

Farmakoterapie pokročilé Parkinsonovy nemoci ve světle doporučených postupů

prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., MUDr. Kateřina Farníková

Centrum pro diagnostiku a léčbu neurodegenerativních onemocnění

Neurologická klinika LF UP a FN, Olomouc

Doporučení pro léčbu, tzv. terapeutická guidelines Parkinsonovy nemoci, jsou sestavována již déle než 15 let. Původní krátká a stručná doporučení byla v důsledku rozvoje jak poznání příznaků nemoci, tak i terapeutických možností nahrazena několikadílnými doporučeními, která se separátně věnují motorickým i non-motorickým příznakům Parkinsonovy nemoci. V současné době existují jak evropská, tak i americká varianta doporučených léčebných postupů, která jsou sice návodem, ale nikoliv závazným; jejich aplikace musí být kreativní a musí respektovat individuální rysy nemoci u konkrétního pacienta.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, doporučené postupy.

Pharmacotherapy of advanced Parkinson's disease with respect to the guidelines

The therapeutic guidelines for Parkinson's disease have been developed for more than 15 years. Due to improved recognition of the symptoms of the disease and extended therapeutic options, the original short and brief guidelines have been replaced by multipart guidelines that separately deal with motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease. Currently, there are both European and American variants of therapeutic guidelines which serve as guidance, but not an obligatory one; their application has to be creative and respect individual features of the disease in a particular patient.

Key words: Parkinson's disease, guidelines.

Neurol. pro praxi 2010; 11(4): 244–249

Seznam zkratk

EFNS – Evropské federace neurologických společností

L-DOPA – levodopa

CNS – centrální nervový systém

DDC – dopa-dekarboxyláza

COMT – katechol-O-metyl transferáza

MAO-B – monoaminoxidáza B

MAO-A – monoaminoxidáza A

Parkinsonova nemoc 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. Bohužel, toto ovlivnění je jak pozitivní (zpomalení progresu nemoci a invalidizace nemocného), tak i negativní (geneze motorických i non-motorických komplikací pozdního stadia nemoci). Dopaminergní léčba totiž působí nejen přímo na dopaminových receptorech ve striatu, ale zpětnově ovlivňuje i nigralní neurony, kde je dopamin syntetizován. Na rozvoji komplikací se nepochybně podílí i abnormální fungování NMDA receptorů a adrenergických receptorů. Komplexní terapie pokročilého stadia Parkinsonovy nemoci je tedy velmi komplikovaná záležitost, která vyžaduje dobrou spolupráci lékaře, pacienta i jeho rodiny

a trvalý a podrobný monitoring motorického i mentálního stavu.

Tak jako u většiny jasně definovaných a chronických onemocnění, i u Parkinsonovy nemoci dochází v posledních 15 letech k definici standardu jak diagnostiky, tak (a to především) terapie. Po prvních, spíše nesmělých pokusech definovat požadavky na léčbu počátečního a pokročilého stadia Parkinsonovy nemoci, došlo ke snaze o národní a nadnárodní konsenzu a vytvoření fungujících doporučení pro léčbu. Prvním uceleným konceptem byla americká doporučení Olanowa a Kollera (Olanow a Koller, 1998), publikovaná v roce 1998, ale fakticky vzniklá kolem roku 1995. Proto obsahovala spíše jen nevýraznou reflexi rozvoje a nástupu jak nových preparátů (především z řady agonistů dopaminu), tak i celých nových terapeutických postupů v léčbě pokročilého, komplikovaného stadia Parkinsonovy nemoci, jako jsou hluboká mozková stimulace, duodenální infuze L-DOPA nebo podkožní infuze apomorfínu. Tohoto nedostatku si pracovní skupina American Academy of Neurology byla dobře vědoma. Práce na nové verzi léčebných doporučení byly zahájeny v roce 2003 a nová verze doporučených léčebných postupů pokročilé Parkinsonovy nemoci byla uvedena na meetingu American Academy of Neurology v San Diegu v roce 2006 (Pahwa et al., 2006). Vzhledem k tomu, že znalost všech aspektů pozdního stadia Parkinsonovy nemoci

mezitím významně pokročila, byla doporučení již rozdělena na zmíněnou základní část (Pahwa et al., 2006), ke které byla přidána v samostatné edici doporučení léčby části non-motorických příznaků (Miyasaki et al., 2006); doporučení léčby zbývajících částí non-motorických příznaků byla publikována až v roce 2010 (Zesiewicz et al., 2010).

