

# PRVNÍ ZKUŠENOSTI S KONTINUÁLNÍ DOPAMINERGNI STIMULACÍ U POKROČILÉ PARKINSONOVY CHOROBY

MUDr. Martin Vališ<sup>1</sup>, MUDr. Radomír Taláb, CSc.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Gerhard Waberžinek, CSc.<sup>1</sup>, MUDr. Petr Štěpán<sup>1</sup>, Martina Mulačová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

<sup>2</sup>LF UK, Hradec Králové

**Kazuistika 79letého muže s pokročilou Parkinsonovou chorobou ve stadiu pozdních hybných komplikací, u kterého byla poprvé v České republice úspěšně zahájena kontinuální dopaminergní stimulace Duodopou po selhání klasické farmakoterapie.**

**Klíčová slova:** pokročilá Parkinsonova choroba, motorické komplikace, kontinuální dopaminergní stimulace – Duodopa.

Neurol. pro praxi, 2008; 9(3): 179–181

## Seznam zkratk

BG – bazální ganglia

CDS – kontinuální duodenální dopaminergní stimulace

DBS – deep brain stimulation, hloubková mozková stimulace

MMSE – Mini Mental State Examination

PEG – perkutánní gastrostomie

PN – Parkinsonova nemoc

UPDRS – Unified Parkinson's disease Rating Scale

## Úvod

PN vzniká dle klasické definice na podkladě neuronální ztráty v pars compacta substantiae nigrae s následným snížením syntézy dopaminu včetně alterace dalších neurotransmiterů (serotoninu, acetylcholinu a další). Kombinace poškození neuronů různých typů je u PN mimořádně komplexní. Braakova teorie z roku 2002 představuje PN jako plynule progresivní neurodegenerativní proces, který postupně postihuje řadu mozkových systémů (3). V terapii PN nastal zlom po zavedení levodopy (L-dopa). L-dopa je doposud nejúčinnějším lékem a zlatým standardem v léčbě PN. Agonisté dopaminových receptorů mají zpravidla nižší antiparkinsonský účinek než L-dopa, ale jejich užití snižuje výskyt pozdních hybných komplikací. Inhibitory katechol-O-metyltransferázy (entacapon, tolcapon) na periférii tlumí odbourávání L-dopa a zvyšují její množství procházející hematoencefalickou bariérou (13). Antagonista glutamátových receptorů s anticholinergním a dopaminergním účinkem (amantadin) a inhibitory monoaminoxidázy B (selegilin, rasagilin) jsou pomocnými léky s mírným efektem na projevy PN (7). Neurochirurgická terapie je indikována, když selhává farmakologická léčba. Chirurgie lezionální (pallidotomie) je v poslední době zatlačena do pozadí velmi efektivní metodou

DBS. Neurotransplantace kmenových buněk může být novou metodou v budoucnosti. V prvních letech po stanovení diagnózy PN lze léčbou vcelku účinně zvládat motorické symptomy této choroby. S progresí onemocnění jsme nuceni zvyšovat dávku a frekvenci podávání L-dopa. Objevuje se později stadium pozdních hybných komplikací, u kterého je již dlouhodobá léčba obtížná (2). Pro zlepšení stavu u pokročilých komplikovaných stadií PN máme v současné době prakticky jen tři terapeutické možnosti: DBS, kontinuální podkožní infuze apomorfinu a CDS – Duodopa gel.

## Kazuistika

Popisujeme případ 79letého muže s velmi pokročilou PN podle modifikovaných klinických diagnostických kritérií United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (6). Prvními projevy PN byly v roce 1990 tremor a hypokineza. Příznaky byly více patrné na pravostranných končetinách. Terapie L-dopa byla zahájena v červnu roku 1999. Pozdní hybné komplikace typu fluktuací a wearing off byly přítomny od května 2001. Pacient byl bez významného kognitivního deficitu. Při hodnocení testem MMSE v roce 2007 dosáhl skóre 24 bodů. V únoru 2007 se stav pacienta významně zhoršil z důvodu bakteriálního infektu dýchacích cest. Pro nedostatečnou účinnost antibiotické terapie v domácím prostředí byla nutná hospitalizace. V té době byl léčen levodopou v dávce 700 mg a amantadinem v dávce 200 mg pro die. V následujících měsících byly nutné opakované hospitalizace na jednotce intenzivní péče pro recidivující těžké bronchopulmonální infekty. Pro poruchy polykání a recidivující aspirace byla v březnu 2007 zavedena PEG. Pro závažnou recidivu bronchopneumonie v dubnu 2007 byl pacient v terminálním stadiu a bez pozorovatelných příznaků účinnosti léčby perorální formou

L-dopa (imobilizační syndrom s těžkou generalizovanou hypokinezou a rigiditou, „celodenní off“). Na žádost rodiny byl pacient přeložen v dubnu 2007 na Neurologickou kliniku FN Hradec Králové. Pro minimální efekt kombinované perorální terapie (L-dopa/carbidopa/entacapon 150/ 37,5/200 mg 5 × 1, L-dopa /carbidopa CR 200/50 mg 1 × 1, amantadin 100 mg 2 × 1) byla opakovaně podána série infuzí amantadinu s jen částečnou a přechodnou účinností. Infuzní podkožní terapie apomorfinem byla vzhledem k těžké kachexii a věku vysoce riziková. Pro špatný celkový stav a pokročilý věk byla kontraindikována léčba DBS.

