

TERAPIE IDIOPATICKÉ PARKINSONOVY NEMOCI

MUDr. Irena Rektorová

Centrum pro abnormální pohyby a parkinsonismus, I. neurologická klinika LF MU, FN u sv. Anny, Brno

Zlatým standardem léčby Parkinsonovy nemoci (PN) zůstává přes nové pokroky ve farmakoterapii a přes nové chirurgické možnosti stále L-dopa. Po 3–5 letech jejího výborného efektu v léčbě hybných symptomů PN se začínou u poloviny pacientů objevovat pozdní hybné a psychiatrické komplikace, mezi které patří především fluktuace, dyskinézy, halucinace a bludy. Jejich etiopatogeneze není zatím přesně známa, pravděpodobně k nim dochází jednak v důsledku progresu onemocnění, jednak v důsledku dlouhodobé pulzní terapie exogenně dodávané L-dopy. V textu popisují různé strategie léčby a jednotlivé léky, které umožňují tyto pozdní symptomy oddálit nebo zmírnit. Přesto by terapie nikdy neměla být schématická, ale zcela individuální. Nedílnou součástí léčby PN je rehabilitace, léčba deprese, anxiety, poruch spánku, vegetativních symptomů, možného kognitivního deficitu aj. příznaků, které ovšem přesahují rámec tohoto sdělení.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, terapie, fluktuace, dyskinézy, dopaminomimetická psychotická porucha.

Doposud zlatým standardem a nejúčinnějším lékem Parkinsonovy nemoci (PN) je **levodopa (L-dopa)**, mohutný agonista D1 a D2 receptorů s poměrně krátkým poločasem rozpadu (1–3 hodiny). Nejvyšší hladina nastupuje kolem 90 minut po podání. Absorbce probíhá v tenkém střevě a je ovlivněna mnoha faktory: pH žaludku, žaludečním vyprazdňováním, aktivním transportem z tenkého střeva do krve a transportem přes hematoencefalickou bariéru (HEB) do centrálního nervového systému (CNS). Na obou bariérách existuje kompetice mezi aminokyselinami v potravě a L-dopou o přenašečové systémy. Inhibitory dekarboxylázy (carbidopa nebo benserazid) jsou součástí všech L-dopových preparátů. Brání rozkladu L-dopy již na periférii, umožňují tím snížit celkovou dávku podávané L-dopy a výrazně ovlivnit *nežádoucí periferní účinky*. Hodně L-dopy je však nadále aktivní ve střevě a v cévách a může způsobovat např. nevolnost, zvracení, bolesti břicha, bušení srdce, sucho v ústech. Z dalších nežádoucích účinků L-dopy jmenujme benigní arytmie, většinou supraventrikulární extrasystoly, nevyžadující změnu terapie, stejně jako mírné zvýšení hladin jaterních enzymů a urey. V případech přetrvávajících vedlejších účinků L-dopy (hlavně potíže gastrointestinálního traktu – GIT) můžeme nasadit L-dopu v kombinaci s domperidonem (Motilium) – potentním antagonistou periferních dopaminových receptorů, který nepřechází přes HEB (1).

Strategie podávání: L-dopa obvykle není prvním lékem, kterým se zahajuje léčení Parkinsonovy choroby. Podáváme ji poté, co první nasazené léky (selegelin, amantadin, agonisté dopaminu (DA)) nejsou dostatečně účinné. Obecně je přijímaný názor, že je lépe oddálit její nasazení do doby, kdy je pacient hybně či sociálně omezen. Začínáme dávkou 3×125 mg, postupně zvyšujeme na 3×250 mg, pak dle potřeby rozděluje L-dopu do více menších denních dávek, dávky zvyšujeme. Jednotlivé dávky nejsou stejně vysoké, ale upravujeme je podle potřeby. Můžeme podávat preparáty s prodlouženým účinkem, a tím množství dávek snižovat, avšak při současném zvýšení celkové dávky. Nadále však platí, že léčba Parkinsonovy nemoci nesmí být schématická, ale zcela individuální, přizpůsobena potřebám jednotlivého pacienta. Pro jemné vyladění optima užíváme výraz „titrování léčby“ (1).