V Evropě byly práce na jednotlivých doporučeních pro léčbu počáteční i pokročilé fáze Parkinsonovy nemoci zahájeny v roce 2002. Pracovní skupina byla delegována zčásti evropskou sekci The Movement Disorder Society, zčásti tzv. Scientists' Panel on Parkinson's Disease Evropské federace neurologických společností (EFNS). Po veřejné prezentaci doporučení během meetingu EFNS v Glasgow v roce 2006 byla publikována koncem téhož roku (Horstink et al., 2006) a jsou prakticky platná dodnes. Nová verze, reflektující pokrok na tomto poli v posledních 3 letech již byla připravena, ale publikována by měla být až letos.

Česká doporučení vznikala od r. 1997 jako iniciativa Extrapyramidové sekce České neurologické společnosti. První verze doporučení pro léčbu Parkinsonovy nemoci byla publikována v r. 1998 (Růžička a Roth, 1998), dále jako oficiální materiál byla schválena výborem neurologické společnosti v r. 1999, a stále jsou dostupná na webu společnosti (www.czech-neuro.cz), přesto že od r. 2009 existuje nová verze, která však dosud nebyla publikována časopisecky.

Přehled medikamentů, doporučených ve standardech léčby pokročilé Parkinsonovy nemoci

L-DOPA

L-DOPA (levodopa) je stále vnímána jako tzv. „zlatý standard“ léčby Parkinsonovy nemoci, a to i v pokročilém stadiu. V pokročilém stadiu onemocnění užívají v nějaké formě L-DOPA prakticky všichni pacienti, kteří jsou léčeni pro Parkinsonovu nemoc.

L-DOPA sama o sobě není léčivou molekulou, je prekurzorem dopaminu. Na rozdíl od dopaminu je ale aktivně transportována přes střevní stěnu (vstřebává se v duodenu a hlavně jejunu), a bez problémů přestupuje přes hematoencefalickou bariéru. L-DOPA je fragilní molekula a na periférii i v CNS je poměrně rychle metabolizována několika enzymy. V zažívacím traktu je štěpena na neúčinné metabolity pepsinem a rozkládána kyselinou chlorovodíkovou. Na periférii je metabolizována (pořadí podle intenzity metabolismu) dopa-dekarboxylázou (DDC), catechol-O-metyl transferázou (COMT) a monoaminoxidázou B (MAO-B). V CNS je metabolizována (pořadí opět podle intenzity metabolismu) COMT, MAO-B, DDC a monoaminoxidázou A (MAO-A). Zbývající, nezmetabolizovaný objem L-DOPA se pomocí hematogenního a extracelulárního transportu dostává k buňkám striata, kde je tato L-DOPA metabolizována na dopamin a působí na dopaminergních receptorech (všech tříd, zejména ale D2) jako náhrada za dopamin endogenní.

Léčba L-DOPA je ve všech doporučeních vnímána jako efektivní a dostatečně bezpečná. Kromě intoxikace při předávkování, která se většinou manifestuje psychiatrickou symptomatikou, je za jediný závažnější nežádoucí účinek považována ortostáza. Všechna doporučení také uvádějí, že systematická terapie L-DOPA pomocí tzv. standardních preparátů stimuluje dopaminergní receptory tzv. pulzním způsobem. To je příčinou situace, kdy po několikaleté léčbě dochází k habituaci efektu L-DOPA a tzv. re-settingu („přestavení“) dopaminergních receptorů. Podobně jsou ovlivňovány receptory zpětnovazebné v oblasti substantia nigra. Tyto dva děje jsou příčinou vzniku tzv. wearing-off fenoménu (zkracování efektu dávky) a fluktuací, nejčastěji charakteru on-off, a dyskinezií. Tzv. „controlled-release“ preparáty L-DOPA všechna doporučení zmiňují, ale konstatují jejich poměrně malou účinnost při řešení tohoto problému, a doporučují jejich užití hlavně pro noční periodu.

