

Patofyziológia vzniku motorických nežiaducich účinkov dlhodobej dopaminergnej liečby Parkinsonovej choroby

MUDr. Branislav Veselý¹, MUDr. Gabriel Hajaš, PhD.¹, doc. MUDr. Miroslav Brozman, CSc.¹,
prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA²

¹Neurologická klinika, Fakultná nemocnica Nitra

²Masarykova univerzita, Centrum pro abnormní pohyby a parkinsonizmus, 1. neurologická klinika LF MU ve FN sv. Anny; Středoevropský technologický institut – CEITEC, Brno

Dopaminergná terapia má okrem žiadaných pozitívnych účinkov aj negatíva na organizmus človeka. Hlavné nežiaduce účinky dlhodobej liečby dopaminergnými preparátmi sú motorické fluktuácie, dyskinézy a psychotické prejavy. V článku podávame prehľad patofyziológie vzniku motorických nežiaducich účinkov vplyvom dopaminergnej liečby u pacientov s idiopatickou Parkinsonovou chorobou (PCH).

Kľúčové slová: dyskinézy, motorické fluktuácie, pulzatilná stimulácia, priming, dopamínová denervácia striata, farmakokinetika levodopy.

Patophysiology of motor adverse event of long term treatment of Parkinson's disease with dopaminergic medication

Treatment of Parkinson's disease with dopaminergic preparation has besides the positive effects on the course of the disease many side effects. The most prominent adverse event of long term administration of levodopa and dopamine receptor agonist are motor fluctuation, levodopa induced dyskinesias and psychotic side effects. Authors in the article describe the patophysiology of motor fluctuation and levodopa induced dyskinesias in the patients with Parkinson's disease treated by dopaminergic medication.

Key words: dyskinesias, motor fluctuation, priming, pulsative stimulation dopamine denervation, pharmacokinetics of levodopa.

Úvod

Po určitom čase stabilnej terapeutickej odpovede na dopaminergnú medikáciu (tzv. „honeymoon perióda“) sa u pacientov s PCH vyvíjajú dva progresívne klinické fenomény, a to motorické fluktuácie a dyskinézy (Francesca Del Sorbo et al., 2008). Medzi hlavné rizikové faktory pozitívne asociované s výskytom dyskinéz patrí mladší vek vzniku ochorenia (Schrag, 2003), dlhšie trvanie a pokročilé štádium ochorenia (Rascol et al., 2006), dlhšie trvajúca dopaminergná terapia (Fabbrini et al., 2007), ženské pohlavie (Lyons, 1998), prítomnosť špecifického génového polymorfizmu pre dopamínové receptory a dopamínové transportéry (Gilgun, 2004). Štúdia ELLDOPA (Earlier vs Later Levodopa Therapy in Parkinson Disease) preukázala dôležitosť dávky levodopy ako rizikového faktora pre vznik LID. V tejto štúdii pacienti v skorom štádiu PCH randomizovaní v ramene, v ktorom dostávali levodopu 200 mg 3-krát denne, mali signifikantne viac dyskinetických nežiaducich účinkov ako tí, čo mali nižšie dávky alebo užívali placebo (Fahn et al., 2005). V súčasnosti nie je presne známy mechanizmus vzniku neskorých hybných komplikácií, na ktorých má svoj podiel jednak progresia neurodegenerácie, ako aj vplyv symptomatickej dopaminergnej liečby. V prehľadovom článku sme sa zamerali na pa-

tofyziologický vplyv dopaminergnej liečby pri vzniku motorických komplikácií.

Patofyziológia levodopou indukovaných dyskinéz (LID) Priming

Priming je proces, ktorým sa mozog pacientov stáva senzitivizovaný tým, že každé podanie dopaminergnej terapie modifikuje klinickú odpoveď následnej dávky dopaminergnej liečby. Procesom primingu sa opakovaným podávaním dopaminergných liekov v čase zvyšuje šanca vzniku dyskinéz spôsobených dopaminergnou stimuláciou, ak sú už prítomné dyskinézy, zhorší sa ich stupeň. Proces primingu, ktorý je zodpovedný za vznik dyskinéz, je spojený so zmenou dopamínových receptorov a ostatných neurotransmiterových systémov (Nash a spol., 2000).