Prvních 3–5 let léčby pacient prožívá tzv. „honey moon“ (líbánek) s L-dopou. Postupně s progresí choroby je nutné léč-

bu stále zvyšovat. Přesné dávkování a časná kombinace s jinými preparáty omezují nežádoucí účinky, které jsou časté a závažné. Postupně vznikají pozdní hybné a psychické komplikace, po 5 letech jsou přítomny u více než 50 % pacientů. L-dopa ztrácí svou efektivitu. Navíc se objevuje výrazná posturální instabilita (až u 75 % pacientů v pozdním stádiu onemocnění), někdy i s pády, náhlé zamrznutí na místě (freezing) a porucha iniciace chůze nebo jiné činnosti (start hesitation, motor block), které neodpovídají na léčbu. Teoreticky je možné, že L-dopa působí cytotoxicky. In vitro a v některých experimentech na zvířatech byl prokázán peroxidační cytotoxický efekt L-dopy. U lidí však tento efekt prokázán nebyl, naopak se zavedením L-dopy se prodloužil život pacientů (doba přežívání se neliší od průměrné doby přežití v celé populaci), úbytek nigrálních buněk není podle pitevnických nálezů zrychlen dlouhodobým podáváním L-dopy (1).

Mezi preparáty s *prodlouženým účinkem* (prodlouženým uvolňováním, slow-release) patří Madopar HBS® a Sinemet CR®. Nevýhodou je jejich nižší biologická dostupnost a tudíž nutná vyšší celková denní dávka (až o 1/3) a pomalejší nástup účinku. Toto řešíme kombinací se standardní formou či s jiným preparátem. Naopak rychlý účinek přináší *disperzibilní forma L-dopy* (u nás Isicom®), nástup účinku se zkracuje (efekt po 15–20 min) (1).

Pozdní komplikace léčby L-dopou

Vznikají obvykle po 5 a více letech od zahájení terapie, avšak mohou se objevit i po několika měsících.

1. Hybné komplikace:

- a) fluktuace (wearing off, on-off, ranní akinéza, freezing)
- b) dyskinézy (peak of dose, bifázické, ranní dystonie a off dystonie, kontinuální)

2. Psychické komplikace: halucinace, delirium, bludy

Etiologie pozdních komplikací není přesně známa. Pravděpodobně se jedná o kombinaci různých faktorů: krátký poločas L-dopy, ztráta schopnosti syntézy a skladování dostatečného množství dopaminu v pozdní fázi onemocnění, zpožděné vyprazdňování žaludku, zhoršená absorbce, kompetice s aminokyselinami v potravě, receptorové změny vzniklé v důsledku pulzní terapie exogenně dodávanou L-dopou, sekundární změ-

ny v okruzích a na receptorech používajících další neurotransmitery, např. opiáty, excitační aminokyseliny (3, 4, 11).

1. Hybné komplikace

1.1. Fluktuace: tj. střídání period zhoršení a zlepšení parkinsonské symptomatologie

- a) akinéza na konci dávky (wearing off, end-of-dose akinesia)
- b) freezing
- c) ranní akinéza (morning akinesia)
- d) on-off oscilace: náhlé nepředvídatelné on-off stavy.

Účinek L-dopy se progresivně zkracuje a stále častěji se objevují stavy off – tedy hypodopaminergní stavy s výraznou parkinsonskou symptomatikou. Užívají se také výrazy wearing off anebo *end-of-dose akinesia*. Častá je *ranní akinéza* před první dávkou léku, která může být spojena s ranní dystonií, anebo s jinými příznaky. Později se vyvíjí velmi závažný fenomén *on-off*. Je to náhle se objevující a náhle končící akinéza, která vzniká bez jasného vztahu k terapii a je nepředvídatelná. Nutí pacienty výrazně omezit sociální aktivity (2).

Terapie fluktuací

Při léčbě všech hybných komplikací pacientovi doporučujeme, aby si vedl deník svého hybného stavu. Pacient zapisuje po hodinách svůj aktuální hybný stav. Takový deník napomůže lékaři zvolit správný postup.

Terapie pozdních komplikací je často velmi obtížná a jsou to často právě ony, které invalidizují pacienta. Co se týká akinézy na konci dávky a ranní akinézy, výhodné jsou formy L-dopy s prodlouženým účinkem. Rozpustná L-dopa je vhodná pro ranní dávku. U těžkých stavů off pomáhá rychle působící DA agonista apomorfín podaný subkutánně, buď jako injekce akutně, anebo chronicky pomocí apomorfínové pumpy (12).

Mezi další účinná opatření patří nízkobílkovinná dieta (v současnosti se doporučuje především snížit celkové množství jednorázově požitých stravy a posunout podání L-dopy o 1/2–1 hod před jídlem, event. mezi jídly), přidání DA agonisty či inhibitoru COMT (catechol-ortho-methyl-tranferázy), redukce léčby s amantadin-sulfátem v infúzi (viz také níže amantadin). Vizuální překážka, např. čára na zemi, může pomoci ve stavu, kdy se pacient nemůže rozejít, anebo když „zmrzne“ na místě (freezing) (2, 11).

