

Farmakoterapie pokročilé Parkinsonovy nemoci

Koncem listopadu se v Olomouci koná 22. český a slovenský neurologický sjezd. Jedním z jeho hlavních témat bude právě Parkinsonova nemoc, neurodegenerativní onemocnění, které postihuje jak hybnost, tak i mentální procesy. Neurodegenerativní proto, že podstatou onemocnění je postupný zánik určitých buněk mozkového kmene mechanismem apoptózy.

S postupem nemoci tedy ubývá klíčových mozkových buněk a mění se fungování mozkových přenašečů vzruchu, tzv. neurotransmiterů. V závislosti na těchto procesech se prohlubují a zvyrazňují klinické změny.

Nemoc tak může začít jako poměrně nenápadný třes jedné z horních končetin, nevýrazná ztuhlost svalstva nebo zpomalení pohybu. Postupně se však vyvine onen charakteristický klinický obraz, sestávající z celkové ztuhlosti, minimální pohyblivosti (včetně mimiky) a třesu, doprovázený kognitivním deficitem, a to od poruchy paměti až po rozvinutou demenci.

Parkinsonova nemoc (PN) je, na rozdíl od řady dalších neurodegenerativních onemocnění, charakterizována nejen progresí per se, ale i progresí ovlivněnou léčbou. Terapie, která nejvíce modifikuje průběh a klinický charakter Parkinsonovy nemoci, je terapie dopaminergní. Nejen že působí přímo na dopaminové receptory ve striatu, ale zpětnovazebně ovlivňuje i nigralní neurony, kde je dopamin syntetizován. Kromě toho se na rozvoji komplikací podílí nepochybně i abnormální fungování NMDA receptorů a adenosinových receptorů. Komplexní terapie pokročilého stadia Parkinsonovy nemoci je komplikovaná záležitost, která vyžaduje velmi dobrou spolupráci pacienta a trvalý monitoring jeho motorického i mentálního stavu. Důvodem je to, že v tomto stadiu se Parkinsonova nemoc manifestuje nejenom motorickou symptomatologií, ale také příznaky psychiatrickými (halucinace, bludy), behaviorálními, vegetativními a v neposlední řadě demencí.

Přehled používaných medikamentů

- **L-DOPA** (levodopa) je stále tzv. „zlatým standardem“ léčby Parkinsonovy nemoci, a to zejména v pokročilém stadiu. V pokročilém stadiu onemocnění užívají L-DOPA prakticky všichni pacienti. L-DOPA je prekurzorem dopaminu. Na rozdíl od něj je aktivně transportována přes stěvní stěnu (vstřebává se v duodenu a hlavně jejunu), a prostupuje přes hematoen-

cefalickou bariéru. Léčba L-DOPA je (jedná-li se o idiopatickou Parkinsonovu nemoc) efektivní a dostatečně bezpečná. Kromě intoxikace při předávkování, která se většinou manifestuje psychiatrickou symptomatologií, je jediným závažnějším nežádoucím účinkem ortostáza. Větším problémem je však léčba L-DOPA z hlediska déleodobé perspektivy léčby PN. Soustavná léčba L-DOPA pomocí tzv. standardních preparátů totiž výše popsaným mechanismem stimuluje dopaminergní receptory tzv. pulzním způsobem. To je základní příčinou vzniku tzv. wearing-off fenoménu (zkracování efektu dávky) a fluktuací, nejčastěji charakteru tzv. on-off, a dyskinezí. Proto je dnes sice L-DOPA základním lékem pokročilého stadia Parkinsonovy nemoci, ale prakticky vždy v kombinaci s dalšími preparáty, které budou dále popsány.

Specifickým případem je léčba L-DOPA u významně pokročilého a komplikovaného stadia Parkinsonovy nemoci, kdy perorální podávání léků (jakýchkoliv, nejen L-DOPA) je komplikované pro poruchu vstřebávání v horní části gastrointestinálního traktu. U takto nemocí těžce postižených pacientů je zaváděna gastroduodenální sonda (později jen duodenální sonda cestou perkutánní gastrotomie) a L-DOPA je podávána ve formě intraduodenální infúze. K tomu se používá programovatelná pumpa, již pacient nosí po celý den připevněnou na těle.

Agonisté dopaminu

Jde o skupinu léků, jejichž společnou vlastností je afinita k dopaminovým receptorům v mozku. V současnosti jsou k léčbě Parkinsonovy nemoci používány prakticky pouze lisurid, pergolid, ropinirol, pramipexol, rotigotin a apomorfín.

- **Lisurid** byl široce podáván v době, kdy modernější preparáty nebyly k dispozici, ale nyní se v tabletové formě prakticky nepoužívá. Recentně byly vyvinuty náplasti schopné transdermálního kontinuálního uvolňování účinné látky, které se v současnosti intenzivně klinicky zkouší.

