

KAZUISTIKA PACIENTA S PARKINSONOVOU NEMOCÍ S FLUKTUACEMI A DYSKINEZAMI

MUDr. Pavel Rössner

Neurologická klinika FN Ostrava-Poruba

V tomto příspěvku předkládám kazuistiku 51-letého pacienta léčeného 8 let pro Parkinsonovu chorobu, z toho byl 7 let léčen levodopou v kombinaci s anticholinergiky. Vzhledem k progresi komplikujících fluktuací a dyskinez bylo nutno přistoupit k jiné strategii terapie. Byl nasazen dopaminergní agonista v kombinaci s levodopou a byla opuštěna terapie anticholinergikem. Stav byl ztížen zvýšenou odpovědí na dopaminergní medikaci se zachováním fluktuací a hyperkinez, které přetrvávaly i při nízkých dávkách levodopy, s velmi úzkým terapeutickým oknem pro levodopu. Pacient byl postupně léčen jen v monoterapii pergolidem v dávkách až 4,5 mg pergolidu denně, přičemž se fluktuace zlepšily, ještě lepšího efektu bylo dosaženo rozdělením dávek pergolidu na 4 denně. V diskuzi se zabývám teoretickými aspekty léčby dlouhodobě působícími dopaminergními agonisty a strategií léčby fluktuací a dyskinez u Parkinsonovy nemoci.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, dopaminergní agonisté, dyskinezy.

Pacient je 51-letý muž, který trpí Parkinsonovou nemocí (PN) od roku 1992. Potíže začaly klidovým tremorem na pravé horní končetině. Pacient není léčen pro žádné jiné onemocnění, jinou medikaci mimo indikovanou neurologem neužívá. Je dosud výdělečně činný, pracuje jako technicko-hospodářský pracovník. Byl léčen v úvodu onemocnění anticholinergiky a amantadinem a od roku 1993 již byla nasazena levodopa, která byla zvyšována do dávky 600 mg denně spolu se 150 mg benserazidu denně (užití přípravku Madopar 250 mg tbl.), rozdělené v 5 dávkách. Levodopa byla podána v dávce 200 mg v 5.00 hodin ráno a pak následovaly 4 dávky po 2,5 až 3 hodinách vždy 100 mg, poslední dávka byla podána přibližně mezi 15. a 16. hodinou. S každou dávkou levodopy pacient bral 1 mg biperidenu (Akineton 2 mg tbl.), tedy celkem 5 mg biperidenu denně. Na této medikaci byl cca od roku 1996. Sám si nepravidelně upravoval medikaci, kdy si přidával někdy podle stavu hybnosti dávky biperidenu mezi dávkami levodopy. Dávky biperidenu nestabilně zvyšoval až na 7 mg denně rozdělené do maximálně 6 dávek za den. Doby podávání medikace si pacient někdy aktuálně přizpůsoboval a posouval podle požadavků na něj kladených v zaměstnání a podle stavu hybnosti. Pacient si stěžoval na rychlé změny hybnosti, léky zabíraly za asi 30 minut, kdy pak trpěl výraznými mimovolními pohyby typu choreatických dyskinez, po asi další 1 hodině těchto pohybů se stav postupně normalizoval, hybnost byla dobrá a pak po další asi 1 hodině se dostavila zvýšená ztuhlost a zpomalenost pohybů (off fáze). Tento stav si pak vynucoval podání další dávky levodopy a biperidenu po asi 2,5 hodinách po předchozí dávce, aby pacient byl schopen práce v zaměstnání. Pacient od 16.00 hod., tedy od poslední dávky levodopy a biperidenu, byl hybný poměrně dobře do asi 19.00 hodin, pak výrazná rigidita a tremor prakticky vylučovaly jakékoliv aktivity pacienta, ten stav řešil časným ukládáním ke spánku. Masivní hyperkinezy, které se objevovaly přes den po podání medikace, pacientovi nevadily ve vykonávání jeho zaměstnání, ani jej subjektivně neobtěžovaly, byly pro něj mnohem přijatelnější než celkové zpomalení pohybů a tremor končetin. Další dávky léků po poslední dávce v 16.00 nechtěl užívat, domníval se, že by se stal na medikaci závislý ve smyslu toxikomanie. Počítačová tomografie mozku v roce

1997 byla s normálním nálezem. V tomto stavu pacient přichází v srpnu 1998 do naší ambulance pro extrapyramidová onemocnění a kognitivní poruchy.