Dopamínová denervácia

Pre rozvoj dyskinéz sú dôležité ďalšie dva faktory: pulzatilná administrácia levodopy (alebo iného krátko účinkujúceho dopaminergného medikamentu) a stupeň dopaminergnej denervácie v striate. Priamy vzťah medzi stupňom denervácie a časom potrebného na vznik dyskinéz bol demonštrovaný u opíc, u ktorých bol parkinsonizmus vyvolaný MTPT (1-methyl-4phenyl-tetrahydropyridínom; Schneider et al., 1989). Rovnako

pozorovanie bolo zaznamenané aj u pacientov s PCH a bolo nepriamo potvrdené tým, že pacienti s doparesponzívnou dystóniou, ktorí majú parkinsonizmus bez nigrostriálnej degenerácie, nemajú dopaminergnou liečbou indukované dyskinézy (Kumar et al., 2003). Dopaminergná denervácia a dopaminergný priming indukujú sériu anatomických a funkčných zmien v striate vedúcich k ďalšiemu poškodeniu a dysfunkcie okruhov v bazálnych gangliách. Dyskinézy sú pravdepodobne generované pretrvávajúcou zvýšenou responzívnosťou striatálnych stredne veľkých ostritých neurónov na dopaminergnú stimuláciu (De la Fuente Fernandez et al., 2001).

Pulzatilná stimulácia dopamínových receptorov v striate

Za fyziologického stavu prebieha v dopaminergných neurónoch kontinuálna tvorba dopamínu z tyrozínu, ktorý sa tvorí z fenylalanínu enzymom fenylalanínhydroxyláza. Tyrozínhydroxyláza mení tyrozín na L-dihydroxyfenylalanín (L-DOPA). L-DOPA sa vplyvom dopadekarboxylázy mení na dopamín. Hlavným enzymom podieľajúcim sa na katabolizme dopamínu je mitochondriálny enzým monoaminoxidáza (MAO), ktorý je v mozgu prítomný v dvoch izoformách (MAO A, MAO B). MAO B predstavuje 80% celkovej MAO aktivity v bazálnych gangliách, je lokalizovaný

Tabuľka 1. Rizikové faktory vzniku levodopou indikovaných dyskinéz

mladší vek vzniku ochorenia/young onset 20–40 r.
dlhšie trvanie ochorenia
pokročilejšie štádium ochorenia
dlhšie trvajúca dopaminergná medikácia
vyššia celková denná dávka dopaminergných liekov
ženské pohlavie
génový polymorfizmus pre dopamínové receptory a transportéry

Tabuľka 2. Rizikové faktory vzniku motorických fluktuácií

mladší vek vzniku ochorenia/young onset 20–40 rokov
dlhšie trvanie ochorenia
pokročilejšie štádium ochorenia
dlhšie trvajúca dopaminergná medikácia
vyššia celková denná dávka dopaminergných liekov