Rodina pacienta usilovala o terapii Duodopou, která jako jediná připadala v úvahu. Nejdříve předcházela otevřená informační diskuze s rodinou na žádost výrobce k bezpečnému zajištění první aplikace této léčby (logistika, praktická aplikace, stav pacienta, personální a materiální vybavení, úhrada léčby, rizika a efekt terapie) na Neurologické klinice FN. Poté následoval krátký edukační výcvik ošetřující sestry a lékaře s teoretickou a praktickou přípravou k aplikaci Duodopy. Léčba byla zahájena při krátké hospitalizaci v červnu 2007. Po stabilizaci stavu se zaznamenanou pří-

Obrázek 1. Po třech měsících léčby CDS



**Tabulka 1. Incidence kognitivních a psychických problémů asociovaných s DBS ve skupině 1398 pacientů (podle 15)**

|                      |         |
|----------------------|---------|
| kognitivní dysfunkce | 41 %    |
| deprese              | 8 %     |
| hypománie            | 4 %     |
| úzkostné poruchy     | < 2 %   |
| změny osobnosti      | < 0,5 % |
| hypersexualita       | < 0,5 % |
| apatie               | < 0,5 % |
| úzkost               | < 0,5 % |
| agresivita           | < 0,5 % |

znivou klinickou odpovědí na aplikovanou léčbu byla provedena titrace účinné dávky. Duodopa je intestinální gel s kombinací L- dopa + karbidopa (4 : 1) o síle 20/5 mg v 1 ml. Stabilní terapie pokračovala s ranní bolusovou dávkou 13 ml s následnou udržovací denní dávkou 3,2 ml/h (7–22 hodin) a noční pauzou. Pacient byl následně po dvou dnech předán do domácí péče. Další kontroly pacienta byly prováděny jednou týdně praktickým lékařem v domácím prostředí. Neurolog poskytoval nemocnému telefonické konzultace a ambulantní kontrolu prováděl každé dva týdny. Léčba Duodopou byla indikována vzhledem k vyčerpání všech dostupných možností léčby za usilovné aktivity rodiny pacienta pomoci svému bližnímu. Uvedená léčba v současné době není standardem v České republice. O pokračování v léčbě bylo rozhodnuto na základě dokumentované pozitivní terapeutické účinnosti. Došlo ke zlepšení UPDRS skóre ve všech částech I.–IV. o více než 40 % (120–70b.) a zlepšení z 5. stadia na čtvrté v off stavu podle modifikované stupnice dle Hoehnové a Yahra. Další léčba probíhala v domácím prostředí v režimu samoplátce a nebyla nutná další hospitalizace. V průběhu následujících sedmi měsíců léčby byl pacient bez komplikací. V současné době je schopen chůze v chodítku nebo s pomocí druhé osoby. Aktivně se zapojuje do běžného života a je schopen perorálního příjmu potravy a tekutin (obrázek 1).

## Diskuze

U pokročilých stupňů PN s motorickými komplikacemi má kombinovaná farmakoterapie často limitovanou účinnost. Rozvíjejí se typické dyskineze u pacientů užívajících dlouhodobě L-dopa. Snížení dávky L-dopa vede k redukci dyskinezi, ale je spojeno se snížením účinnosti léčby. Projevuje se především nárůstem off času (času zhoršené hybnosti) (1). Účinek samostatné L dopa je limitován velmi krátkým plazmatickým poločasem (60 minut). Po přidání karbidopy se prodlužuje na 90 minut (10). Kolísání hladin L-dopa v séru při perorálním podávání vede k pulzatilní stimulaci dopaminových recep-

**Obrázek 2. Pumpa a set pro aplikaci enterální infuze levodopa/carbidopa gelu. Reprodukováno se souhlasem Solvay Pharma**



torů v mozku, což s progresí PN vede ke zhoršení pozdních hybných komplikací (fluktuace, dyskineze, wearing of) (12). Pro dosažení významného zlepšení stavu máme v současné době k dispozici tři terapeutické možnosti: DBS, kontinuální podkožní infuze apomorfínu a CDS – Duodopa gel. Všechny tři možnosti jsou prokazatelně účinné a mají svoje výhody a nevýhody.

DBS je efektivní metoda sloužící ke zmírnění motorických příznaků u pacientů, kteří již nejsou dostatečně dobře kompenzováni léčbou antiparkinsoniky. Podle toho, které struktury v bazálních gangliích stimulujeme, dochází k rozdílnému ovlivnění základních příznaků PN. Větší množství vylučujících kritérií (např. neodpovídavost na L-dopa, demence a poruchy poznávacích funkcí, deprese, jiné závažné somatické onemocnění) činí tuto možnost léčby dostupnou jen pro vybranou skupinu pacientů. Vzhledem k invazivitě výkonu je nutné zmínit také riziko krvácení či infekce. Minimalizováno je pečlivým výběrem pacientů a činí maximálně 3 % (5). Vyskytují se také kognitivní a psychické problémy při léčbě DBS (15) (tabulka 1).