1.2. Dyskinézy u Parkinsonovy choroby dělíme na:

- a) ranní dystonie-early morning dystonia
- b) off dystonie
- c) peak-of-dose – na vrcholu dávky
- d) bifázické
- e) kontinuální.

Obecně zůstává pravidlem, že choreatické dyskinézy vznikají spíše při vysoké hladině L-dopy v krvi, zatímco dystonie při nízké hladině.

ad a,b) *ranní dystonie a dystonie OFF*

Ranní dystonie se nejčastěji objevuje před první dávkou léku. Většinou je postižena dolní končetina, palec, noha, může se šířit i na trup. Kromě tohoto fenoménu se dystonie (často

bolestivé) mohou objevit i v průběhu dne, většinou nesouvisí s časováním léčby a jsou obtížněji řešitelné.

ad c) *Dyskinéza při vysoké hladině DA* (peak-of-dose)

Má choreatický charakter, vyskytují se i dystonické prvky. Není-li příliš výrazná, může být dobře snášena. Jde většinou o choreatické mimovolné pohyby (MP) na končetinách, ale i na hlavě, obličejí a trupu na vrcholu účinku dávky L-dopy.

ad d) *Bifázická dyskinéza*

Objevuje se na začátku a na konci působení léku. Má výraznější amplitudu, choreatický až balistický charakter, může zapříčinit pád a výrazně sťažuje hybnost. Může být doprovázena strachem, bolestí a vegetativní symptomatikou. Pacientům velmi vadí. Vzniká na začátku působení dávky L-dopy. Potom následuje období dobrého hybného efektu L-dopy bez MP, na konci terapeutického účinku je však opět vystřídáno nástupem MP tentokrát většinou ve formě bolestivé dystonie, která nejčastěji postihuje dolní končetiny (5).

ad e) *kontinuální dyskinézy*

Jsou kombinací obou výše popsaných typů dyskinéz.

Terapie dyskinéz

ad c, d, e: Zatímco „peak of dose“ dyskinézy jsou poměrně dobře ovlivnitelné léčbou, terapie bifázické dyskinézy zůstává často oříškem i pro specializované neurology. MP na vrcholu dávky reagují na rozdělení L-dopy do většího množství nižších dávek během dne nebo na nasazení retardované (slow-release) formy (2, 6, 11). Další možností je přidávání DA agonisty či COMT inhibitoru – v obou případech docílíme výrazného snížení celkového množství L-dopy. U bifázických dyskinéz nám většinou retardovaná forma situaci zhorší. Proto jsme nuceni zvýšit jednotlivé dávky podávané klasické L-dopy nebo zkoušíme nasazovat DA agonisty, inhibitory COMT, amantadin p.o. nebo provádíme „drug holidays“ (viz amantadin infúze) apod. Bolestivá dystonie může být léčena chemickou denervací botulotoxinem, u bolestivých end-of-dose dystonií se doporučuje lithium (5). V případech těžkých dyskinéz a často komplikací smíšeného charakteru (fluktuace a dyskinézy) je jediným řešením zahájení léčby apomorfínovou pumpou, event. uvažovat o neurochirurgických postupech (v současnosti především oboustranná chronická stimulace STN [nucleus subthalamicus]) (1, 2, 6, 11, 12, 13).

2. Psychické komplikace

Medikamentózně indukované mentální dysfunkce zahrnují úzkostné poruchy, záchvaty paniky, obsese nebo kompulze, sexuální poruchy, poruchy spánku, mezi nejzávažnější patří bludy, halucinace a delirium.

2.1. Halucinace a psychotická porucha

Všechna antiparkinsonika mohou indukovat psychózu. Rizikové faktory pro vznik psychózy související s PN zahrnují věk na počátku onemocnění, trvání onemocnění, depresi a poškození kognitivních funkcí. Mezi faktory, které nesouvisejí s PN, patří věk, celkový stav, průvodní onemocnění centrální nervové soustavy a přerušované užívání drog nebo alkoholu. Dopaminomimetická psychotická porucha je subakutní stav, který je provázen bludy a/nebo převážně zrakovými halucinacemi. Tento stav

lze pozorovat u 20 % pacientů a obvykle mu předchází živé sny a noční můry. Halucinace se mohou objevit izolovaně při jasném vědomí a nedotčeném náhledu (organické halucinace) nebo se ztrátou náhledu a s dalšími paranoidními příznaky (psychóza) (7, 8).

