



Ropinirol – przypadki kliniczne

Ropinirol – clinical cases

prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek

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

Ropinirol jest jednym z najczęściej stosowanych leków z grupy agonistów dopaminy. W Polsce dostępny jest w postaci preparatów o natychmiastowym (IR, *immediate release*), a także o powolnym uwalnianiu (ER, *extended release*). Ta ostatnia forma wywarła niemal całkowicie zastąpienie preparatów IR. Ropinirol charakteryzuje się odmienną farmakokinetyką i farmakodynamiką w stosunku do innych leków z tej grupy (jest metabolizowany przez układ cytochromów wątrobowych), co ma znaczenie w zakresie profilu jego działania, interakcji i działań niepożądanych. Jest skuteczny zarówno w monoterapii, jak i w terapii dodanej do lewodopy w okresie wczesnym (optymalizacja terapii), a także późnym (leczenie fluktuacji).

OPISY PRZYPADKÓW

Przypadek 1.

Mężczyzna w wieku 42 lat, z zawodu prawnik, grający regularnie w tenisa, zauważył ostatnio u siebie drżenie niewielkiego stopnia prawej ręki o zmiennym (zależnie od emocji) nasileniu, głównie w okresie, kiedy nie wykonuje nią żadnych czynności, także po zmęczeniu. Już pół roku wcześniej spostrzegł drżenie tej ręki podczas ziewania. 2–3 miesiące temu zaczął także gorzej pisać. Początkowo pismo jest prawidłowe, ale po kilku liniach litery są coraz mniej równe. Odczuwa także ból prawego barku, promieniujący do ramienia i niekiedy przedramienia. Do tej pory poważnie nie chorował. W rodzinie nie występowały choroby neurologiczne. W wykonanym badaniu MRI głowy nie zaobserwowano zmian. W badaniu MRI odcinka szyjnego kręgosłupa stwierdzono natomiast zwężenie przestrzeni C5/6 i C6/7 oraz protruzję jądra miazdzystego na tych poziomach do otworów korzeniowych po stronie prawej. Chory zgłosił się do neurologa z wynikami badań i został skierowany na konsultację neurochirurgiczną w celu rozważenia zabiegu chirurgicznego w odcinku szyjnym kręgosłupa, do którego go zakwalifikowano.

2 miesiące później został zoperowany z powodu stale narastającego bólu barku. 3 miesiące po operacji ponownie zgłosił się do neurologa, ponieważ zabieg nie przyniósł żadnej poprawy. W badaniu neurologicznym stwierdzono wzmożone napięcie mięśniowe we wszystkich stawach kończyny górnej prawej oraz brak balansowania kończyną górną podczas chodzenia. Neurolog wysunął podejrzenie choroby Parkinsona i włączył ropinirol ER w dawce 2 mg raz dziennie rano przez 7 dni, potem 4 mg, oraz selegilinę 2 × 5 mg/24 h. Na kolejnej wizycie, po 2 miesiącach, chory nie zgłosił istotnej poprawy, nieznacznie zmniejszył się ból prawego barku. Po kolejnych 6 miesiącach pacjent trafił do specjalistycznej poradni leczenia choroby Parkinsona, gdzie potwierdzono rozpoznanie. W badaniu stwierdzono wyraźnie słabsze wykonywanie próby otwierania/zamykania ręki, dotykania palcem wskazującym kciuka (*tapping*) oraz gorsze wykonywanie ruchów naprzemiennych ręki (pronacja/supinacja) po stronie prawej. Wyraźnie wzmożone było także napięcie mięśni zarówno w kończynie górnej, jak i dolnej po tej samej stronie. Rozszerzono badania diagnostyczne; stężenie ceruloplazminy i miedzi w surowicy, a także w dobowej zbiorce moczu były prawidłowe. Choremu zwiększono dawkę ropinirolu ER (stopniowo o 2 mg co 7 dni) do 12 mg/24 h. Utrzymano selegilinę oraz dołączono amantadynę stopniowo do 3 × 100 mg. Na kolejnej wizycie po 3 miesiącach chory zgłosił wyraźną poprawę w zakresie bólu prawego barku, poprawiło mu się także pismo, a drżenie całkowicie ustąpiło, zgłaszał jedynie problemy z zasypianiem. W badaniu stwierdzono znaczne zmniejszenie się objawów bradykinezy.