Při neurologickém vyšetření měl pacient výrazné choreatické hyperkinezy na horních končetinách s velkou amplitudou, zasahovaly též dolní končetiny a objevovaly se i orofaciálně. Na končetinách byly hyperkinezy výraznější pravostranně. Choreatické pohyby rušily sed, v chůzi se zvýrazňovaly, chůze byla výrazně tanečního rázu. Během těchto hyperkinez se při vyšetření souběžně objevoval klidový pomalý výrazný tremor akra pravé horní končetiny, amplituda se postupně zvyšovala. Během následujících 15 minut pacient ztrácel hyperkinezy, tremor se zvýraznil, byl klidový, pomalý, přibližně 5 Hz, rušil se posturálně, objevil se i na levé horní končetině. Dostavila se bradykineza, výraznější na horních končetinách vpravo. Chůze ztrácela taneční charakter, ale nedostavilo se semiflekční postavení, byla jen celkově zpomalená, kroky byly jen mírně zkráceny, synkineza byla v chůzi horší na pravé horní končetině. Zhoršovala se také řeč, byla tichá, nevýrazná, bez modulace, mimika postupně pratically zcela mizela. Nebyly zastiženy příznaky pyramidové, nebyly známky hrubšího kognitivního deficitu. Vyšetření pacienta bylo provedeno asi 1,5 hodiny po podání 100 mg levodopy a 1 mg biperidenu.

Z neurologického vyšetření a anamnezy vyplynulo, že pacient trpí kolísáním stavu hybnosti (fluktuacemi) typu vyčerpání účinku levodopy se zhoršením stavu na konci účinku dávky (wearing-off fenomen). Pacient měl navíc úzké terapeutické okno se snadným vyvoláním dyskinez na vrcholu účinku dávky (monofazické dyskineze). Stav hybnosti kolísá rychle, byl závislý na době podání léků, nedocházelo k chaotickému kolísání stavu hybnosti. Byl zde ale náleze současného výskytu příznaků on i off při vyšetření, což hovořilo pro současnou rozdílnou úroveň senzitivity dopaminergních receptorů v bazálních gangliích pacienta. Známky off stavu v odpoledních a večerních hodinách souvisely s nevhodně rozmístěnými dávkami medikace přes den, kdy převažovalo podávání v dopoledních hodinách.

Z uvedených skutečností vyplývalo, že snaha zlepšit stav hybnosti a její kolísání přes den povede nejspíše k nutnosti podání dalších dávek levodopy v odpoledních a večerních

hodinách. Navíc ale bylo zřejmé, že stav při takto velmi výrazných změnách hybnosti nebude zcela uspokojivý, jelikož terapeutické okno je u tohoto pacienta poměrně úzké, změny hybnosti probíhají rychle, mezi stavem s hyperkinezami a stavem s rigiditou, bradykinezou a tremorem prakticky není stav dobré hybnosti, hyperkinezy navíc způsobuje poměrně nízká jednotlivá dávka levodopy. Proto jsem se rozhodl k léčbě v kombinaci s dopaminergním agonistou s dlouhým biologickým poločasem, který by měl fluktuace stavu hybnosti přes den vyhladit. Biologický poločas pergolidu činí až 27 hodin. Vzhledem k věku pacienta jsem zvolil pergolid mesilat (Permax, tbl. po 0,05 mg, 0,25 mg, 1,0 mg), se kterým jsem začal titrací dávky. Levodopu jsem zvýšil o jednu dávku 100 mg a léky jsme začali podávat pravidelně po 3 hodinách, tedy v 5 hodin, 8 hodin, 11 hodin, 14 hodin, 17 hodin, 19 hodin. S každou dávkou levodopy byl podán 1 mg biperidenu. Podle schématu doporučeného výrobcem jsme progresivně zvyšovali dávky na 0,75 mg denně dosažené 21. den titrace. Dávky pergolidu byly podávány v 5 hodin, 11 hodin a 17 hodin.