v gliálnych bunkách. MAO A je prítomný v extraneuronálnom priestore ako aj v presynaptických dopaminergných zakončeníach. Pokiaľ dopaminergný systém nie je veľmi poškodený, spracovanie exogénne dodanej levodopy prebieha primárne v nigrostriatálnych neurónoch, kde je levodopa konvertovaná na dopamín, skladovaná v synaptických vezikulách a uvoľňovaná fyziologickými stimulmi do extracelulárneho priestoru, odkiaľ je dopamín odstraňovaný presynaptickým odstraňovacím mechanizmom. Štúdie preukázali, že pri pokročilej PCH s ťažšími léziami v nigrostriatálnych okruhoch je exogénna levodopa dekarboxylovaná na dopamín v oblastiach ako napríklad serotonergné neuróny, glia, endotelálne bunky, ktoré nie sú vybavené na skladovanie, uvoľňovanie a následnú degradáciu dopamínu (Metman et al., 2000). Ako výsledok toho intrasynaptická hladina dopamínu nie je viac konštantná, ale odráža fluktuáciu plazmatickej hladiny levodopy, ktorá nasleduje po každej dávke a spôsobuje to, že dopamínové receptory nie sú viac kontinuálne stimulované (Nutt et al., 1996). V klinickom obraze to má za následok krátke trvanie motorickej odpovede na jednotlivú dávku levodopy. Kombinácia nedostatku endogénneho dopamínu a podávanie exogénnych dopaminergných medikamentov s krátkym biologickým polčasom spôsobuje pulzatilnú stimuláciu dopamínových receptorov a má to za následok rozvoj dyskinéz. Postsynaptické dopaminergné zmeny majú dôležitú úlohu aj pre rozvoj dyskinéz u parkinsonikov. Strata dopaminergných zakončení v striate a nefyziologická dopaminergná stimulácia spôsobujú zmeny, ktoré vedú k poruche normálnej funkcie striata. Rozvoj dyskinéz nemá koreláciu v znížení hustoty dopamínových

receptorov (Metman et al., 2000), ale v znížení prevodu signálov spôsobených poruchou proteínov druhých poslov (Bezard et al., 2001).

Vplyv glutamátergného a non-dopaminergných systémov na vzniku LID

Podiel na vzniku levodopou indukovaných dyskinéz má aj glutamátergny systém (Brotchie et al., 2005). Okrem glutamátergného aj ostatné non-dopaminergné neurotransmiterové systémy sa spolupodieľajú na vzniku levodopou indukovaných dyskinéz. Zvlášť alfa 2 adrenergné (Rascol a spol., 2001), serotonergné 5-HT1A (Bibiani et al., 2000), 5-HT2A (Oh et al., 2002), histamínové H3 a cannabinoidné CB1 receptory prispievajú k mechanizmu vzniku LID. Vzhľadom na priestorový rozsah, praktické zameranie článku a primárny prehľad vplyvu dopaminergnej medikácie na vznik motorických komplikácií odkazujeme na literatúru.

Patofyziológia motorických fluktuácií

Po zavedení levodopy do terapie PCH sa zistilo, že terapeutická odpoveď pozostáva z dvoch komponentov (Muentert et al., 1971), a to krátkodobej odpovede (SDR) a dlhodobej odpovede (LDR). SDR zabezpečuje zlepšenie motorických príznakov, ktoré trvajú niekoľko hodín po podaní jednotlivej dávky levodopy. LDR je dlhodobý antiparkinsonský efekt odvodený od dlhšie trvajúceho podávania levodopy, ktorého trvanie bolo preukázané až do dvoch týždňov od ukončenia liečby (Fahn et al., 2004). Oba typy odpovedí sú prítomné od začatia dopaminergnej medikácie, hoci SDR je väčšinou nepozorovaná, lebo je iniciálne maskovaná LDR (Nutt et al., 1996).

Úloha LDR pri rozvoji motorických fluktuácií

Nutt so spolupracovníkmi (Nutt a spol. 1996) zistili, že trvanie SDR nebolo rozdielne u pacientov s motorickými fluktuáciami a bez nich. To nasvedčuje tomu, že vznik fluktuácií nie je spôsobený len skráteným SDR na podanie levodopy, ako bolo predpokladané v minulosti. Zappia (Zappia et al., 1999) zistili, že trvanie SDR sa významne nemení v prvých rokoch dopaminergnej liečby, ale 24% pacientov stratí LDR. Tieto štúdie preukázali, že na vzniku motorických fluktuácií vplyvom dopaminergnej liečby má ústrednú úlohu strata LDR a intenzita SDR, menej trvanie SDR. Pri progresívnej strate LDR pacienti nemajú stabilnú klinickú terapeutickú odpoveď na jednotlivú dávku levodopy, do popredia sa dostáva zvyšujúca sa SDR, čo sa v klinickom obraze prejaví motorickými fluktuáciami.

Wearing off fenomén je normálna a prediktívna odpoveď farmakologických systémov po aktivácii potentným krátkoúčinkujúcim medikamentom. Etiopatogeneticky môže rozdeliť príčiny wearing off dopaminergnej liečby na periférne a centrálné a tie ďalej na presynaptické a postsynaptické.

