

Léčba pozdního stadia Parkinsonovy nemoci kontinuálním podáváním Duodopy

MUDr. Václav Dostál¹, doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.¹, MUDr. Petr Vyhnálek, Ph.D.²

¹Neurologická klinika PKN a.s., Pardubice

²Interní klinika PKN a.s., Pardubice

Uvádíme kazuistiku nyní 63letého pacienta v pozdním stadiu Parkinsonovy nemoci, u něhož kompenzace pozdních motorických komplikací již nebyla dosažena perorální léčbou. Po zavedení PEGu a podávání gelu Duodopy intrajejunálně se pacientův stav výrazně zlepšil, podstatně regredovaly off stavy a zmírnily se hyperkineze.

Klíčová slova: pozdní fáze Parkinsonovy nemoci, motorické komplikace, fluktuace stavu hybnosti a dyskineze, Duodopa.

Treating late stage Parkinson's disease with continuous Duodopa administration

We report a case of a 63-year-old patient in late stage Parkinson's disease in whom compensation of late motor complications could no longer be achieved with oral treatment. Following the insertion of a PEG tube and intrajejunal administration of the Duodopa gel, the patient's condition improved significantly, with substantial regression of the 'off' states and alleviation of hyperkinesia.

Key words: late stage Parkinson's disease, motor complications, fluctuations of ability to move and dyskinesia, Duodopa.

Neurol. praxi 2014; 15(6): 338–340

Úvod

Parkinsonova nemoc je chronické neurodegenerativní onemocnění, způsobené neuromediátorovou deplecí dopaminu, ale i řady dalších neuromediátorů. Tento deficit působí dysregulaci činnosti přímé a nepřímé motorické dráhy, do které jsou zavzaty bazální ganglia a motorická kůra. Chronické onemocnění po několikaletém období plné kompenzace při substituční léčbě dopaminergními preparáty přechází do pozdního stadia, které je charakteristické řadou komplikací (motorických, psychických, vegetativních).

Z motorických komplikací se nejdříve objevují fluktuace hybnosti charakteru wearing off – tedy vyhasínání účinku dávky levodopy. S progresí nemoci se efekt jednotlivé dávky zkracuje. Pacient nejdříve pozná, že si dávku nevzal nebo se s ní zpozdil, později se off stav projevuje pravidelně před každou dávkou levodopy (jedná se tedy o fluktuace stavu hybnosti závislé na dávce léčby). V on stavu, při účinnosti dopaminergní medikace, se objevují on dyskineze (většinou na vrcholu účinku dávky). Nakonec klinická odpověď na levodopu téměř kopíruje periferní farmakokinetiku levodopy – tedy plazmatický poločas 1–1,5 hodiny (Bareš, 2008). Ještě později se u některých nemocných objevují i fluktuace nezávislé na dávce léku, tedy off stav přicházející bez souvislosti s dávkováním levodopy. Střídání různých výše popsaných fází hybnosti pak může vést až k chaotickému a náhodnému střídání on a off stavů. Off stavy se mohou objevit zcela nahodile i na předpokládaném vrcholu účinku dávky. Někdy může off

stav nastat i během několika sekund (sudden off). Příčinou bývají faktory farmakodynamické – pulzatilní stimulace dopaminergních receptorů vede k nerovnováze a dysregulaci celého striátového systému (Roth et Havráňková, 2008). Rovněž neúčinné metabolity mohou obsadit dopaminergní receptory a modifikovat jejich funkce. Efekt levodopy také závisí na jejím vstřebávání z horního jejun, který je hodně ovlivnitelný potravou – přechod levodopy přes střevní stěnu do krevního oběhu zajišťují aktivní přenašečové systémy, o které levodopa soutěží s aminokyselinami z bílkovinné potravy (Olanow et al., 2004).

