

POZDNÍ HYBNÉ KOMPLIKACE PARKINSONOVY NEMOCI – WEARING-OFF A DALŠÍ MOTORICKÉ FLUKTUACE

doc. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.

Centrum pro abnormní pohyby a parkinsonismus, Brno

I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Po několika letech léčby PN se kromě klasické triády hlavních příznaků (klidový třes, hypokinéza a rigidita) začínají objevovat další příznaky, které postupně mění její původní klinický obraz. Příznaky se objevují v několika doménách, především motorické, psychické a vegetativní. Dominujícími pozdními hybnými komplikacemi PN jsou dyskineze – mimovolní pohyby a fluktuace stavu hybnosti – např. wearing-off fenomén. V léčbě pozdních hybných komplikací zůstává L-DOPA zlatým standardem, dále se užívají jiné skupiny antiparkinsonských léků (agonisté dopaminu, inhibitory katechol-O-metyltransferázy, amantadinové infuze) a léčebně-rehabilitační postupy. Pro určitou část pacientů s pozdními hybnými komplikacemi onemocnění se nabízí možnost chirurgické intervence – dnes zejména chronická mozková stimulace subthalamického jádra.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, pozdní hybné komplikace, wearing off fenomén, diagnostika, léčba.

Neurol. pro praxi, 2008; 9(2): 96–99

Seznam zkratk

COMT – katechol-O-metyltransferáza

DA – dopamin

DDC – dopadekarboxyláza

PN – Parkinsonova nemoc

Úvod

PN je relativně běžným neurodegenerativním onemocněním, jehož prevalence se ve věkové skupině nad 65 let věku odhaduje na více než 1/100 (20). Neurochemické studie Hornykiewicz a jeho kolegů prokázaly, že primární je deficit DA v oblasti striáta, který vede k rozvoji klinické neurologické symptomatologie PN (8). Tento poznatek vedl k zavedení symptomatické léčby L-DOPA, přirozeným prekurzorem DA schopným procházet hematoencefalickou bariérou (7). Zahájení podávání L-DOPA pacientům s Parkinsonovou nemocí se datuje od konce 60. let. I přes uvedení dalších skupin antiparkinsonských léků, především syntetických dopaminergních agonistů, zůstává L-DOPA v kombinaci s inhibítozem periferní DDC a v poslední době i v kombinaci s inhibítozem COMT nejúčinnějším lékem a zlatým standardem v léčbě Parkinsonovy nemoci (6). Avšak po několika letech stabilizace klinického stavu se při léčbě L-DOPA objevují fluktuace (kolísání) stavu hybnosti, především motorické; účinek jednotlivých dávek L-DOPA se progresivně snižuje (13). Vyskytují se navíc dyskineze; abnormní, mimovolní pohyby, choreatického/dystonického charakteru (12). Tyto pozdní, převážně motorické komplikace se stávají více komplexní a často nepředvídatelné vzhledem k podávané léčbě (11). Kromě komplikací motorických se mohou objevit i komplikace nemotorické, jejichž symptomatologie (senzitivní, senzorická, neuropsychiatrická, autonomní) může výrazným způsobem modifikovat léčebný plán pozdních komplikací Parkinsonovy nemoci (2).

Protože nemotorické komplikace nejsou cílem tohoto článku, odkazují na příslušnou literaturu (1).

Patofyziologie pozdních komplikací spojených s dlouhodobou L-DOPA terapií je doposud jen částečně objasněna. Za hlavní mechanismy podporující pokračující denervaci ve striatální oblasti se považují:

- postupující progresi onemocnění,
- farmakokinetické a farmakodynamické změny vznikající na podkladu nefyziologického, pulzatilního podávání L-DOPA (16).