Komentarz

Prezentowany przypadek opisuje pacjenta z typowymi wczesnymi objawami choroby Parkinsona w postaci drżenia spoczynkowego i zmiany charakteru pisma. Nietypowy jest wiek (42 lata, podczas

gdy średni wiek zachorowania to 60 lat) oraz bólowy początek choroby (ból kończyny górnej prawej, głównie zlokalizowany w stawie ramiennym), co było powodem poszukiwania innych przyczyn dolegliwości i ostatecznie wykonania nawet nieskutecznego zabiegu neurochirurgicznego. Warto pamiętać, że choroba Parkinsona może się pojawić u osób młodszych, bez rodzinnego wywiadu. W takich przypadkach za każdym razem należy wykonać diagnostykę laboratoryjną w kierunku choroby Wilsona (zawsze poniżej 50. r.ż., chociaż opisywane były zachorowania także w starszym wieku), poszerzoną o badanie okulistyczne przedniego odcinka oka w poszukiwaniu pierścienia Kaysera–Fleischera. Badania genetyczne nie są rutynowo zalecane, ale u młodszych chorych w razie wątpliwości diagnostycznych można je wykonać. Warto pamiętać, że drżenie w początkowych stadiach choroby Parkinsona może być niestałe i pojawiać się w szczególnych sytuacjach, np. po zmęczeniu lub podczas ziewania [1]. Ból barku jest natomiast objawem, którego często nie łączy się z chorobą Parkinsona we wczesnym jej okresie. Dane z piśmiennictwa mówią jednak, że ból i zaburzenia czuciowe występują u blisko 25% pacjentów na wczesnych etapach choroby [2]. Niestety zbyt schematyczne myślenie i opieranie się jedynie na badaniach MRI bez wyraźnej korelacji klinicznej (zespół korzeniowy, objawy rozciągowe, tor promieniowania bólu) prowadzi, według obserwacji autora, do częstego kierowania chorych do neurochirurga i niestety także do częstego wykonywania zabiegu. Subtelne objawy kliniczne, jak brak balansowania kończyny górnej podczas chodzenia, zaburzenia pisma czy okresowo występujące drżenie spoczynkowe po jednej stronie powinny skłaniać do wykonania próby z lekiem dopaminergicznym, która przecież w chorobie Parkinsona ma także znaczenie diagnostyczne. Wybór agonisty dopaminy u młodego chorego należy uznać za słuszny, zważywszy na charakter wykonywanej przez niego pracy – publiczny – oraz młody wiek. Dyskinezy pląsawicze po lewodopie u młodszych chorych rozwijają się szybciej niż u starszych, a zawód chorego (prawnik) raczej wymaga unikania, jak długo to możliwe, tego powikłania [3, 4]. W tym przypadku zastosowano jednak zbyt niskie dawki ropinirolu ER, dlatego leczenie było mało skuteczne. Choć jest to sprawa indywidualna, w badaniach klinicznych dawki skuteczne rozpoczynały się od 8–10 mg/24 h. Na-