Ovlivnění motorických komplikací je svízelné a plná kompenzace pacienta v pokročilém stadiu Parkinsonovy nemoci často není možná. Cílem léčby je udržet vyrovnanou hladinu dopaminergních léků tak, abychom zabránili pulzatilní stimulaci receptorů dopaminu (Jenner, 2008). Terapie perorálními preparáty (kombinace dopaminových agonistů, levodopy a amantadinu) u pacienta v pokročilém stadiu nemoci již není schopna udržet úroveň dopaminergní stimulace mezi prahem účinnosti a prahem dyskineze a zabránit pulzatilnímu účinku dopaminu a jeho agonistů, což vede ke střídání on stavů s dyskinezemi a off stavů (Růžička et al., 2000). Proto byla v posledních letech stanovena řada terapeutických postupů, farmakologických i chirurgických, které pomáhají zmírnit kolísání hybného stavu. V konzervativní terapii se uplatňují agonisté dopaminu v tabletách s prodlouženou účinností nebo v transdermální formě a kontinuální subkutánní podávání apomorfinu, v chirurgii

Parkinsonovy nemoci získávají převahu stimulační zákroky (hluboká mozková stimulace) nad dříve dominujícími zákroky lezionálními.

V posledních několika letech se v ČR stala dostupná metoda léčby pacientů v pozdním stadiu Parkinsonovy nemoci levodopou, která je podávána ve formě gelu (metylester levodopy – Duodopa). Tato terapie vyžaduje zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG) a jejunální sondy (Kianička, Žák et Bareš, 2012), do které je pumpou vhnán gel s Duodopou trvalou rychlostí.

Kazuistika

Dovolujeme si popsat případ nyní 63letého muže v pozdním stadiu Parkinsonovy nemoci, u kterého jsme se rozhodli zavést terapii Duodopou. První charakteristické příznaky se objevily v r. 1998, kdy bylo pacientovi 48 let – typická triáda levostranné hypokineze, rigidity a méně vyjádřeného klidového levostranného třesu vedla k diagnóze Parkinsonovy nemoci. V červnu 1998 byla nasazena levodopa, která měla dobrý efekt. Pacient zůstal na monoterapii levodopou a byl sledován ošetřujícím spádovým neurologem. V prvních 5 letech zažíval nemocný se svou terapií „honeymoon“ – levodopa, jejíž celková dávka během několika let dosáhla 900 mg p.d., měla velmi dobrý efekt. Asi po 5 letech léčby se však začaly objevovat první motorické fluktuace – na začátku roku 2003 pacient poprvé udával zkracování účinku dávky levodopy – wearing off. Frekvence dávek levodopy i celková denní dávka se postupně zvyšovaly. V on stavu se vysky-

tovaly choreatické dyskineze, především na trupu a na akrech dolních končetin. Od února roku 2006 byl pacient sledován v naší extrapyramidové poradně. Přidali jsme k levodopě dopaminového agonistu ropinirol – tehdy ve formě IR tablet v dávce 15 mg denně. Stav se mírně zlepšil, zmírnily se wearing off, ovšem akcentovaly se dyskineze. V průběhu roku 2007 se dále off stavy před dávkou levodopy prohlubovaly, proto jsme vyměnili levodopu za kombinovaný preparát levodopa + carbidopa + entacapon. Přes vysokou frekvenci podávání jednotlivých dávek (nakonec 6 × denně), submaximální dávku dopa agonisty a přídatnou terapii amantadinem (aplikovanou dvakrát až třikrát ročně infuzně) komplikace pozdního stadia Parkinsonovy nemoci progredovaly, až se nakonec hybný stav dostal do neřešitelné fáze střídání off stavů (nejčastěji wearing off, ale i sudden off v době očekávaného efektu dávky) a on stavů komplikovaných středně až výrazně intenzivními choreatickými dyskinezemi trupu a dolních končetin. I když pacient užíval pravidelně levodopu v noční retardované formě, přesto v noci trpěl akinezi, která přetrvávala i minimálně hodinu po užití ranní medikace. Na začátku roku 2010 pacient tedy užíval kombinaci preparátů: levodopa 200 mg – carbidopa 50 mg a entacapon 200 mg šestkrát denně, 2 tbl. levodopy/benserazidu HBS na noc, ropinirol 5 mg čtyřikrát denně, ale hybný stav nebyl dostatečně kompenzován.

S pacientem jsme na počátku roku 2010 diskutovali možnost léčby hlubokou mozkovou stimulací (DBS). Nemocný se však k tomuto řešení nerozhodl a nakonec tuto terapii výslovně odmítl. Na jaře téhož roku se otevřela možnost zahájit terapii Duodopou v kontinuálním podávání intrajejunálně. Nakonec dal pacient k zahájení léčby souhlas. Během úvodní týdenní hospitalizace jsme si nejdříve ověřili dopaminergní odpovídavost provedením UPDRS testu v on stavu (24 b) a v off stavu (53 bodů ve škále UPDRS část III – motorická škála). Dále bylo provedeno neuropsychologické vyšetření, které vyloučilo kognitivní deficit i floridní depresi. Sonografické vyšetření břišní dutiny a interní vyšetření neodhalila kontraindikaci zavedení PEGu.