Terapie halucinací a psychotické poruchy

Rozhodnutí, kdy psychotické symptomy léčit, závisí na míře, ve které pacienta a jeho rodinu obtěžují (halucinace a některé bludy mohou být benigní a dobře snášené) (8). Psychóza indukovaná léky by měla být léčena následujícím způsobem:

Léčba antiparkinsoniky by měla být zjednodušena a zredukována. Anticholinergika stejně jako tricyklická antidepresiva (která mají anticholinergní vlastnosti) by měla být vysazována postupně. Pak by měly být vysazeny přípravky ze skupiny dopaminových agonistů, selegilin, amantadin a inhibitory COMT. Nakonec by mělo být sníženo dávkování L-dopy na nejnížší tolerovanou úroveň. Jestliže psychóza přetrvává, pak by mělo být přidáno atypické antipsychotikum (8). Jediným preparátem s potvrzenými příznivými účinky bez zhoršení parkinsonismu je clozapin (9). Vyžaduje však pravidelné monitorování krevního obrazu, neboť může vyvolat agranulocytózu. Je obecně méně dobře snášen kvůli dalším vedlejším účinkům, jako jsou například nauzea, ortostatická hypotenze, sedace a delirium. Zdá se, že dobře je snášen quetiapin, který způsobuje určité zhoršení motorických příznaků PN, které je však rozhodně mírnější než u risperidonu a olanzapinu, a přitom nevyvolává poruchy krevního obrazu. Z tohoto důvodu bývá v současnosti doporučován jako lék první volby (8).

Chybění odpovědi na veškerá antipsychotika je vzácné a mělo by být léčeno buď elektrošokovou terapií nebo ještě drastičtější snížením antiparkinsonik (8).

2.2. Delirium se rozvíjí během krátkého časového období a v průběhu dne podléhá fluktuacím. Je charakterizováno globálními poruchami mozkové funkce, jako jsou například poruchy vědomí, stav často doprovází narušené vnímání a myšlení, motorické příznaky (tremor a dysarthrie), poruchy chování, dezorientace, kognitivní poruchy a autonomní poruchy (pocení, tachykardie, priapismus a pupilární abnormality). Roli vyvolávajícího činitele mohou hrát věk, kognitivní deteriorace a rovněž přerušené užívání alkoholu, barbiturátů a benzodiazepinů. Léčbu antiparkinsoniky je rovněž nutné zjednodušit a zredukovat. Jestliže delirium přetrvává, jsou léky volby benzodiazepiny a zejména tiapridal i.v. (7).

Agonisté dopaminových receptorů (DA agonisté)

Působí přímo na receptory D2, méně na další receptorové subtypy. Pro kliniku se předpokládá význam prvních pěti typů dopaminových receptorů, které se liší svou distribucí v centrální nervové soustavě (CNS) a svým farmakologickým profilem. Funkce jednotlivých receptorových subtypů však není doposud přesně známa. V současnosti máme k dispozici preparáty, které se liší svým chemickým složením, působí selektivně na různé podskupiny DA receptorů a mají různé dlouhý poločas rozpadu. Z hlediska chemického složení je rozdělujeme na ergolinové deriváty (např. bromocriptin, lisurid, pergolid, DH-ergocryptin) a

nonergolinové deriváty (např. pramipexol, ropinirol), které by měly mít méně nežádoucích účinků (erythromelalgie, pleurální fibróza) (1, 10). Souhrnně můžeme konstatovat, že DA agonisté jsou léky, jejichž účinnost je nižší než L-dopy, avšak v monoterapii oddalují nástup a tíží pozdních hybných komplikací. Jsou-li podávány v kombinaci s L-dopou, snižují především celkovou délku „off“ stavů, zlepšují hybnost ve stavu „on“, ale snižují i frekvenci a tíží dyskínéz (pravděpodobně hlavně proto, že umožňují výrazné snížení celkové denní dávky L-dopy, ačkoliv přesný mechanismus není znám). DA agonisté mají navíc oproti L-dopě další spíše teoretické výhody (působí většinou přímo na postsynaptické receptory ve striatu, v CNS se již dále nemetabolizují, nebyla u nich prokázána kompetice s bílkovinami potravy), „in vitro“ se prokazuje a studuje jejich neuroprotektivní efekt. Ten je ovšem skutečně teoretický, v klinice se jej zatím nepodařilo prokázat (ačkoliv v současnosti je snaha prokázat neuroprotektivní efekt pomocí studií pozitronové emisní tomografie – PET).