A. Periférne príčiny

1. Farmakokinetika levodopy – diéta, motilita žalúdka

Levodopa súťaží s aminokyselinami z potravy o transportné proteíny pri prenose cez hematoencefalickú bariéru (HEB). Na biokoviny bohatá strava zahŕňa aminokyselinami transportné kanály cez HEB pre neutrálne aminokyseliny a tým kompetitívne vytesní transport levodopy do mozgu. 3-methyl O-dopa je metabolit levodopy syntetizovaný COMT v krvi, táto zlúčenina tiež inhibuje prenos levodopy do CNS. Porušené vyprázdňovanie žalúdka je dôležitý faktor vzniku fluktuácií. Levodopa je najefektívnejšia, keď je rýchlo absorbovaná z proximálneho úseku tenkého čreva. Faktory, ktoré spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka, spôsobujú oneskorenie vrcholovej hladiny levodopy, čo má za následok oneskorený on alebo žiadny on fenomén (Kichuchi, 2007).

2. Akcelerovaná absorpcia levodopy pri chronickom užívaní

Murata so spolupracovníkmi skúmali efekt dlhodobého podávania levodopy na farmakokinetiku levodopy. Skúmali na potkanoch trvanie hladiny levodopy a jej metabolitov v sére a v striate do 12. hodiny od podania poslednej dávky levodopy počas 28 dní trvajúcej medikácie a porovnávali výsledky u potkanov po jednorazovej aplikácii levodopy. Dlhodobá aplikácia levodopy indukovala akceleráciu absorpcie levodopy z gastrointestinálneho traktu a redukcii skladovacej kapacity dopamínu v striate (Murata et al., 1996). V ďalšej štúdii tí istí autori hodnotili efekt dlhodobej terapie levodopou na jej periférnu farmakokinetiku. V tejto štúdii bola meraná plazmatická koncentrácia levodopy a hodnotený klinický stav každé štyri hodiny po aplikácii 100 mg levodopy a 25 mg benserazidu. Dlhodobá terapia spôsobila významné zvýšenie vrcholovej koncentrácie levodopy avšak predĺžila čas dosiahnutia vrcholnej koncentrácie a eliminačný polčas (Murata et al., 1996). Výsledky naznačujú, že dlhodobé podávanie levodopy akcelerovala absorpciu látky. Zvýšenie počtu aminokyselinových transportérov, ktoré prenášajú levodopu do mozgu sa takisto spolupodieľa na urýchlenej absorpcii levodopy pri dlhodobom užívaní (Wagner et al., 2001).

B. Centrálné príčiny

1. Redukovaná zásobná kapacita

Znížená kapacita presynaptického skladovania dopamínu spôsobená degeneráciou nigrálnych neurónov je takisto dôležitý faktor. Len čo prestanú mať nigrálne neuróny dostatočnú kapacitu na skladovanie dopamínu v presynaptických vezikulách, trvanie on stavu sa výrazne skráti, na čom sa spolupodieľa aj krátky polčas levodopy. Ďalšou možnosťou je to, že dopamín je syntetizovaný a vyľučovaný do synaptického priestoru neurónmi (serotonergné neuróny, astrocyty), ktoré nemajú schopnosť skladovať dopamín (Tanaka et al., 1999).