Přistoupili jsme tedy k zavedení léčby. V prvních dvou dnech měl pacient aplikovanu nazo-gastrickou sondu, kterou byla pod rtg kontrolou endoskopistou zavedena jejunální sonda. Pomocí speciálního přepočtu byla převedena dávka levodopy a dopaminového agonisty do počtu mililitrů Duodopa gelu, jenž začal být podáván ve formě ranní bolusové dávky a poté kontinuální rychlostí udávanou v mililitrech gelu za hodinu po dobu bdělé části dne (16 hodin). V prvních dvou dnech

jsme nezaznamenali žádnou komplikaci a bylo tedy možno přistoupit k provedení perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG) a zavedení jejunální sondy. Týdenní hospitalizace pak stačila k titraci kontinuální dávky Duodopy. Gel obsahuje 20 mg levodopy a 5 mg carbidopy v 1 ml. Ranní bolusová dávka byla stanovena na 12 ml, kontinuální dávka pak na 6 ml za hodinu. Pumpa dovoluje pacientovi podat i mimořádnou dávku – 2 ml v bolusu, pokud pacient pociťuje zhoršení hybného stavu. Maximální množství mimořádných dávek denně je však omezeno na pět. Pokud má nemocný potřebu aplikovat více mimořádných dávek za jeden den, doporučuje se zvýšit průběžnou kontinuální dávku. Na noc pacient přísun gelu vypíná.

Uvedené dávkování je pak možno dle stavu pacienta průběžně měnit. Nemocný je schopen manipulací s ovládacím panelem pumpy upravovat průběžnou dávku během dne v řádu ± 2 ml/hod.

Po zavedení kontinuální léčby Duodopou se stav pacienta výrazně zlepšil. Značně se zmírnily fluktuace hybnosti a pacient setrvává téměř celou bdělou část dne v on stavu. Přetrvává ranní akineze, trvající asi hodinu od zapnutí pumpy, ovšem wearing off a sudden off stavy téměř vymizely. Dyskineze se zmínily ze středního až závažného stupně na stupeň mírný, pacienta neobtěžující. UPDRS v on stavu se pohybuje kolem hodnoty 25 bodů v III. motorické části a nastalo výrazné zklidnění pozdních komplikací – číselná hodnota UPDRS IV. části, hodnotící motorické fluktuace a hyperkineze klesla z původních 12 bodů na 4 body. Došlo tedy k výrazné redukci pozdních motorických komplikací při zachování dobrého terapeutického účinku levodopy.

Léčba Duodopou je léčba centrová. V současné době je pacient dispenzarizován v Extrapyramidovém centru Neurologické kliniky FN v Olomouci. Zde je léčba dle potřeby upravována a má stále dobrý efekt. Bohužel však má pacient větší spotřebu gelu (průběžná dávka zůstává v rozmezí 6 až 7 ml/hod.), takže poskytovaná a pojišťovnou hrazená 1 kazeta gelu Duodopy denně nestačí pokrýt požadovaných 16 hodin bdělé části dne. Ve večerních hodinách pacient užije 200 mg levodopy per os a noční akineze zmírňuje 200 mg levodopy v retardované formě, jež nemocný užívá při ulehnutí na lůžko.

Diskuze

Podávání Duodopy parenterálně je dnes již relativně běžně užívanou metodou léčby pacientů v pozdním stadiu Parkinsonovy nemoci. Z literatury i popsané kazuistiky je zřejmé, že kon-

tinuální stimulace dopaminergních receptorů gelem Duodopy je účinná při kompenzaci fluktuací stavu, hybnosti, redukuje celkový čas, který pacient stráví v off stavu a eliminuje či alespoň zmírňuje dyskineze v on stavu (Nyhoml, 2006). Odpadá také interference vstřebávání levodopy s potravou. Duodopa nahrazuje perorální medikaci, avšak v době, kdy je pumpa vypnutá (noční hodiny), je možno ji kombinovat s perorálními preparáty (např. levodopa v retardované formě).