U významně pokročilého a komplikovaného stadia Parkinsonovy nemoci, kdy perorální podávání léků (jakýchkoliv, nejen L-DOPA) je problematické pro poruchu vstřebávání v horní části gastrointestinálního traktu, je zaváděna duodenální sonda cestou perkutánní gastrostomie a L-DOPA je podávána ve formě intra-duodenální infuze. K tomuto účelu se používá programovatelná pumpa, kterou pacient nosí po celý den připevněnou na těle. V amerických i evropských doporučeních je tento druh léčby považován za ultimum refugium therapiae.

Agonisté dopaminu

Heterogenní skupina molekul, jejichž společnou vlastností je afinita k dopaminovým receptorům (všech tříd, převážně ale D2-like) v mozku. Charakterem této afinity a silou vazby na receptory se potom navzájem liší. Preparáty jsou podle chemické struktury molekuly děleny do dvou skupin, na ergolinové a non-ergolinové. Preparáty s ergolinovou strukturou mohou způsobit fibrotizaci, jejímiž nejzávažnějšími projevy jsou retroperitoneální fibróza a fibrotizace srdečních chlopní.

V současné době jsou ze skupiny dopaminových agonistů v amerických i evropských doporučeních zmiňovány tyto preparáty:

Bromokriptin je ergolinový preparát. Starší molekula, jedná se o méně efektivního agonistu D2 receptorů, který má na D1 receptorech antagonistický efekt. Biologický poločas bromokriptinu je asi 8–9 hodin. K dosažení terapeutického efektu při léčbě Parkinsonovy nemoci je třeba podávat vyšší dávky preparátu, až kolem 30 mg denně, což významně zvyšuje riziko vzniku psychiatrických postranních účinků (halucinace, bludy). Byla zmiňována i pleurální fibróza v souvislosti s podáváním bromokriptinu.

Dihydroergokriptin je modernější verzí předchozí molekuly. Preparát s ergolinovou strukturou, relativně silný agonista D2 receptorů a slabý parciální agonista receptorů D1. Za výhodu tohoto preparátu je považován jeho poměrně dlouhý biologický poločas (udává se 15–17 hodin), nevýhodou je nutnost podávání vyšších dávek k dosažení terapeutického efektu (až 60–80 mg denně). Často popisovaným nežádoucím účinkem je ortostáza. V doporučeních je zmiňován pouze okrajově, neboť se v současné době prakticky nepodává.

Kabergolin je také již starší preparát s ergolinovou strukturou. Jedná se o agonistu D2 a parciálního antagonistu D1 receptorů. Slabší dopaminergní efekt je vyvažován dlouhým bi-

ologickým poločasem (až 70 hodin), nežádoucí účinky jsou vázány právě na takto vzniklou kumulaci léku. Nejčastěji byla zmiňována ortostatická hypotenze.

Lisurid je také již starší ergolinovou molekulou. Je to slabý D2 a ještě slabší D1 agonista, s velmi krátkou dobou účinku (asi 3 hodiny). Byl široce podáván v době, kdy modernější preparáty nebyly k dispozici, ale nyní se v tabletové formě prakticky nepoužívá. V současnosti používá lisurid jistou malou renesanci, kdy je užíván ve formě náplasti schopné transdermálního kontinuálního uvolňování účinné látky.

Pergolid je ergolinový, velmi potentní agonista receptorů tříd D2, D1 i D3. Jeho biologický poločas je až 27 hodin, což umožňuje dobrou kontinuální stimulaci dopaminových receptorů. Doporučení uvádějí fibrotizaci jako hlavní nežádoucí účinek, omezující použití preparátu. Vysoce pozitivní vliv mělo podávání pergolidu na sexuální funkce, zejména u mužů. V současnosti je podáván málo, jako tzv. lék druhé volby, kvůli opakovaně prokázaným fibrotizacím srdečních chlopní (viz výše).