Dobrá terapie vyžaduje kontrolu. A přesnou.

- **Pergolid** má kromě antiparkinsonského efektu vysoce pozitivní vliv také na sexuální funkce, zejména u mužů, tato hyperfunkce však někdy může být obtěžující. V současnosti je podáván málo, jako tzv. lék druhé volby, kvůli opakovaně prokázaným fibrotizacím srdečních chlopní u pacientů užívajících pergolid.
- **Pramipexol** je dobře účinný i v relativně nižších dávkách (1,5–5 mg), nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky jsou ortostatická hypotenze a psychiatrické komplikace. Rizikem je schopnost vyvolat syndrom náhlého usnutí, ale jedná se patrně o skupinový efekt.
- **Ropinirol** je dobře účinný i v nižších dávkách s velmi nízkou incidencí nežádoucích účinků psychiatrického charakteru, fibrózní změny patrně nezpůsobuje vůbec. Častěji se může objevit ortostatická hypotenze. Obecně však má ropinirol ze všech agonistů nejpříznivější profil nežádoucích účinků.
- **Rotigotin** je poměrně nový preparát, podávaný ve formě transdermálního náplastového systému. Jistou nevýhodou je zde nutnost podávání vyšších dávek léku, určitým problémem potom adheze náplasti k pokožce, která většinou bývá kratší, než je žádoucí.
- **Apomorfin** je patrně nejstarší klinicky užívaný preparát z této skupiny. Jeho chemická struktura je velmi blízká struktuře endogenního dopaminu. Jeho nevýhodou je nutnost parenterálního podání (velmi rychle je totiž metabolizován v zažívacím traktu) a velmi krátký biologický poločas, udávaný mezi 50–70 minutami. Lze jej použít ve formě kontinuálních subkutánních infuzí, nebo ve formě jednorázových, tak zvaných „rescue“ injekcí u pacientů s častými, nepředvídatelnými a invalidizujícími OFF zvraty. Vzhledem k výše uvedenému je jeho použití omezeno pouze na nejzávažnější stavy pokročilé Parkinsonovy nemoci.

U všech dopaminových agonistů patří k postranním účinkům občasná denní spavost a možnost náhlého usnutí, neboli tak zvané „sleep attacks“. V minulosti byly popsány případy těchto náhlých usnutí u pacientů řídicích osobní vůz. Na tuto skutečnost (jak je výše uvedeno, společnou pro všechny dopaminergní preparáty) je potřeba pacienta před zahájením léčby upozornit a důkladně s ním diskutovat nutnost omezení řízení vozu a podobných aktivit.

Inhibitory katechol-O-metyl-transferázy (COMT)

Tyto preparáty byly vyvíjeny se záměrem napodobit efekt dopa-dekarboxylázy a inhibitorů monoaminoxidázy, a zablokovat další cestu metabolického rozkladu podané L-DOPA. Na periférii i v mozku je L-DOPA (kromě jiného) metabolizována právě tímto enzymem (COMT). Preparáty lze podávat pouze v kombinaci s L-DOPA (jinak to nemá význam). V minulých letech byly do klinické praxe zaváděny dva preparáty.

Tolcapone má mít kromě periferního efektu i efekt centrální. Preparát byl vysoce účinný, nicméně zřejmě nedokonalý design tzv. safety fází klinického zkoušení způsobil, že po uvedení do praxe s ním byly spojeny čtyři případy úmrtí na fulminantní jaterní nekrózu. V celé Evropě byl preparát stažen z trhu, nově registrován v předloňském roce a je možné jej předepisovat za přísných bezpečnostních kautel.

Entacapone působí jako inhibitor COMT pouze periferně, nicméně jeho účinnost je vysoká. Redukce dávky L-DOPA při podávání entacaponu bývá až 30–40 %. Nežádoucí účinky jsou minimální, častěji je popisováno jen oranžové zbarvení moči.

Před třemi lety byl v Evropě i České republice registrován nový preparát, který kombinuje L-DOPA, dopa-dekarboxylázu a inhibitor COMT. Nejedná se tedy fakticky o nový preparát ze skupiny inhibitorů COMT, ale jedná se o zcela nový preparát L-DOPA, který byl vytvořen na základě stejné filozofie jako původní preparáty L-DOPA: pokud některý enzym L-DOPA na periférii či v CNS rozkládá, je potřeba jej inhibovat látkou, která je k L-DOPA v tabletě přidána. Pro pacienta je užívání L-DOPA v této formě velmi komfortní, protože odpadá nutnost několikrát denně polykat dvě tablety, protože účinné látky jsou soustředěny do tablety jediné.

