много пациенти да предпочитат лещката дискинезия пред липсата на ефект от лечението, дискинезиите могат да бъдат и доста-

точно тежки, така че да причиняват неудобства на пациентите, пречейки на активността им или причинявайки им дискомфорт. Разпитване на пациентите относно това как се чувстват по време на „off” периода и по време на дискинезиите е важно за оптималното титриране на медикамента. От полза може да бъде попълване на дневник на пациента. Целта на фармакотерапията трябва да бъде намаляване на off периода и на дискинезиите.

### **Моторни флуктуации**

Лечението на моторните флуктуации при отсъствие на пиководозова дискинезия е относително лесно. Няколко различни стратегии, самостоятелно или в комбинация, могат да бъдат използвани за удължаване ефективността на допаминергичната терапия. Възможните стратегии са: добавяне на допаминов агонист, на COMT инхибитор или на MAO-B инхибитор, прилагане на Levodopa през по-кратки интервали, повишаване дозата на Levodopa или превключване от форма с незабавно освобождаване към форма с контролирано освобождаване на Levodopa/Carbidopa или на Levodopa/Carbidopa/Entacapone. Допаминергичната терапия се повишава до елиминиране на „off” периода, освен ако не се появят пиководозови симптоми, като дискинезии и халюцинации.

### **Моторни флуктуации с дискинезии**

Терапията на пациентите с моторни флуктуации и пиководозови дискинезии е трудно. Целта на лечението в тези случаи е да се осигури колкото е възможно по-продължително добро функциониране през деня и увеличаване времето без нарушаващи качеството на живота дискинезии. За съжаление, понижаването на дозата на допаминергичния медикамент може да доведе до удължаване на времето без ефект, а повишаване на дозата на допаминергичния медикамент може да влоши пиководозовата дискинезия. При пациентите с моторни флуктуации и дискинезии, които не могат адекватно да се лекуват с медикаменти, се обсъжда оперативно лечение.

### **Тремор**

При прилагане на лечение с Levodopa в комбинация с периферен инхибитор на декарбоксилазата, допаминови агонисти и антихолинергични средства добро повлияване на тремора се постига в около 50% от случаите. Ако пациентът има тремор, затрудняващ функционирането му, и симптомите не се контролират адекватно медикаментозно, лекарството трябва да се смени.

Ако треморът не се контролира адекватно с медикаменти, в съображение влизат таламотомия или таламична стимулация.

### **Лечение на недвигателните симптоми**

Освен лечение на двигателните симптоми при пациентите с болестта на Parkinson се провежда и терапия на немоторните симптоми – депресията, деменцията, халюцинациите, поведенческите разстройства на REM съня, ортостатичната хипотония и констипацията.

## **АЦЕТИЛХОЛИНЕСТЕРАЗНИ ИНХИБИТОРИ**

### **Rivastigmine**

Лепенките са показани за лечение на деменцията при болестта на Alzheimer и при деменцията при болестта на Parkinson.

Rivastigmine компетитивно и обратимо инхибира ацетилхолинестеразата. Това води до повишаване концентрацията на ацетилхолина в синапсите в ЦНС и до усилване на холинергичното действие. Ефектът му намалява с напредване на заболяването и с намаляване на функциониращите холинергични неврони.

През 2010 г. Американската академия по неврология публикува ръководни принципи (Guidelines) за лечение на немоторните симптоми на болестта на Parkinson [26], които включват:

- Sildenafil citrate за лечение на еректилната дисфункция.
- За безсънието данните от доказателствената медицина са недостатъчни да се каже „за“ или „против“ използването на Levodopa с оглед на подобряване на обективните параметри на съня, които не са резултат от моторните симптоми. Данните са недостатъчни и за да се препоръчва или не използването на Melatonin при лошо качество на съня.
- Levodopa/Carbidopa трябва да се има предвид за лечение на периодичните движения на крайниците по време на сън при пациентите с болестта на Parkinson.
- Няма достатъчно данни, потвърждаващи или отхвърлящи специфично лечение за ортостатична хипотония, уринна инконтиненция и тревожност.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Лечението на болестта на Parkinson, особено в дългосрочен план, все още е сериозно предизвикателство по отношение на възможността да осигури контрол над симптомите колкото се може по-задълго, при минимални нежелани

ефекти. Различни подходи, като добавяне на допаминов агонист, на COMT инхибитор или на MAO-B инхибитор, прилагане на Levodopa през по-кратки интервали, повишаване дозата на Levodopa или превключване от форма с незабавно освобождаване към форма с контролирано освобождаване на Levodopa/Carbidopa или на Levodopa/Carbidopa/Entacapone осигуряват задоволително качество на живот на пациентите с болестта на Parkinson, но не може да предотвратят прогресивната загуба на неврони. Вероятно в бъдеще ще бъдат открити подробности от подлежащите патогенетични механизми на болестта, които ще дадат тласък в разработването на болестомодифициращата терапия при това заболяване.