Pro praxi je dobré vědět, že snížení efektu jednoho agonisty nesnižuje pravděpodobnost dobrého účinku jiného DA agonisty, je třeba zkusit jednotlivé preparáty vystřídat. Toto můžeme provést ze dne na den, zachováme-li obdobné dávkování (např. 10 mg bromocriptinu odpovídá 1 mg pergolidu a 1 mg pramipexolu, atd.) (1, 10).

Je třeba mít na paměti *nežádoucí účinky* DA agonistů, zejména nauzeu, zvracení, ortostatickou hypotenzi, halucinace, delirantní stavy, vzácněji dyskínézy (především v počátku léčby, ještě před snížením celkové denní dávky levodopy). Riziková je především skupina pacientů starších 65 let (ačkoliv bylo prokázáno, že téměř polovina pacientů starších 85 let může léčbu agonisty dobře tolerovat a profitovat z ní), více jsou ohroženi pacienti s kognitivním deficitem (10, 11).

Obecně se *DA agonisté nasazují* ve třech různých situacích:

- a) při snižování efektivity L-dopy a nástupu wearing off, namísto zvýšení L-dopy,
- b) k terapii hybných komplikací při dlouhodobé léčbě L-dopou v pozdní fázi onemocnění,
- c) jako první lék u „de novo“ pacientů (především u mladých pacientů, u kterých je vyšší riziko časného vzniku dyskínéz).

Výhodnější pro terapeutické použití jsou ti agonisté, kteří mají delší poločas rozpadu. Zatímco apomorfín (50–90 min) a lisurid (3 hod) patří mezi preparáty s krátkým poločasem, bromocriptin má již poločas okolo 6 hodin a pergolid, cabergolin, ropinirol, pramipexol, DH-ergocryptin patří mezi léky s dlouhým poločasem rozpadu (řádově od 8–12 hodin u pramipexolu, 16 hodin u DH-ergocryptinu, až 72 hodin u cabergolinu). Výhodou apomorfinu a lisuridu je jejich rozpustnost ve vodě, dají se tedy aplikovat s.c. formou autoinjektoru a pump – viz níže (11, 12).

Bromocriptin: ergolinový D2 agonista s efektem parciálního antagonisty vůči D1 receptorům. Účinnou dávku titrujeme velmi pozvolna, t.j. začínáme dávkou 1,25 mg 2–3× denně a postupně stoupáme až na celkovou dávku okolo 30 mg/den. Možné jsou i dávky vyšší, ale nežádoucí účinky jsou limitujícím faktorem pro další zvyšování denní dávky.

Pergolid je cca 10 krát účinnější nežli bromocriptin co se týká dávky v mg. Ergolinového agonista D1, 2, 3 receptorových podskupin, poločas rozpadu je 27 hod.

Užívá se v monoterapii i v „add on“ (přidatné k L-dopě) terapii, u nás je užíván v kombinované terapii s L-dopou. Dávkování: zahajujeme 0,05 mg/den po 2 dny, zvyšujeme po 0,15 mg každý třetí den, za 12 dnů po 0,25 mg každý třetí den. Terapeutické rozmezí je 0,75 až 3 mg/den, ve 3 dávkách.

Pramipexol: neergotaminový preparát s vysoce selektivní vazbou na receptory D2 a s afinitou k D3 receptorům. Vazba je značně specifická, afinita k dalším monoaminovým receptorům je nízká. Podává se v monoterapii i jako „add on“ preparát k L-dopě, u nás v kombinované terapii s L-dopou. Léčba je zahajována dávkou 0,125 mg/den, 2× denně, zvyšuje se po 7 dnech. Účinná denní dávka je 1,5–4,5 mg. Při dávce vyšší než 1,5 mg se může objevit (podobně jako např. u pergolidu či ropinirolu) zvýšená denní spavost.

DH-ergocryptin je ergolinový preparát se silnou vazbou na receptory D2 a je parciálním agonistou receptorů. Biologický poločas je 16 hodin. Zahajujeme podáváním 2×5 mg (tj. 2x 1/4 tbl) a dle potřeby lze dávkování zvyšovat, obvykle po 5 mg 2× za týden, až do celkové dávky 60–120 mg.

Cabergolin je agonista D2 receptorů a antagonist D1 receptorů, má tedy podobný profil jako bromocriptin. Je to lék s nejdelším poločasem rozpadu, který je t.č. k dispozici, udává se 69 až 72 hodin. Pro vysokou cenu se u nás příliš nepodává.