leży pamiętać, że lek ten ma szerokie okno terapeutyczne, a maksymalna dawka dobową to aż 24 mg. W Polsce zazwyczaj (obserwacja autora) stosowane są zbyt niskie, a zatem mało skuteczne dawki leków dopaminergicznych (dotyczy to także lewodopy). Celem terapii jest jednak optymalny dla chorego stan ruchowy przy braku działań niepożądanych. Dla osób aktywnych fizycznie (np. uprawiających sport) czy zawodowo (w tym przypadku prawnik prowadzący własną kancelarię) jest niezwykle ważne, aby leczenie dawało poczucie stanu zdrowia zbliżonego do stanu sprzed zachorowania. Oczywiście wszystkie „za” i „przeciw” należy omawiać z chorym indywidualnie. W czasie pierwszej wizyty powinno się jasno przedstawić mu plan leczenia i podać informacje o jego możliwościach wraz z potencjalnymi działaniami niepożądanymi i sposobem ich unikania (np. w przypadku agonistów – zażywanie leku zawsze po posiłku). Zadowolenie lekarza z jakiegokolwiek poprawy z punktu widzenia chorego może być niewystarczające. Dotyczy to także dostosowywania dawek leków do stanu pacjenta wraz z postępem choroby w kolejnych latach.

Stopniowy, ale zaplanowany wzrost dawki spowodował znaczące ustąpienie dolegliwości i brak ograniczeń w wykonywaniu zawodu. W przypadku znacznej aktywności zawodowej podawanie leków w jak najmniejszej liczbie dawek w ciągu dnia stwarza choremu większy komfort i poprawia *compliance*.

Zaburzenia snu były natomiast najpewniej związane ze zbyt późnym (ok. 19.00) przyjmowaniem ostatniej dawki selegiliny i amantadyny. Wobec tego zalecono zażywanie ostatniej dawki ok. godziny 16.00.

Czy włączenie tych leków jest w ogóle konieczne? W opinii autora należy je stosować u młodszych pacjentów w ramach potencjalnej (brak zaleceń w rekomendacjach, ale także niejednoznaczne wyniki badań klinicznych) terapii spowalniającej przebieg choroby (działanie antyoksydacyjne oraz antyglutaminergiczne). Oba te leki wykazują także działanie objawowe, wprawdzie słabe, ale podawanie ich łącznie z innymi lekami dopaminergicznymi pozwala na potencjalizację efektu terapeutycznego i stosowanie także niższych dawek poszczególnych leków. Preparat ER agonisty zapewnia także tzw. ciągłą stymulację dopaminergiczną, a podawany w jednej porannej dawce – zbliżoną do fizjologicznej stymulację receptorów dopaminowych. Rekomendacje potwierdzają



skuteczność tego leku podawanego w monoterapii. Wspominają także o zaleceniu stosowania agonistów u młodszych chorych, ale jest to zalecenie tzw. dobrej praktyki klinicznej, bez umocowania w wynikach badań naukowych [5].

Przypadek 2.

Pacjentka w wieku 58 lat z rozpoznaniem choroby Parkinsona od 8 lat. W wywiadzie epizod depresyjny, nadal jest leczona sertralina w dawce 50 mg rano. Obecnie przyjmuje lewodopę z benserazydem w dawce 3 × 250 mg/24 h co 5 h. Od roku miewa nad ranem bolesne skurcze prawej kończyny dolnej. Chorej dołączono 2 tabletki lewodopy z benserazydem o przedłużonym uwalnianiu na noc z dobrym efektem. Od ok. pół roku co 2–3 dni pacjentka miewa napady ucisku w klatce piersiowej z brakiem powietrza i kołataniem serca. Towarzyszą temu znaczny niepokój i obfite pocenie się. Wielokrotnie z tego powodu wzywała pogotowie. Wizyty na oddziałach ratunkowych kończyły się jednak zawsze odsyłaniem jej do domu, ponieważ w badaniach dodatkowych nie wykazywano nieprawidłowości. Po podaniu diazepam u objawy ustępowały. Lekarz rodzinny zapisał jej alprazolam, który jednak nie przyniósł oczekiwanej poprawy i ataki nadal się powtarzały, teraz w różnym nasileniu nawet kilka razy dziennie. Chora zgłosiła się do neurologa i po szczegółowo zebranych wywiadzie okazało się, że ataki pojawiają się niemal zawsze po przyjęciu kolejnej dawki lewodopy z benserazydem i trwają od 1 do 2 h. W okresie ataków duszności i kołatania serca jest także mniej sprawna ruchowo, ma trudności ze wstawaniem z fotela oraz z chodzeniem, niekiedy odczuwa też bolesne skurcze prawej stopy. Rozpoznano u niej fluktuacje i zalecono zwiększenie ilości podawanej lewodopy poprzez dodanie do każdej jej dawki 1 kapsułki preparatu o przedłużonym uwalnianiu i zwiększenie dawki preparatu standardowego do 4 × 250 mg, z utrzymaniem preparatu o przedłużonym uwalnianiu na noc. Na kolejnej wizycie chora zgłosiła poprawę – obserwuje mniej ataków niepokoju i ucisku w klatce piersiowej, ale godzinę po zażyciu leku pojawiają się ruchy mimowolne o charakterze tanecznym całego ciała, utrudniające jej chodzenie i wykonywanie podstawowych czynności, które trwają nawet 2 h. Neurolog odstawił jej preparat lewodopy o przedłużonym uwalnianiu w ciągu dnia. Wprowadził