Pramipexol je non-ergolinový agonista, který je charakterizován vysoce selektivní afinitou k D2 receptorům a částečnou afinitou i k receptorům D3. Jeho poločas je udáván mezi 8–12 hodinami. Je dobře účinný i v relativně nižších dávkách (1,5–5 mg), nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky jsou ortostatická hypotenze a psychiatrické komplikace. Nejvýznamnějším rizikem, které doporučení uvádějí, je pravděpodobně schopnost vyvolat syndrom náhlého usnutí.

Ropinirol je nejmodernějším široce užívaným perorálním preparátem ze skupiny agonistů dopaminu. Jedná se o non-ergolinový preparát, který je vysoce selektivním agonistou D2 a D3 receptorů. Má poměrně dlouhý biologický poločas (až 18 hodin) a je dobře účinný i v nižších dávkách, většinou se ale terapeutické dávky pohybují v rozmezí 9–24 mg denně, ve velkých studiích byla jako dostatečně efektivní průměrná dávka uváděna denní dávka 16 mg. U ropinirolu je popisována velmi nízká incidence nežádoucích účinků psychiatrického charakteru, fibrózní změny patrně nezpůsobuje vůbec. Častěji se může objevit ortostatická hypotenze. Velkou výhodou je existence tzv. controlled-release formy, která umožňuje podávání celého denního terapeutického objemu v jedné dávce.

Rotigotin je taktéž non-ergolinový preparát, který je silným agonistou receptorů D3 a slabším agonistou receptorů D2. Je používán ve formě transdermálního systému, který

umožňuje tzv. kontinuální uvolňování účinné látky do krevního oběhu. Doporučení shodně uvádějí dobrou snášenlivost rotigotinu s minimem nežádoucích účinků, jejichž množství však významně narůstá, je-li denní dávka vyšší než 24 mg.

Apomorfin je patrně nejstarší klinicky užívaný preparát z této skupiny, jedná se o velmi potentního a přímého agonistu receptorů D1 a D2. Jeho chemická struktura je velmi blízká struktuře endogenního dopaminu. Nevýhodou apomorfinu je nutnost parenterálního podání (velmi rychle je totiž metabolizován v zažívacím traktu) a velmi krátký biologický poločas, udávaný mezi 50–70 minutami. Evropská doporučení jmenují léčbu ve formě kontinuálních subkutánních infuzí, nebo ve formě jednorázových, tzv. „rescue“ injekcí u pacientů s častými, nepředvídatelnými a invalidizujícími „off“ zvraty. Americká doporučení uvádějí pouze léčbu pomocí „rescue“ injekcí (apomorfin není FDA schválen k léčbě pomocí subkutánních infuzí). V obou případech je použití omezeno na nejzávažnější stavy pokročilé Parkinsonovy nemoci.

U všech dopaminových agonistů patří k postranním účinkům občasná denní spavost a možnost náhlého usnutí, tzv. sleep attacks. V minulosti byly popsány případy těchto náhlých usnutí u pacientů řídících osobní vůz v době, kdy užívali pramipexol nebo ropinirol.

Inhibitory katechol-O-metyl-transferázy (COMT)

Preparáty, které 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 pochopitelně podávat pouze v kombinaci s L-DOPA.

Tolcapone je v současné době podáván za speciálních podmínek (kritéria, časté kontroly apod.) ve Spojených státech, některých státech Jižní Ameriky a v některých státech v Evropě. Důvodem přísných podmínek podávání tolcaponu byly publikované případy fulminantní hepatální nekrózy při podávání tolcaponu, která přechodně vedla ke stažení preparátu z trhu.

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 zabarvení moči.

Preparát, který kombinuje L-DOPA, dopa-dekarboxylázu a inhibitor COMT je vyráběn pod názvem **Stalevo®**, je indikován u pacientů s již počínajícími fluktuacemi klinického stavu. Klinická studie, jejímž cílem bylo ověřit efektivitu a bezpečnost podávání preparátu Stalevo® u pacientů ve stabilizovaném stavu bez fluktuací, kteří jsou léčeni L-DOPA, neprokázala superioritu preparátu, což nová verze evropských doporučení zmiňuje. Na druhé straně snadnost „switch“, tj. přechodu z dosud užívaných forem L-DOPA na Stalevo® u fluktuujících pacientů, byly recentně ověřeny v několika velkých klinických studiích, a přechod je v obou doporučeních pozitivně zmiňován.