Proto se u pacientů s PN nabízí zavedení takového léčebného režimu, který bude respektovat fyziologické neboli kontinuální působení L-DOPA, které by vedlo k alespoň částečnému zamezení rozvoje a zhoršování těchto komplikací (15). Jako důležitý krok v léčbě pozdních motorických komplikací se jeví eliminace pulzatilní stimulace dopaminových receptorů nastavením stabilnější hladiny koncentrace dopaminergních preparátů v plazmě a v oblasti striata (5).

Pozdní hybné komplikace

Parkinsonovy nemoci

Pozdní hybné komplikace PN můžeme rozdělit na dvě základní kategorie:

1. fluktuace: kolísání stavu (hybnosti) objevující se po určitém trvání (může být variabilní, obecně po 5 a více letech, ale fluktuace se mohou objevit i mnohem dříve) průběhu onemocnění ve stabilizovaném stavu při užívání L-DOPA a jiné antiparkinsonské medikace.
2. dyskineze: abnormní, vůli neovlivnitelné pohyby, choreaticko-athetoidního-dystonického charakteru (kroutivé, trhavé, připomínající tanec aj.).

První příznaky fluktuace klinického stavu

První příznaky, které mohou signalizovat **nástup fluktuace klinického stavu**, jsou:

- ranní akineze (nehybnost),
- ztráta pocitu zlepšení po spánku (osvěžující pocit po spánku),
- neklid, nepokoj, nervozita,
- vnitřní třes (20).

Poruchy hybnosti v pozdním stadiu PN jsou ovlivněny periferní a centrální farmakokinetikou L-DOPA a centrálními farmakodynamickými vlivy. Patogeneze fluktuací není zatím zcela objasněna; hovoří se o periferních farmakokinetických mechanismech (zpožděné vyprazdňování žaludku, interference léků s proteiny), centrálních farmakokinetických mechanismech (kolísání hladin L-DOPA na striatální úrovni, postižení dopaminergních neuronů toxickými produkty metabolismu dopaminu) a centrálních farmakodynamických mechanismech (snížení produkce a zásob dopaminu a jeho tvorby z L-DOPA, postižení senzitivity dopaminergních receptorů) jako o možném původu fluktuací. Shody mezi jednotlivými autory doposud dosaženo nebylo, zejména co se týče možné toxicity L-DOPA. Stručně vzato, původ fluktuací klinického stavu je komplexní a hlavním léčebným záměrem je zvýšení celkového času bdělé části dne stráveného v „on stavu“ hybnosti (stavu dobré hybnosti) při minimu nežádoucích účinků (15).

Mezi motorické fluktuace

klinického stavu PN řadíme

- **wearing-off fenomén:** pravidelně se objevující, předvídatelný fenomén. Objevuje se zhruba 2–4 hodiny po požití jednotlivé dávky L-DOPA jako zkracování (vyčerpávání) původně dlouhodobého účinku jednotlivých dávek L-DOPA. Wearing-off fenomén může mít především motorické (klidový třes, zvýraznění ztuhlosti, nehybnosti), ale i senzorické, psychiatrické a autonomní příznaky – brnění, mravenčení, bolest, tachy-

- disperzní L-DOPA preparát (Isicom, Mado-par),
- změnit dávkování L-DOPA s prodlouženým účinkem,
- změnit agonistu dopaminu (21),
- nasazení COMT inhibitoru (3),
- infuzoterapie amantadinsulfátem (PK Merz),
- intermitentní podávání injekcí nebo kontinuální infuze apomorfínu pumpou (9).

U některých pacientů je účinné nasazení atypického neuroleptika (klozapin-Leponex, quetiapin – Seroquel). Stále více se v této souvislosti prosazuje **hluboká mozková stimulace** (viz níže). Nově se jeví slibným **intraejunální podávání metylester L-DOPA** ve formě gelu (Duodopa). Tento postup vyžaduje zavedení PEG (perkutánní gastrostomie) (14).