natomiast ropinirol o przedłużonym uwalnianiu, po czym stopniowo zwiększono dawkę przyjmowaną raz dziennie rano od 2 do 12 mg/24 h. Uzyskano zmniejszenie, a następnie nawet ustąpienie ruchów płasawicznych, z utrzymaniem ogólnej sprawności ruchowej. Ataki niepokoju są obecnie jedynie sporadyczne. Chora oraz jej rodzina wiedzą, że nie są one objawem innych chorób i w razie takiego napadu pacjentka zażywa dodatkowo jedną lub dwie tabletki postaci dyspersyjnej lewodopy z benserazydem w dawce 62,5 mg.

Komentarz

W przedstawionym przypadku mamy do czynienia z fluktuacjami ruchowymi, które pojawiają się u większości chorych po kilku latach leczenia lewodopą. Ostatnio zwraca się jednak coraz częściej uwagę na inne rodzaje stanów *off*, które mogą wysuwać się na plan pierwszy, przesłaniając pogorszenie sprawności ruchowej w czasie ich wystąpienia (tzw. *off* emocjonalny z pogorszeniem nastroju, atakami paniki, z towarzyszącymi objawami somatycznymi, jak duszność czy kołatanie serca, czy bólowy z bolesnymi skurczami mięśni, bólami kręgosłupa szyjnego i/lub lędźwiowego). W takich sytuacjach u pacjenta z chorobą Parkinsona zawsze należy zapytać o czas wystąpienia tych objawów w stosunku do czasu przyjmowania leków dopaminergicznych. Chorzy wchodzący w okres fluktuacji zgłaszają najpierw pojawienie się dystonii wczesnoporannej, co związane jest ze spadkiem stymulacji dopaminergicznej podczas przerwy nocnej w przyjmowaniu leków. Nie zawsze skuteczne są tu preparaty lewodopy o przedłużonym uwalnianiu, które działają dość krótko. W przypadku większości agonistów w postaci ER (czas działania do 24 h) notowano także poprawę w zakresie snu chorego [6]. Natomiast w ciągu dnia chorzy zauważają, że lewodopa, dotąd skuteczna, zaczyna działać krócej (*wearing off*) i czekają niecierpliwie na kolejną dawkę leku, po której przyjęciu nie odczuwają poprawy nawet przez godzinę (*delayed on*), a niekiedy wcale [3]. Wielu pacjentów twierdzi, że pogorszenie powoduje sam lek. Leki dopaminergiczne działają nie tylko na receptory dopaminowe w układzie ruchowym (nigrostriatalnym), lecz także w układzie limbicznym, kontrolującym emocje, stąd fluktuacje mogą przybierać również formę napadów paniki, niepokoju, dystymii. Związane jest