Při kontrole 21. den titrace se potíže pacienta zlepšily, ubylo celkového trvání off stavů hybnosti. Zvýšila se sice doba trvání hyperkinez, pacient ale stav hodnotil jako lepší. Pokračovali jsme tedy v titraci pergolidu za postupného snižování biperidenu a 27. dne od počátku titrace jsme dospěli k 1,25 mg pergolidu a 2 mg biperidenu denně. Efekt pergolidu byl zřetelný, zcela nahradil klesající dávku biperidenu. Rozsah fluktuací se ale od 21. dne titrace prakticky nezměnil. Proto jsem zvolil taktiku zvýšení pergolidu do maxima a využití jeho dlouhého biologického poločasu. Postupnou titrací jsem dospěl 66. den titrace k dávce 3 mg pergolidu za den ve třech dávkách v 5, 11 a 17 hodin. Dávka levodopy byla snížena na 200 mg/den, rozdělená v 5 dávkách střídavě 1/2 a 1/4 tbl. Madoparu 250 mg tbl. (v 5, 9, 13, 17 a 20 hodin). Stav hybnosti byl dále zlepšen, nyní již bylo možné podávat medikaci po 4 hodinách, přičemž se zpomalil průběh fluktuací. Nadále ale mezi stavy s hyperkinezami a stavy s rigiditou a tremorem nebyly stavy s dobrou hybností, nadále bylo možno najít i v přechodech známky obou těchto stavů zároveň. Vzhledem k těmto skutečnostem, relativně nízkému věku pacienta a zkušenostem v literatuře s podáváním denních dávek pergolidu dosahujících 4,5 mg denně (2,3), bylo pokračováno do titrace pergolid 4 mg denně ve 3 dávkách, Pergolid byl podáván v 5, 13 a v 19 hodin. Postupně byla levodopa souběžně snížena na 100 mg denně v 1 ranní dávce. Hybnost byla nyní ale nadále s fluktuacemi, s tendencí k hyperkinezám, které přesahovaly 50% denní bdělé doby pacienta, pacient měl tendenci posunout si dávku ve 13:00 hodin na dřívější dobu pro rigiditu a tremor. Proto nakonec byl pergolid od 110. dne podáván ve výsledné dávce 4,5 mg/den rozdělená v 5 dávkách, tedy v 5, 9, 13, 17 a ve 20 hodin, kdy bylo podáváno po 1 tbl Pergolidu síly 1 mg a ve 20 hodin 1/2 tbl této síly. Levodopa byla zcela vysazena. Pacient byl tedy léčen pergolidem v monoterapii. Hybnost pacienta byla velmi uspokojivá, fluktuace byly velmi vyhlazeny, nedocházelo k stavům s výraznější rigiditou a tremorem. Pacient při vyšetření trpěl lehkými hyperkinezami, které zasahovaly zejména horní končetiny více vpravo, při deviaci pozornosti

byly i orofaciální hyperkinezy. Tremor se objevoval ale také, jemný, pomalý, klidový, rušící se posturálně a pohybem, který nestabilně postihoval akromiální klouby horní končetiny, přičemž na levé horní končetině byly v těchto okamžicích přítomny nadále hyperkinezy. Rigidita nebyla prakticky zvýšena. Chůze zůstala lehce taneční, choreatická, nebyla ale zásadně hyperkinezami rušena, zůstala nadále samostatná bez potíží.

Během léčby a titrace pergolidu se objevily nežádoucí účinky medikace, jednalo se o nauseu a ortostatické vertigo. Tyto příznaky se objevily od dávky 0,75 mg pergolidu denně. Byl proto nasazen dromperidon (Motilium tbl.) v dávce 30 mg denně rozdělená ve 3 dávkách a byl zvýšen příjem tekutin v rámci pitného režimu na 2 litry denně. Stav byl takto zvládnut a nežádoucí účinky odezněly.