- **„delayed on“, „no on“:**
 - užití L-DOPA preparátů a agonistů dopaminu na lačný žaludek,
 - nepřijímat bílkoviny současně s antiparkinsonskou léčbou (především L-DOPA),
 - přidání COMT inhibitoru či převedení na Stalevo,
 - použití prokinetika (domperidon-Motilium), režimová opatření k aktivaci střevní peristaltiky,
 - subkutánní injekce/infuze apomorfínu.

- **zhoršení stavu po podání jednotlivé dávky:** obtížně ovlivnitelné. Přidání agonisty L-DOPA, či zvýšení jednotlivé dávky L-DOPA může být účinné u části pacientů.

- **akinetický freezing:** velmi obtížně ovlivnitelný. U části pacientů pomáhá zvýšení L-DOPA, přidání/zvýšení agonisty L-DOPA, přidání amantadinu. Je třeba zapojit do stereotypu chůze další systémy – např. pomocí zrakové nebo sluchové stimulace. Postiženým pacientům pomáhají při překonání freezingu různé senzorické triky – např. chůze po koberci s příčnými pruhy, překračování fiktivní či reálné překážky (např. chodidla druhé osoby), hudba, aj. (15).

- **pády:** nácvik chůze, léčba ortostatické hypotenze, režimová opatření, bytové úpravy, rehabilitační pomůcky.

- **akinetická krize:** infuze amantadinu sulfátu, subkutánní injekce apomorfínu. Při rozvoji maligního neuroleptického syndromu z vysazení dopaminergní terapie je nutná hospitalizace na anesteziologicko-resuscitačním oddělení (indikováno podávání danrolenu – centrálního myorelaxancia).

Dyskineze

V léčbě dyskinezií lze snížit jednotlivé dávky L-DOPA a zkrátit interval mezi jednotlivými dávkami. Dalším osvědčeným postupem se jeví převedení pacienta na kombinovanou tabletu obsahující L-DOPA, i COMT inhibitor – Stalevo při redukci celkové dávky L-DOPA. S výhodou lze přidat agonisty dopaminu, pokud je pacient doposud neužíval, při současné redukci celkové dávky L-DOPA. Je možné i podání rozpustné L-DOPA nebo metylester L-DOPA ve formě gelu (Duodopa). Antidyskinetický efekt má amantadin sulfát (PK Merz) v infuzní i tabletové formě a injekční nebo infuzní léčba apomorfínem (9, 18). Ranní off-dystonie reaguje dobře na podání CR L-DOPA nebo agonisty dopaminu s delším poločasem na noc (pramipexol, ropinirol, ev. pergolid) (4), část pacientů lze s úspěchem léčit lokálními injekcemi botulotoxinu. Poslední léčebný postup se osvědčuje i u fokálních forem dystonie. Noční myoklonie, akatie a syndrom neklidných nohou mohou reagovat na podání klonazepamu, amitriptilinu nebo kodeinu. Pokud pacient splňuje kritéria hluboké mozkové stimulace, pak lze s úspěchem použít.

Neurochirurgická léčba pozdních komplikací Parkinsonovy nemoci

U části pacientů s pozdními komplikacemi Parkinsonovy nemoci je indikována neurochirurgická léčba – funkční stereotaktická operace. Užívá se u pacientů, u nichž došlo k vyčerpání dosavadní medikamentózní léčby po předchozí konzultaci neurologů zabývajících se léčbou PN ve specializovaném centru, neurochirurgů a radiologů.