Další preparáty, používané v léčbě non-motorických příznaků Parkinsonovy nemoci

Kromě motorických příznaků je pokročilé stadium Parkinsonovy nemoci charakterizováno dalšími symptomy, které jsou obrazem progresu nemoci i dlouhodobé léčby. V psychiatrické oblasti jsou to typické parkinsonské halucinace a bludy, řídkěji fugy, deprese, častěji kognitivní poruchy (přítomné ale často již v začátku onemocnění) a demence, která finálně postihuje více jak 90 % pacientů. Halucinace a bludy dobře reagují na atypická neuroleptika, nejlépe patrně risperidon, clozapin nebo olanzapin. V léčbě deprese jsou užívány výhradně preparáty ze skupiny SSRI, nejčastěji citalopram, escitalopram a sertralín, protože možnost kolize s ostatními preparáty je u nich nejmenší (minimální ovlivnění cytochromoxidázového komplexu CP450 v játrech). V léčbě demence byla nedávno prokázána dobrá efektivita a bezpečnost rivastigminu a donepezilu. Je potřeba zde poznamenat, že efektivní dávka rivastigminu je při léčbě demence u Parkinsonovy nemoci vyšší než při léčbě demence způsobené Alzheimerovou nemocí, a měla by být 9 mg denně.

Z vegetativních poruch jsou nejčastěji uváděny hyperhidróza, ortostatická hypotenze, hypersalivace a obstipace. Hyperhidróza a ortostatickou hypotenzi lze ovlivnit pouze optimalizací dopaminergní terapie, ale hyperhidróza nereaguje výrazněji na žádnou terapii. Ortostáza je zhoršována zvyšováním dávky dopaminergní medikace a pacienty je nutno na tuto skutečnost upozornit. Hypersalivace dobře reaguje na anticholinergní léč-

bu, nejčastěji je užíván biperiden v dávce do 2 mg denně. Obstipace je obtížně léčitelná, neboť je způsobena fakticky vegetativní denervací a na běžná laxativa reaguje špatně.

K léčbě behaviorálních poruch je nejčastěji používána psychoterapie, pokud není dostatečně efektivní, je na místě podávání quetiapinu nebo olanzapinu.

Pokročilé stadium Parkinsonovy nemoci je v zásadě charakterizováno rozvojem komplikací nemoci samotné i komplikací léčby. Jedná se o záležitost výsostně individuální, u některých pacientů se mohou komplikace objevit již po prvních třech až čtyřech letech terapie, u některých pacientů nedojde k rozvoji komplikací nemoci i léčby po dobu delší než např. sedm let. Patofyziologickou podstatou vzniku komplikací je změna „nastavení“ dopaminových receptorů ve striatu, a to jak direktivních receptorů nigrostriálních drah, tak i receptorů zpětnovazebných. Kromě toho se na vzniku komplikací podílí i „re-setting“ receptorů cholinergních, NMDA-receptorů a nepochybně i adenosinových receptorů.

Klinicky rozvoj komplikací zahrnuje manifestaci takzvaného „wearing-off“ fenoménu, kdy se zkracuje doba efektu dávky dopaminergní léčby, dále postupný rozvoj „on-off“ fluktua-cí, a konečně rozvoj dyskinezi nejrozličnějšího typu: „on“, „off“, „peak-of-dose“, „end-of-dose“ a dyskinezi bifázických. Každý z vyjmenovaných typů dyskinezi se může manifestovat buď samostatně, anebo se mohou různé druhy dyskinezi kombinovat. V každém případě jsou dyskineze nejvíce obtěžujícím typem komplikace progresu nemoci i léčby a jejich eliminace či minimalizace je pro pacienta i lékaře nejvýznamnější terapeutický cíl v pokročilé, komplikované fázi Parkinsonovy nemoci.

Co se týče role moderních preparátů v této fázi léčby, lze zde shrnout, že se tyto léky uplatňují za použití tří scénářů léčby motorických komplikací Parkinsonovy nemoci o několika krocích: přidat do léčby k L-DOPA agonistu dopaminu, anebo přidat inhibitor COMT (fakticky vyměnit dosud užívanou formu L-DOPA za novou, inhibitor COMT již obsahující), anebo kombinovat oba postupy. Cílem je ve všech případech snaha o tzv. „kontinuální“ stimulaci dopaminových receptorů ve striatu a snaha o redukci dávky L-DOPA.

Je nezbytné poznamenat, že dobrého nastavení antiparkinsonské terapie, zejména při použití agonistů dopaminu, nelze dosáhnout bez dokonalé kontroly stavu pacienta, hodinu po hodině, po dobu několika dnů. I když lze pacienty instruovat o vedení parkinsonského deníku, údaje z těchto deníků jsou téměř vždy zatíženy subjektivní chybou, jež pohled lékaře zkresluje. Proto se jako žádoucí jeví, aby výše uvedené změny medikace v případě objevení se motorických komplikací pokročilé Parkinsonovy nemoci byly prováděny za hospitalizace. ■

Autor je předsedou 22. českého a slovenského neurologického sjezdu.

Literatura: www.sanquis.cz