Inhibitory monoaminoxidázy B

V současnosti jsou z této skupiny používány pouze **selegilin** a **rasagilin**. Selegilin není doporučován k léčbě pokročilého stadia Parkinsonovy nemoci vůbec. Rasagilin je taktéž primárně určen k léčbě počátečního stadia. Nicméně, vzhledem k částečně pozitivním výsledkům jedné velké studie (ADAGIO) uvádějí jak americká, tak evropská doporučení (toto ve své nové, dosud nepublikované verzi) rasagilin jako lék, který může zmírnit počínající fluktuace stavu hybnosti, tzv. motorické wearing-offs.

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, řidčeji 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 doporučovány téměř výhradně preparáty ze skupiny SSRI, nejčastěji citalopram, escitalopram a sertralin, 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.

Z vegetativních poruch je nejčastěji nutno řešit hyperhidrózu, ortostatickou hypotenzi, hypersalivaci a obstipaci. Hyperhidrózu 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 léčbu, nejčastěji je užíván biperiden v dávce do 2 mg denně. Tam, kde to není možné, je doporučováno lokální podání botulotoxinu A do příušní žlázy. 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 doporučováno podávání quetiapinu nebo olanzapinu.

Praktické zásady terapie pokročilé Parkinsonovy nemoci ve světle doporučených postupů

Praktické řešení motorických i non-motorických aspektů pokročilého stadia Parkinsonovy nemoci je – vzdor existenci doporučených postupů – záležitostí zcela individuální. U některých pacientů se totiž mohou komplikace objevit již po prvních 3–4 letech terapie, u některých pacientů nedojde k rozvoji komplikací nemoci i léčby i po 10 letech systematické terapie.

Klinický rozvoj komplikací zahrnuje nejdříve (ve většině případů) manifestaci tzv. „wearing-off“ fenoménu, kdy se zkracuje doba efektu dávky dopaminergní léčby, dále postupný rozvoj „on-off“ fluktuací, a konečně rozvoj dyskinezi nejružnějšího 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 nejvýznamnějším terapeutickým cílem v pokročilé, komplikované fázi Parkinsonovy nemoci. K tomu se postupně přidávají i non-motorické projevy progresu nemoci i komplikací terapie.

Cílem všech snah je v tomto stadiu primárně v motorické oblasti snaha o tzv. „kontinuální“ stimulaci dopaminových receptorů ve striatu a snaha o redukci dávky L-DOPA. Ruku v ruce s touto snahou jde ad-hoc ordinovaná symptomatická terapie non-motorických projevů tohoto stadia Parkinsonovy nemoci.

Lze tedy konstatovat, že závazné nebo doporučené léčebné postupy mohou být

nepochybně určitým vodítkem při stanovení optimální terapeutické strategie u daného pacienta. Není však rozhodně možné je považovat za jednotící návod, a je nezbytné maximálně individualizovat léčbu s tím, že doporučení slouží jako jakási „matrice“, kterou lékař upravuje na základě aktuálního klinického stavu pacienta. V tomto je jejich role v současné neurologii (a nepochybně nejen neurologii) nezastupitelná.

Literatura

1. Horstink M, Tolosa E, Bonucelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society – European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1186–1202.
2. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, Shulman LM, Gronseth G, Weiner WJ. Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis and dementia in Parkinson's disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66: 996–1002.
3. Olanow CW, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. *American Academy of Neurology. Neurology* 1998; 50(suppl. 3): S1–S7.
4. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, Hallett M, Miyasaki J, Stevens J, Weiner WJ. Practice parameter: treatment of Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66: 983–995.

Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66: 983–995.

5. Růžička E, Roth J. Parkinsonova nemoc: přehled léčebných postupů. *Čes. Slov Neurol. Neurochir.* 1998; 61(suppl. 1): 1–16.

6. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, Chaudhuri, KR, Morgan JC, Gronseth GS, Miyasaki J, Iverson DJ, Werner WJ. Practice parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson's disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74: 924–931.

prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.

Centrum pro diagnostiku a léčbu neurodegenerativních onemocnění, Neurologická klinika LF UP a FN I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
kanovskp@fnol.cz