Literatura

- Adler CH. Nonmotor complications in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20(Suppl. 11): S23–S29.
- Bareš M. Sensitivní příznaky Parkinsonovy nemoci. *Cesk Slov Neurol* 2001; 64/97 (3): 139–143.
- Bareš M, Kaňovský P, Rektor I. Úloha COMT inhibitorů v léčbě Parkinsonovy nemoci. *Čes a Slov Neurol* 2002; 65/98 (2): 69–74.
- Bareš M, Rektor I, Kaňovský P, et al. Pergolid mesylát (Permax) jako adjuvantní léčba Parkinsonovy nemoci – prospektivní, 6měsíční studie. *Čes a Slov Neurol* 2001; 64/97, 4: 231–236.
- Bravi D, Mouradian MM, Roberts JW, et al. Wearing-off fluctuations in Parkinson's disease: contribution of postsynaptic mechanisms. *Ann Neurol* 1994; 36: 27.
- Calne DB. Treatment of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 1021–1027.
- Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 1967; 276: 374–379.
- Hornykiewicz O, Kish SJ. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1986; 45: 19–34.
- Kaňovský P, Kubová D, Bareš M, Hortová H, Streitová H, Znojil V, Rektor I. L-DOPA Induced Dyskinesias and the Continuous Subcutaneous Infusions of Apomorphine – Results of Two Years, Prospective Follow-Up. *Mov Disord* 2002; 17(1): 188–191.
- Lang AE, Lozano AM, Montgomery E, et al. Posteroventral medial pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1036–1042.
- Lees AJ. The on-off phenomenon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; (suppl): 29–37.
- Marsden CD. Problems with long term-levodopa therapy for Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1994; 17: 32–44.
- Marsden CD, Parkes JD, Quinn N. Fluctuations in disability in Parkinson's disease: clinical aspects. In: Marsden CD, Fahn S, eds. *Movement Disorders*. London: Butterworth, 1982: 96–122.
- Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, et al. Duodenal L-DOPA infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 216–223.
- Olanow CW, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: Treatment guidelines. *Neurology* 1998; 50(Suppl 3): S15–S50.
- Poewe W. L-dopa in PD: mechanisms of action and pathophysiology of levodopa failure. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and movement disorders*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993.
- Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al. SP515 Investigators. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 513–520.
- Růžicka E, Streitová H, Jech R, Kaňovský P, Roth J, Rektorová I, Mečíř P, Bareš M, Hortová H, Hejduková B, Rektor I. Amantadine-sulfate infusion in treatment of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2000; 107: 1297–1306.
- Urgošik D, Vladyka V. Neurochirurgická léčba Parkinsonovy nemoci. Růžicka E, Roth J, Kaňovský P. *Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy*. Praha: Galén, 2000; 200–209.
- Waters CH. *Diagnosis and management of Parkinson's disease*. Los Angeles: Professional Communications Inc., 1999: 11–71.
- Wolters E, Van Laar T, Berendse HW. *Parkinsonism and Related Disorders*. VU University Press: Amsterdam 2007, 576 s.

Nejčastěji užívané postupy funkční stereotaktické operace:

- chronická mozková stimulace,
- radiofrekvenční termolýza,
- stereotaktická radiochirurgie pomocí gama nože.

Progresivní se v současné době jeví chronické mozkové stimulace (v anglické literatuře deep brain stimulation, DBS) jako metoda volby v léčbě pozdních komplikací PN. Cílem stereotaktické operace mohou být:

- talamus (ventrální intermediální a ventroposterolaterální jádra talamu),
- pallidum (vnitřní část),
- **subtalamičské jádro** (v současné době preferovaný cíl).

Blíží popis metod funkční stereotaxe přesahující tématické zaměření článku. Odkazují na příslušnou literaturu (10, 19).

Závěr

Cílem tohoto článku bylo podat stručný přehled motorických příznaků Parkinsonovy nemoci, které se objevují po několika letech průběhu onemocnění a uvést možnosti jejich léčby. Ačkoliv nemůžeme prozatím Parkinsonovu nemoc vyléčit, můžeme při adekvátní léčbě zlepšit kvalitu života postižených pacientů minimálně po dobu několika let.

Podpořeno Výzkumným záměrem Ministerstva školství MŠM 0021622404.

doc. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.

I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny
Pekářská 53, 656 91 Brno
e-mail: martin.bares@fnusa.cz