Lisurid má naopak krátký poločas cca 2–3 hodiny. Je to agonista D2 a velmi slabý agonista D1 receptorů. V některých zemích se používá k subkutánní aplikaci pumpou.

Ropinirol je neergolinový agonista se selektivní vazbou na D2 a D3 receptory a dlouhým poločasem. Užívá se v mono i „add on“ terapii. V ČR je plně hrazený pojišťovnou po schválení revizním lékařem (RL) v monoterapii i v kombinované terapii u osob, u kterých začaly příznaky PN do 45 let věku. Podávání se zahajuje dávkou 3×0,25 mg, po týdnu se zvyšuje až do celkové účinné dávky 8–16 mg, nejvyšší denní dávka je 24 mg. Pacient pocítí hybné zlepšení za cca 4 týdny, podobně jako u jiných DA agonistů.

Apomorfín, mohutný krátkodobě působící agonista D1 a D2 receptorů, má mezi DA agonisty zvláštní postavení vzhledem k možnosti subkutánní aplikace. Používá se jednak v diferenciální diagnostice parkinsonských syndromů („apomorfínový test“ určuje odpověď postsynaptických DA receptorů), jednak je podáván ve formě s.c. autoinjektoru (podobně jako např. při aplikaci inzulinu s.c.) při těžkých off stavech a on-off fluktuacích, nereagují-li na perorální léčbu, nebo s velkým úspěchem ve formě kontinuální pumpy. Indikací jsou těžké pozdní hybné komplikace léčby L-dopou, ať již fluktuace či dyskinezy, nebo často kombinace obou, které se nepodařilo zvládnout jinak, a ztráta efektivity L-dopy v pozdním stádiu onemocnění. Podle některých autorů by se mělo zvažovat zahájení kontinuální léčby apomorfínem před možnou chirurgickou léčbou (12). Začínáme individuálně nízkou dávkou (5–10 ale i více mg apomorfínu /den) a postupně pomalu zvyšujeme do účinné dávky. Důležité je nasazení Motilia (domperidonu) minimálně týden před zavedením pumpy jako prevence periferních nežádoucích účinků apomorfínu, především nauzey a vomitu. Apomorfín je z pumpy kontinuálně uvolňován v nepatrném množství po 12 hodin (v bdělém stavu: „waking day“) či 24 hodin denně a udržuje tak vyrov-

nanou hladinu na periférii a v CNS. Použití pumpy je zatím omezeno pouze na centra, zabývající se léčbou Parkinsonovy nemoci, tj. v současnosti v Brně a Praze.

Inhibitor monoaminoxidázy (MAO – B)

Z inhibitorů MAO dosáhl velké popularity ireverzibilní inhibitor monoaminoxidázy typu B *selegilin* (*deprenyl*). Působí zejména tím, že inhibicí odbourávání DA zvyšuje jeho hladinu. Současně brzdí zpětné vychytávání DA ze synaptické štěrby do presynaptického zakončení. Oba účinky vedou k prodloužení účinku L-dopy.

Je to jeden z léků, kterým obvykle terapii zahajujeme a později jej podáváme spolu s L-dopou. Má určitý antiparkinsonský efekt a významně oddaluje dobu, kdy je nutno nasadit L-dopu. Podáváme 1 až 2 tablety po 5 mg/den. Nesmí být podáván současně s inhibitory MAO A (cave RIMA – antidepresivum moclobemide). Byl vážným kandidátem na lék s neuroprotektivní funkcí, která však, alespoň zatím, nebyla prokázána (1).

Inhibitory COMT

Zcela nový přístup v léčbě Parkinsonovy choroby představují inhibitory COMT – tolcapone a entecapone. Tolcapone byl však po několika měsících stažen ve většině zemí z trhu pro pravděpodobnou hepatotoxicitu. Dalším přípravkem z této skupiny je entecapone, který má kratší dobu účinku než tolcapone a působí pouze na periférii.

Inhibitory COMT (iCOMT) brzdí jednu z cest odbourávání L-dopy (prodlužují její účinek) a brání vzniku 3-OMD, tedy látky, která vzniká při rozkládání L-dopy za přítomnosti inhibitoru dekarboxylázy a snad má škodlivé účinky. Důsledkem je možnost snížení celkové denní dávky L-dopy. Nečasnější nežádoucí účinky jsou nauzea, závratě, oranžově zbarvená moč. V současnosti je léčba iCOMT indikovaná u pacientů s komplikacemi. Je možné, že v budoucnu budeme podávat inhibitor COMT spolu s L-dopou ihned po jejím nasazení (1).