V celkovém hodnocení pacient vykonával bez potíží své zaměstnání, jeho výkonnost se zvýšila. Navíc se zlepšila hybnost a kvalita života v odpoledních hodinách, kdy se zlepšily kontakty s rodinou a přáteli. Poměrně výrazně pacientovi pomohlo v pracovním zařazení a sociálních kontaktech zlepšení řeči, která byla jinak výrazně zhoršena v off stavech.

Na srpnové kontrole letošního roku byly zastíženy již tendence k off stavům ráno před podáním ranní dávky pergolidu a v následujících 2 hodinách, stav byl řešen podáním 50 mg levodopy ráno v 5.00 hodin. Toto řešení se nyní podle další kontroly pacienta jeví úspěšné.

Diskuze: Na uvedené kazuistice si můžeme demonstrovat několik problémů, které se vyskytují u komplikovaných onemocnění PN a jejich možnost řešení. Zde je uveden pacient s dyskinezami na vrcholu účinku dávky. Vzhledem k tomu, že mezi stavem s dyskinezami a stavem se zvýšenou rigiditou, bradykinezí a tremorem nebyl pacient v dobrém stavu hybnosti ani chvíli, můžeme uvažovat i o tom, že trpěl dyskinezami bifazickými, tedy dyskinezami na začátku a konci účinku dávky levodopy. Tato teorie by šla otestovat zvýšením dávek levodopy. Pokud by se ve stavu objevil okamžik dobré hybnosti po dyskinezách a do off stavu by se pacient navracel skrze dyskinetické stadium, byly by potvrzeny tyto bifazické dyskinezy. Pak by terapie spočívala zejména ve zvýšení dávek standardní levodopy a zkrácení intervalů dávek. U našeho pacienta ale zkrácení těchto intervalů již prakticky nebylo možno provést, musel by brát levodopu každé 2 hodiny, což by negativně ovlivnilo jeho kvalitu života. Navíc se pacient v minulosti sám pokusil stav upravit tím, že si bral 200 mg levodopy každé 2–3 hodiny v 5 dávkách za den, tato jeho snaha skončila masivními choreatickými dyskinezami, které prakticky celý den neustávaly a znemožnily mu denní aktivity. Tyto dyskinezy byly velmi výrazné, protože i poměrně velký nálezh hyperkinez, které měl pacient v ambulanci při vyšetření, jej subjektivně neobtěžoval. Stavy dobré hybnosti se neobjevily. Tím bylo potvrzena správnost původní teorie, že se u pacienta jedná o dyskinezy monofazické. Ty se obvykle řeší snížením jednotlivých dávek levodopy a zkrácením intervalu mezi dávkami a opatrným vysazením anticholinergní medikace, která může vést ke zvýraznění těchto dyskinez, dále máme možnost přejít na retardované formy levodopy nebo na kombinaci s agonisty dopaminu (3). Kombinace levodopy ve více dávkách a dopaminergního agonisty, zejména déle působící-

Tabulka 1. Agonisté dopaminu (upraveno dle (3)), tučně jsou vytištěny preparáty dostupné na našem trhu

název	afinita k receptorům					T 1/2 (h)	obvyklá celková denní dávka (mg)	trvání účinku
	D1	D2	D3	D4	D5			
dopamin	+	+	+	+	+	x	x	x
bromokriptin	–	+	+	+	+	3–8	10–40	3–4
cabergolin	0	+	?	?	?	> 24	0,5–5	24
dihydroergokriptin	±	+	?	?	?	16	60–120	6–8
lisurid	–	+	?	?	?	2–3	1–3	2–3
pergolid	+	+	+	+	+	27	1–4	4–6
pramipexol	0	+	+	+	0	8–12	1,5–4,5	4–6
ropinirol	0	+	+	0	0	6	6–18	4–6
tergurid	–	±	?	?	?	4	1–5	