2. Presynaptické zmeny

Raclopride (RAC, S- (-) -3,5-dichloro-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)]methyl-2-hydroxy-6-methoxybenzamide) je antagonist dopamínových D2 receptorov, ktorý bol v 1985 označený rádionuklidom ¹¹C (¹¹C-raclopride) pre PET na zobrazenie dopamínových D2 receptorov v striate. Je to látka používaná na zobrazenie neuroreceptorov pomocou PET. Účinok spočíva v kompetícii s dopamínom o nadväzovanie na dopamínové receptory. Fuente-Fernandez a spol. testovali efekt orálnej levodopy na raclopride viažuci sa na nigrostriálne synapsy u pacientov s PD. Hodnotili kompetitívne synaptické nadväzovanie dopamínu (vzniknutý z orálne podanej levodopy) a RAC PET vyšetrením pred podaním dávky levodopy, po 1. hodine a následne 4 hodiny od podania. Po troch rokoch klinického sledovania sa u polovice pacientov vyvinuli wearing off motorické fluktuácie. Porovnanie pacientov s a bez wearing off fenoménu preukázal významný rozdiel vplyvu levodopy na RAC. U pacientov s wearing off podanie levodopy malo za následok redukcii naväzovania RAC na dopamínové receptory po 1 hodine od podania, po štyroch hodinách sa naväzovanie RAC na dopamínové receptory vrátilo k normálu. Pacienti bez wearing off mali stabilné interakcie RAC s dopamínovými receptormi. Uvedenými závermi autori demonštrovali desenzitizáciu a zníženie počtu aktívnych dopamínových receptorov, ktoré vedú k rýchlejšej tvorbe dopamínových vezikul v neurónoch u pacientov s fluktuáciami (de la Fuente-Fernandez et al., 2001).

3. Postsynaptický mechanizmus wearing off

Postsynaptické zmeny zahŕňajú komplexné zmeny a poruchy génov a proteínov v striate, ktoré mediujú receptorové a intracelulárne signálne systémy a tiež sa spolupodieľajú

na funkčnej abnormalite v bazálnych gangliách a ich výstupov (Obeso et al., 2004).

Záver

Hoci v súčasnosti ešte nevieme kauzálne vylíčiť Parkinsonovu chorobu ani nepoznáme účinné preventívne opatrenia, môžeme pacientom výrazným spôsobom zlepšiť kvalitu života na pomerne dlhý čas a predĺžiť prežívanie nasadením symptomatickej dopaminergnej liečby. Táto tzv. „honey moon“ perióda, kedy pacienti profitujú z dopaminergnej medicíny, má svoju daň v podobe neskorých hlavne motorických komplikácií dopaminergnej stimulácie. Vzhľadom na obavu z neskorých motorických komplikácií sa v klinickej praxi stretávame často s pacientmi, ktorí majú neskoro nasadenú antiparkinsonskú liečbu, respektíve neúčinnú dávku a nemôžu tak profitovať z účinnej symptomatickej liečby PCH. Na vzniku motorických hybných komplikácií sa okrem dopaminergného systému podieľa aj glutamatergny systém a ostatné neurotransmitery CNS. Vzhľadom na priestor sme v článku uviedli prehľad patofyziológie motorických komplikácií spôsobených dopaminergnou liečbou, ktoré výrazným spôsobom limitujú kvalitu života pacientov s PCH. Na vzniku dyskinéz sa podieľa hlavne pulzatilná stimulácia dopamínových receptorov, priming a progredujúca denervácia striata, ktoré indukujú sériu anatomických a funkčných zmien v striate vedúcich k ďalšiemu poškodeniu a dysfunkcie okruhov v bazálnych gangliách. Na vzniku motorických fluktuácií sa podieľajú periférne faktory (hlavne farmakokinetika levodopy) a centrálné príčiny (presynaptické a postsynaptické zmeny dopaminergného systému v bazálnych gangliách).

Literatúra

1. Bezdard E, Brothie JM, Gross CE. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: potential or new therapies. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 577–588.
2. Bibbiani F, Oh JD, Chase TN. Serotonin 5-HT_{1A} agonist improves motor complications in rodent and primate parkinsonian models. *Neurology* 2000; 57: 1829–1834.
3. Brothie JM. Nondopaminergic mechanisms in levodopa-induced dyskinesia. *Mov Disord* 2005; 20: 919–931.
4. De la Fuente-Fernandez R, Lu JQ, Sossi V, Jivan S, Schulzer M, Holden JE, Lee CS, Ruth TJ, Calne DB, Stoessl AJ. Biochemical variations in the synaptic level of dopamine precede motor fluctuations in Parkinson's disease: PET evidence of increased dopamine turnover. *Ann Neurol* 2001; 49: 298–303.
5. Fabbrini G, Brothie JM, Grandas F, Nomoto M, Goetz CG. Levodopa-induced dyskinesias. *Mov Disord* 2007; 22: 1379–1389.
6. Fabbrini G, Juncos J, Mouradian MM, Serrati C, Chase TN. Levodopa pharmacokinetic mechanisms and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987; 21: 370–376.
7. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498–2508.