Kontinuální podávání Duodopy je tedy jinou formou dopaminergní terapie. Tato léčba ovlivní pouze příznaky, které reagují na dopaminergní léčbu. Není tedy účinná na některé specifické komplikace pozdního stadia Parkinsonovy nemoci (například poruchy chůze – freezingy, festinace, posturální instabilitu apod.). Nežádoucí komplikace léčby jsou jednak farmakologického, jednak „systémového“ původu. Farmakologické nežádoucí účinky vyplývají z lékového profilu levodopy (halucinace, hypotenze aj.). Pod pojmem systémové komplikace rozumíme nežádoucí příhody dané invazivitou systému, který umožňuje podávat levodopu intrajejunálně (Zibetti et al., 2014). Velmi časté jsou lokální reakce v místě stomatu na PEG sondu, od prostého zarudnutí po lokální abscesy. Často se také setkáváme s dislokacemi jejunální sondy, jejím ucpaním apod. Tyto stavy pak vyžadují endoskopické zavedení nové sondy.

V popsané kazuistice jsme se zatím s žádnými podobnými komplikacemi nesetkali, nicméně u ostatních léčených pacientů na našem pracovišti jsou nežádoucí příhody léčby časté. Nejzávažnější nežádoucí příhodou byla peritonitida, která vznikla po zanoření knoflíku PEGu do dutiny břišní („barried bumper syndrom“).

Závěr

Léčba Duodopou je schopna lépe kompenzovat hybný stav pacientů v pozdním stadiu Parkinsonovy nemoci, jejichž pozdní motorické komplikace již nejsou ovlivnitelné perorální léčbou a u nichž nebyla ani indikována DBS. Terapie Duodopou zlepšuje kvalitu života nemocného přes možné komplikace vyplývající z invazivity systému. Uvedená kazuistika popsala typického pacienta, který má z léčby tímto preparátem velký benefit, přestože je to léčba náročná jak z hlediska invazivity systému (PEG), tak z hlediska finančního.

Literatura

1. Bareš M. Pozdní hybné komplikace Parkinsonovy nemoci – wearing off a další motorické fluktuace. *Neurol. praxi*, 2008; 9(2): 96–99.
2. Jenner P. Preventing and controlling dyskinesia in Parkinson's disease – a view of current knowledge and future opportunities. *Mov Disord* 2008; 23(Suppl 3): S85–S98.

3. Kianička B, Žák J, Bareš M. Využití perkutánní endoskopické gastrostomie – přehled indikací, popis techniky a současné trendy v neurologii. *Cesk Slov Neurol* 2012; 75: 165–169.

4. Nyholm D. Enteral levodopa/carbidopa gel infusion for the treatment of motor fluctuations and dyskinesias in advanced Parkinsons disease. *Expert Rev Neurother*. 2006; 6(10): 1403–1411.

5. Olanow CW, Agid Q, Mizuno Y, Agid Y, Mizuno Y, Albanese A, Bonuccelli U, Damier P, De Yebenes J, Gershnik O, Guttman M, Grandas F, Hallett M, Hornykiewicz O, Jenner P, Katzenschlager R, Langston WJ, LeWitt P, Melamed E, Mena MA, Michel PP, Mytilineou C, Obeso JA, Poewe W, Quinn N, Raisman-Vozari R, Rajput AH, Rascol O, Sampaio C,

Stocchi F. Levodopa in the treatment of PD. *Mov Disord* 2004; 19: 997–1003.

6. Roth J, Havránková P. Vztah motorických a non-motorických symptomů Parkinsonovy nemoci k dopaminergní terapii, část první. *Neurol. praxi*, 2008; 9(1): 33–36.

7. Růžička E, Roth J, Kaňovský P, Sekyrová M, Urgošik D, Vladyka V. Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy, Galen, 2000.

8. Zibetti M, Merola A, Artusi CA, Rizzi L, Angrisano S, Reggio D, De Angelis C, Rizzone M, Lopiano L. Levodopa/carbidopa intestinal gen infusion in advanced Parkinsons disease: a 7-year experience. *Eur J Neurol*. 2014; 21(2): 312–318.

Článek doručen redakci: 10. 4. 2014

Článek přijat k publikaci: 22. 7. 2014

MUDr. Václav Dostál

Neurologická klinika PKN a.s., Pardubice
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice
comply@seznam.cz