to z niedostateczną stymulacją limbicznego układu dopaminergicznego. Zalecanym w algorytmach czy rekomendacjach sposobem postępowania w okresie fluktuacji jest zwiększenie dawki lewodopy [3, 5]. Naturalne wydaje się, że aby wydłużyć czas działania preparatu standardowego, należy podać jednocześnie z nim postać o przedłużonym uwalnianiu. Jednakże na etapie rozwiniętej choroby Parkinsona nieprzewidywalna farmakokinetyka tych postaci leku szybko prowadzi do pojawienia się dyskinez płasawicznych, jak u prezentowanej chorej. Dyskinezy o niewielkim nasileniu mogą być dość dobrze tolerowane przez chorego, ale bardziej nasilone sprawiają trudności w chodzeniu czy jedzeniu i są także źle odbierane przez jego otoczenie. Niekiedy zaleca się u takich pacjentów zwiększenie częstości przyjmowania całkowitej mniejszej dawki lewodopy, ale w obserwacji autora jest to skuteczne tylko krótkofalowo, prowadząc wcześniej czy później do wystąpienia dyskinez. Można by w takiej sytuacji dodać rekomendowaną w leczeniu dyskinez amantadynę czy zmniejszyć dawki lewodopy. Innym jednak sposobem, bez ryzyka utraty skuteczności terapii, jest zmniejszenie dawki lewodopy i zastąpienie jej agonistą ER, który ma znacznie mniejszy potencjał wywoływania dyskinez [7]. Przewlekłe stosowanie benzydiazepin u pacjentów z chorobą Parkinsona nie jest

zalecane. Mogą one powodować senność w ciągu dnia, pogorszenie funkcji poznawczych, zachwiania równowagi, a także – jak zawsze w przypadku dłuższego zastosowania – wywoływać uzależnienie. Pojawienie się nowych objawów u pacjenta z chorobą Parkinsona za każdym razem wymaga postawienia pytania, czy są one związane z samą chorobą, czy też należy poszerzyć badania. Na przykład pojawienie się dwojenia obrazu, jeden ze znanych objawów późnego okresu choroby Parkinsona, może być także objawem miastenii. Natomiast bóle kręgosłupa, napady paniki, wahania nastroju mogą być efektem obniżenia stymulacji dopaminergicznej, co zwykle koreluje czasowo z pogorszeniem funkcji ruchowych.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek

Oddział Neurologii, Szpital św. Wojciecha,

Podmiot Leczniczy „Copernicus” sp. z o.o.

80-462 Gdańsk, al. Jana Pawła II 50

e-mail: jaroslawek@gumed.edu.pl

Piśmiennictwo:

1. Lees A.: *The bare essentials: Parkinson's Disease*. *Pract. Neurol.* 2010; 10(4): 240-246.
2. Defazio G., Berardelli A., Fabryni G. et al.: *Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study*. *Arch. Neurol.* 2008; 65(9): 1191-1194.
3. Sławek J.: *Agoniści dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona i zespołu niespokojnych nóg*. *Pol. Przegl. Neurol.* 2013; 9(4): 152-159.
4. Sławek J.: *Fluktuacje i dyskinezy w chorobie Parkinsona – fenomenologia, mechanizmy i metody postępowania*. *Pol. Przegl. Neurol.* 2012; 8(4): 145-155.
5. Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B.R. et al.: *Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease*. *Eur. J. Neurol.* 2013; 20(1): 5-15.
6. Chaudhuri R.K., Martinez-Martin P., Rolfe K.A. et al.: *Improvements in nocturnal symptoms with ropinirole prolonged release in patients with advanced Parkinson's disease*. *Eur. J. Neurol.* 2012; 19: 105-113.
7. Pahwa R., Stacy M.A., Factor S.A. et al.: *Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson's disease*. *Neurology* 2007; 68: 1108-1115.

Oprymea®
tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Rolpryna® SR