8. Francesca Del Sorbo, Albanese A. Levodopa induced dyskinesias and their management, 2008. *Journal of Neurology* 2008; 255(suppl 4): 32–41, DOI 10.1007/s00415-008-4006-5.
9. Gilgun-Sherki Y, Djaldetti R, Melamed E, Offen D. Polymorphism in candidate genes: implications for the risk and treatment of idiopathic Parkinson's disease. *Pharmacogenomics J*
10. Kumar A, Mann S, Sossi V, Ruth TJ, Stoessl AJ, Schulzer M, Lee CS. [11C] DTBZ-PET correlates of levodopa responses in asymmetric Parkinson's disease. *Brain* 2003; 126: 2648–2655.
11. Lyons KE, Hubble JP, Troster AI, Pahwa R, Koller WC. Gender differences in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21: 118–121.
12. Metman LV, Konitsiotis S, Chase TN. Pathophysiology of motor response complications in Parkinson's disease: hypotheses on the why, where, and what. *Mov Disord* 2000; 15: 3–8.
13. Muenter MD, Tyce GM. L-dopa therapy of Parkinson's disease: plasma L-dopa concentration, therapeutic response, and side effects. *Mayo Clin Proc* 1971; 46: 231–239.
14. Murata M, Mizusawa H, Yamanouchi H, Kanazawa I. Chronic levodopa therapy enhances dopa absorption: contribution to wearing off. *J Neural Transm* 1996; 103: 1177–1185.
15. Nash JE, Brothie JM. A common signaling pathway for striatal NMDA and adenosine A_{2a} receptors: implications for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2000; 20: 7782–7789.
16. Nutt JG, Holford NH. The response to levodopa in Parkinson's disease: imposing pharmacological law and order. *Ann Neurol* 1996; 39: 561–573.
17. Obeso JA, Rodriguez-Oroz M, Marin C, Alonso F, Zamarbide I, Lanciego JL, Rodriguez-Diaz M. The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits. *Neurology* 2004; 62: S17–S30.
18. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE, Abdalla M. (2006) Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa. *Mov Disord* 21: 1844–1850.
19. Santini E, Valjent E, Fisone G. Parkinson's disease: levodopa-induced dyskinesia and signal transduction. *FEBS J* 2008; 275: 1392–1399.
20. Seiji K. Motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neurol* 2007; 254(Suppl 5): 32–40 DOI 10.1007/s00415-007-5006-6.
21. Schneider JS. Levodopa-induced dyskinesias in parkinsonian monkeys: relationship to extent of nigrostriatal damage. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 34: 193–196.
22. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 2000; 123: 2297–2305.
23. Tanaka H, Kannari K, Maeda T, Tomiyama M, Suda T, Matsunaga M. Role of serotonergic neurons in L-DOPA-derived extracellular dopamine in the striatum of 6-OHDA lesioned rats. *Neuroreport* 1999; 25: 631–634.
24. Wagner CA, Lang F, Broer S. Function and structure of heterodimeric amino acid transporters. *AM J Physiol Cell Physiol* 2001; 281: C1077–C1093.
25. Zappia M, Oliveri RL, Montesanti R, Rizzo M, Bosco D, Plastino M, Crescibene L, Bastone L, Aguglia U, Gambardella A, Quattrone A. Loss of long-duration response to levodopa over time in PD: implications for wearing-off. *Neurology* 1999; 52: 763–767.

Článok je prevzatý z
Neurol. praxi 2015; 16(1): 30–32

MUDr. Branislav Veselý

Neurológická klinika, Fakultná nemocnica Nitra
Špitálska 6, 950 01 Nitra
brano.vesely@yahoo.com