Anticholinergika

Vyrovňávají nerovnováhu mezi neurotransmitery v bazálních gangliích (převahu acetylcholinergní inervace nad insuficientní dopaminergní aktivitou). Jejich antiparkinsonský efekt ve srovnání s L-dopou není velký, zlepšují parkinsonismus asi o 20 %, a to tremor více než rigiditu. Jako antagonisté muskarinových receptorů mají nežádoucí účinky: sucho v ústech, rozmazané vidění, zácpu, retenci moče, poruchy paměti, mohou provokovat amenní stavy, delirium, dezorientace, halucinace, agitovanost. Jsou kontraindikovány u starších pacientů a u pacientů s deteriorací mentálních funkcí. Podle většiny autorů nejsou indikovány jako lék první volby, anebo jako adjuvans tam, kde lze dosáhnout zlepšení dopaminergní terapii (1).

Léky působící na excitační aminokyseliny

Amantadin je zatím jediným běžně užívaným lékem této skupiny, který je nepochybně účinný u parkinsonské symptomatiky. Je k dispozici v perorální a v infuzní formě jako amantadin hydrochlorid a sulfát. Mechanismus účinku není přesně znám, zřejmě působí na více úrovních (např. jako anta-

Tabulka 1. Antiparkinsonika registrovaná v ČR s uvedením orientačních cen a výše úhrady pojišťovnou

Účinná látka	Název přípravku	Poj.	ORC	LEK	DOPL / OMEZ
PREKURSOR DOPAMINU					
L-DOPA +					
+ karbidopa	ISICOM tbl. 100x125mg	617,00	*617,00	616,70	BEZ
	ISICOM tbl. 100x275mg	884,90	*884,90	883,50	BEZ
	NAKOM MITE tbl. 100x125mg	617,00	*674,70	654,10	37,10
	NAKOM tbl. 100x275mg	884,80	*884,80	883,50	BEZ
	SINEMET CR tbl. 100x125mg	682,30	808,30	—	126,-
	SINEMET CR tbl. 100x250mg	1112,10	1155,30	1112,10	BEZ
+ benserazid	MADOPAR tbl. 100x250mg	916,70	1024,40	—	107,70
	MADOPAR tbl. 30x250mg	275,00	307,00	274,40	BEZ
	MADOPAR HBS cps. 30x125mg	204,70	213,40	204,60	BEZ
ANTICHOLINERGIKA					
diethazin	DEPARKIN drg. 50x50mg	68,30	68,30	57,10	BEZ
biperiden	AKINETON tbl. 50x2mg	122,20	144,20	115,30	BEZ
procyklidin	KEMADRIN tbl. 100x5mg	176,00	*176,00	175,60	BEZ
benzatropin	APO-BENZTROPIN tbl. 100x2mg	318,00	316,30	315,50	BEZ
ANTAGONISTÉ GLUTAMÁTOVÝCH NMDA RECEPTŮ					
amantadin	VIREGYT-K cps. 50x100mg	123,50	123,40	123,20	BEZ
	PK-MERZ tbl. 100x100mg	366,50	461,40	457,00	90,50
	PK-MERZ inf 10x500ml	42,50	5183,10	5074,00	5031,50 /H
AGONISTÉ DOPAMINOVÝCH RECEPTŮ					
bromocriptin	PARLODEL 30x2,5mg	213,30	624,00	623,10	409,80
	SEROCRYPTIN 30x2,5mg	213,30	213,30	—	BEZ
	MEDOCRIPTINE 30x2,5mg	212,90	212,90	212,80	BEZ
tergurid	MYSALFON 30x0,5mg	81,90	81,90	81,70	BEZ
pergolid	PERMAX tbl. 30x0,05mg	88,50	97,30	—	8,80 /X
	PERMAX tbl. 30x0,25mg	364,20	400,60	364,00	BEZ /X
	PERMAX tbl. 30x1mg	1329,50	1462,50	1329,00	BEZ / X
pramipexol	MIRAPEXIN tbl. 30x0,125mg	166,20	243,50	242,90	76,70 / X
	MIRAPEXIN tbl. 100x0,25mg	1107,90	1510,80	—	402,90 /X
	MIRAPEXIN tbl. 100x1mg	4431,60	5500,90	5248,50	816,90 /X
DH-ergokryptin	ALMIRID tbl. 20x20mg	644,40	828,20	782,10	137,70 / X
ropinirol	REQUIP tbl. 210x0,25mg	465,20	1358,40	—	893,20 / X
	REQUIP tbl. 21x1mg	186,10	542,90	398,50	212,40 / X
	REQUIP tbl. 21x2mg	372,20	1086,60	797,10	424,90 / X
	REQUIP tbl. 21x5mg	930,50	2717,70	—	1787,20 /X
cabergolin	DOSTINEX 8x0,5mg	1547,40	1595,50	1547,40	BEZ /Z
	DOSTINEX 2x0,5mg	386,80	549,90	—	163,10 /Z
INHIBITORY MAO-B					
selegilin	JUMEX tbl 50x5mg	313,50	310,70	310,40	BEZ
	JUMEX tbl. 30x10mg	351,00	381,30	—	30,30
	NIAR tbl. 30x5mg	190,50	193,50	171,10	BEZ
	SEPATREM tbl. 50x5mg	317,50	317,50	316,90	BEZ
	SEPATREM tbl. 50x10mg	585,00	585,00	583,90	BEZ
	SELEGILIN-RATIOPHARM 5 tbl.50	282,50	280,00	—	BEZ
	COGNITIV tbl. 50x5mg	317,50	331,20	—	13,70
	COGNITIV tbl. 100x5mg	632,50	626,80	—	BEZ
	COGNITIV tbl. 50x10mg	585,00	612,50	—	27,80
	COGNITIV tbl. 100x10mg	1170,00	1196,60	—	26,60
INHIBITORY COMT					
entacapon	COMTAN tbl. 30x200mg	1167,20	*1167,20	1165,50	BEZ/X