ho, je také strategie používaná při překonávání wearing-off fenoménu. Tímto dosáhneme stabilizace plazmatických hladin levodopy a vyrovnání stimulace dopaminergních receptorů. V souladu s touto tezí byl pacient převáděn na kombinaci levodopy s agonistou dopaminu za současného vysazení anticholinergika. Nejprve se nepodařilo snížit jednotlivé dávky levodopy. Vzhledem k rychlým změnám v hybnosti a malému terapeutickému oknu jsme dospěli do patové situace, kdy bylo možno jen prodloužit intervaly mezi jednotlivými dávkami a tak alespoň částečně zlepšit komfort pacienta, celkový stav se ale příliš nezměnil. V dalším kroku, kdy jsme se rozhodli k monoterapii námi užitým agonistou dopaminu, pergolidem, byl již zaznamenán průlom ve stavu, kdy se podařilo natitrovat dávku tak, aby pacient byl sice lehce dyskinetický po většinu dne, ale neupadal do výraznějších off stavů ani do příliš výrazných dyskinezií a fluktuace tak byly vyhlazeny. Poměrně vysoká dávka 4,5 mg denně není v rozporu s informacemi z literatury, kdy se udávané použité denní dávky pergolidu pohybují v rozmezí 1–4 mg/den (3), ale mohou dosahovat až 7,5 mg/den (1). Pro pacienta jsem vybral do kombinace k levodopě pergolid pro jeho dlouhý biologický poločas a pro vysokou účinnost. I při dlouhém biologickém poločase pergolidu bylo nutno jej podávat v 5 denních dávkách, z toho je vidět jak nestabilní a hypersenzitivní na stimulaci byly dopaminergní receptory v bazálních gangliích našeho pacienta. Alternativou k pergolidu by mohl být pramipexol (Mirapexin). Údaje o biologických poločasech dopaminergních agonistů a dávkových ekvivalentech jsou uvedeny v tabulce 1. Z literárních údajů (3) a na základě našich klinických zkušeností se pergo-

lid jeví jako nejúčinnější agonista dopaminu. Jako ergolino-vý derivát má ale řadu nežádoucích účinků, ke kterým patří zejména nauzea, zvracení, posturální hypotenze, které lze řešit podáním dromperidonu, ale i exacerbace ischemické choroby srdeční a peptického vředu. Pramipexol má jako non-ergolino-vý derivát potlačen tyto nežádoucí účinky, což jej činí výhodným preparátem v léčbě zejména starších pacientů. S pergolidem jsou ale mnohem delší zkušenosti a to i v monoterapii, pokud srovnáváme údaje s pramipexolem. Proto zejména u mladších nemocných, t.j. u kterých není pravděpodobná zátěž ischemickou chorobou srdeční, není výraznější ortostatická hypotenze, volíme spíše pergolid. Ale i tak je nutno často použít dromperidon k vyřazení nežádoucích účinků.

Závěr: Na příkladu kazuistiky pacienta jsme si ukázali některé aspekty strategie léčby komplikací Parkinsonovy nemoci, zejména překonávání wearing-off fenoménu a monofazických dyskinezií u nemocného s výrazně nevyrovnanou senzitivitou dopaminergních receptorů. V minulosti obtížně řešitelná situace je díky novým farmakům mnohem lépe zvládnutelná, přináší pacientům lepší kvalitu života, pomáhá jim zachovat si soběstačnost a často jim pomáhá vykonávat i nadále své zaměstnání. Na počátku uplynulého desetiletí by naše snahy o léčbu podobných stavů vedly k medikaci, která by výrazně ovlivnila denní režim pacienta a nepřinesla by nejspíše kýžené výsledky. Léčba Parkinsonovy nemoci udělala za poslední léta obrovský skok kupředu a jen doufáme, že se na nynější úrovni svých možností nezastaví a bude ještě efektivněji pomáhat v boji s touto chorobou.

Literatura:

1. Linazasoro G., Obeso J.A., Gómez J.C., Martínez M., Antonini A., Leenders K.: Modification of Dopamine D2 Receptor Activity by Pergolide in Parkinson's Disease: An In Vivo Study by PET. *Clin. Neuropharmacology*, 22, No5, 1999, 277–280.

2. Ružička E., Jech R., Roth J., Michalčíková B., Volfová M.: Agonisté dopaminu v léčbě Parkinsonovy nemoci: Zkušenost s pergolidem. *Čes. a slov. Neurol.Neurochir.*, 63/96, No5, 2000, 283–290.

3. Ružička E., Roth J., Kaňovský P. a kol.: Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy. Vydalo Galén, Praha, 2000, 293s.