### **Библиография**

1. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. – Arch. Neurol. Dec., **59**, 2002, № 12, 1937-1943.
2. Bar-Am, O. et al. The neuroprotective mechanism of 1-(R)-aminoindan, the major metabolite of the anti-parkinsonian drug rasagiline. – Prog. Neurobiol., **92**, 2010, № 3, 330-344.
3. Bido, S., M. Marti et M. Morari. Amantadine attenuates levodopa-induced dyskinesia in mice and rats preventing the accompanying rise in nigral GABA levels. – J. Neurochem., 2011 Jul 8. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07376.x. [Epub ahead of print]
4. Constantinescu, R. et al. Impact of pramipexole on the onset of levodopa-related dyskinesias. – Mov. Disord., **22**, 2007, № 9, 1317-1319.
5. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. – N. Engl. J. Med., **328**, 1993, № 3, 176-183.
6. Esmaeili, F. et al. Selegiline induces neuronal phenotype and neurotrophins expression in embryonic stem cells. – Rejuvenation Res., **9**, 2006, № 4, 475-484.
7. Grimes, D. A. et A. E. Lang. Treatment of early Parkinson's disease. – Can. J. Neurol. Sci., **26**, 1999, Suppl. 2, S39-44.
8. Grosset, D. et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. – J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, **78**, 2007, № 5, 465-469.
9. Haasio, K. Toxicology and safety of COMT inhibitors. – Int. Rev. Neurobiol., **95**, 2010, 163-189.
10. Hakkarainen, J. J. et al. Comparison of in vitro cell models in predicting in vivo brain entry of drugs. – Int. J. Pharm., **402**, 2010, № 1-2, 27-36.
11. Hauser, R. A. et al. Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's disease. – Mov. Disord., **24**, 2009, № 4, 564-573.
12. Marras, C. et al. Parkinson Study Group DATATOP and PRECEPT investigators. Predictors of time to requiring dopaminergic treatment in 2 Parkinson's disease cohorts. – Mov. Disord., **26**, 2011, № 4, 608-513.
13. Olanow, C. W. et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. – N. Engl. J. Med., **361**, 2009, № 13, 1268-1278.

14. Palhagen, S. et al. Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease. – *Neurology*, **66**, 2006, № 8, 1200-1206.
15. Rascol, O. et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. – *N. Engl. J. Med.*, **342**, 2000, № 20, 1484-1491.
16. Rolinski, M. et K. P. Ebmeier. Tackling dementia in patients with Parkinson's disease. – *Practitioner*, **255**, 2011, № 1736, 15-17, 2.
17. Sawada, H. et al. Amantadine Study Group. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial.
18. Shults, C. W. et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. – *Arch. Neurol.*, **59**, 2002, № 10, 1541-1550.
19. Stocchi, F. et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. – *Ann. Neurol.*, **68**, 2010, № 1, 18-27.
20. Tatton, W. G. et C. E. Greenwood. Rescue of dying neurons: a new action for deprenyl in MPTP parkinsonism. – *J. Neurosci. Res.*, **30**, 1991, № 4, 666-672.
21. Thobois, S., F. Delamarre-Damier et P. Derkinderen. Treatment of motor dysfunction in Parkinsons disease: an overview. – *Clin. Neurol. Neurosurg.*, **107**, 2005, № 4, 269-281.
22. Thomas, A. et al. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. – *Ann. Neurol.*, **68**, 2010, № 3, 400-404.
23. Weintraub, D. et al. Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. – *Ann. Neurol.*, **68**, 2010, № 6, 963-968.
24. Winter, Y. et al. Depression in elderly patients with Alzheimer dementia or vascular dementia and its influence on their quality of life. – *J. Neurosci. Rural. Pract.*, **2**, 2011, № 1, 27-32.
25. Yuan, H. et al. Treatment strategies for Parkinson's disease. – *Neurosci. Bull.*, **26**, 2010, № 1, 66-76.
26. Zesiewicz, T. A. et al. Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. [Guideline] – *Neurology*, **74**, 2010, № 11, 924-931.

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Павлина Гатева  
Катедра по фармакология и токсикология  
Медицински университет  
ул. „Св. Г. Софийски“ № 1  
1431 София

Постъпила – 25.07.2011 г.