Efekt apomorfínu je ověřený ve více nekontrolovaných studiích, které ale zahrnují malé množství pacientů. Jako u ostatních dopaminergních agonistů je jeho užití limitované rizikem rozvoje závažných psychiatrických komplikací a lokálních reakcí na terapii (až v 70 % případů) (4, 8). DBS byla u našeho nemocného kontraindikována a terapie apomorfínem vyhodnocena jako riziková.

CDS představuje novou možnost léčby L-dopa, která zajišťuje stabilní účinnou dávku L-dopa v séru a vede k významné redukci motorických komplikací a zvýšení podílu „on“ stavu (14). Nevýhodou je nutnost zavedení PEG, která je pacienty všeobecně hůře přijímána (obrázek 2).

V přímém porovnání DBS a CDS nalezneme některé technické odlišnosti. Délka „titrace“ léčby je u DBS až několik týdnů oproti dnům u CDS. Liší se také invazivitou obou výkonů, technikou kontroly léčby vzhledem k umístění uvnitř (DBS) a mimo tělo (CDS) (17).

V současné době má přípravek Duodopa na základě rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv ze dne 18.3.2008 stanovenou úhradu 21 854,80 Kč za balení pokrývající týdenní léčbu.

Duodopa je s preskripčním omezením, které stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění: E, P, S, E: přípravek může předepsat pouze neurolog a nelze preskripci delegovat na praktického lékaře. Indikační omezení P: určen pro léčbu pokročilé Parkinsonovy nemoci, která reaguje na léčbu L-dopa a je doprovázena těžkým kolísáním motoriky a L-dopa indukovanými dyskinezemi, pokud dostupné kombinace antiparkinsonik neposkytují uspokojivou kompenzaci stavu. Pro pacienty s výraznými polykacími obtížemi znemožňujícími odpovídající léčbu perorálně podávanými přípravky. Pacientům s pozitivním testem klinické odpovědi na přípravek Duodopa podávaný dočasnou nasoduodenální sondou, před zavedením permanentní sondy.

Vzhledem k nákladnosti léčby je podávání přípravku Duodopa omezeno na centra specializované péče – omezení S. Přípravek předepisuje lékař specializovaného pracoviště, které splňuje odborné předpoklady pro léčbu Parkinsonovy choroby a má uzavřenou smlouvu s příslušnou zdravotní pojišťovnou.

## Závěr

CDS představuje účinnou a bezpečnou možnost léčby u pacientů s kontraindikací DBS (9, 11). Významný užitek z této léčby mohou mít pacienti ve velmi pokročilém stupni PN (16) a kazuistika našeho pacienta potvrzuje zkušenosti popsané v literatuře.

## MUDr. Martin Vališ

Neurologická klinika LF UK a FN  
Nezvalova 265, 500 05 Hradec Králové  
e-mail: Valismar@seznam.cz

## Literatura

1. Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001; 16: 448–458.
2. Antonini A. Continuous dopaminergic stimulation-From theory to clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 24–28.
3. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rub U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 2002; 249 (Suppl. 3): 1301–1304.
4. Deleu D, Hanssens Y, Northway MG. Subcutaneous apomorphine: an evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2004; 21: 973–981.
5. Hariz MI. Complication of deep brain stimulation surgery. *Mov Disord* 2002; 17(Suppl 3): S162–S166.
6. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181–184.
7. Jankovic J. An update on the treatment of Parkinson's disease. *Mt Sinai J Med* 2006; 73: 682–689.
8. Kanovsky P, Kubova D, Bares M, Hortova H, Streitova H, Rektor I, et al. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of two-year, prospective follow-up. *Mov Disord* 2002; 17: 188–191.
9. Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease – long-term experience. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 343–348.
10. Nutt JG, Holford NHG. The response to levodopa in Parkinson's disease: imposing pharmacological law and order. *Ann Neurol* 1996; 39: 561–573.
11. Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs. oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 216–223.
12. Obeso JA, Rodriguez-Oroz M, Marin C, et al. The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits. *Neurology* 2004; 62: 17–30.
13. Rektorová I, Rektor I. Parkinsonský syndrom. In: Rektor I, Rektorová I, et al. *Centrální poruchy hybnosti v praxi. Movement disorders*. Praha: Triton 2003; 21–70.
14. Stocchi F, Olanow CW. Continuous dopaminergic stimulation in early and advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62: 56–63.
15. Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12: 265–272.
16. Westin J, Nyholm D, Groth T, Dougherty MS, Yerramsetty PK, Palhagen SE. Outcome prediction of enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12: 509–513.
17. Wolters CHE. Deep brain stimulation and continuous dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 18–23.