Legenda:

Poj. výše celkové úhrady pojišťovnou

ORC orientační cena přípravku

* dohodnutá nejvyšší cena

OMEZ omezení

/X pojišťovna hradí po předchozím schválení revizním lékařem, ve výši schválené revizním lékařem, na recept schválený revizním lékařem

/H pojišťovna hradí lék pouze je-li podáváný za hospitalizace

/Z pojišťovna hradí po předchozím schválení revizním lékařem na recept i v rámci lékového paušálu

tbl. tableta

drg. dražé

cps. kapsle

(Tab. dodala Mgr. Vařáková, Lékové informační centrum při FN u sv. Anny, Brno.)

gonista N-methyl-D-aspartat (NMDA) receptorů, inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a dopaminu, má mírný anticholinergní účinek, atd.). Působí na rigiditu a akinézu více než na třes, není však tak účinný jako L-dopa. Nežádoucí účinky jsou podobné jako u anticholinergik, i když nebývají tak závažné, dále insomnie, perimaleolární edém, livedo reticularis. Neuroprotektivní efekt se studuje, nebyl zatím prokázán. Indikován je u de novo pacientů (oddálení nasazení L-dopy o 6–12 měsíců), v kombinaci s L-dopou (potenciace účinku L-dopy, zmírnění fluktuací a dyskínéz) a v infúzní formě za hospitalizace v pozdním stádiu nemoci k léčbě fluktuací, dyskínéz a snížené odpovídacivosti na L-dopu (umožní výrazné snížení L-dopy: „drug holiday“) (1).

Chirurgická terapie

K chirurgickému zákroku indikujeme nemocné, u kterých není možné dosáhnout dostatečného efektu medikamentózní léčbou.

1. **Chirurgie lesionální** je nejjednodušší, a proto nejprístupnější z chirurgických technik. T.č. je nejčastější stereotaktická *thalamotomie*, indikovaná u kontralaterálního tremoru. Zárok se provádí na nucleus ventralis intermedius. *Pallidotomie* je indikována zejména u těžkých dyskínéz. V průběhu doby se měnily cíle na pallidu, t.č. převažují posteroventrální pallidotomie. Vedle dyskínéz potlačují v menší míře i rigiditu.

2. **Chronická stimulace** (DBS: deep brain stimulation) pomocí elektrod zavedených stereotakticky do bazálních ganglií je v současnosti nejužívanější chirurgickou metodou. Stimulace thalamu blokuje třes, stimulace vnitřního pallida dyskínézy a rigiditu, oboustranná stimulace nucleus subthalamicus navíc zlepšuje hypokinézu a umožní snížení antiparkinsonské medikace a jeví se jako v současnosti nejlepší chirurgická technika. V ČR je DBS již plně hrazena pojišťovnou, v Praze v nemocnici Na Homolce již bylo úspěšně odoperováno 7 pacientů. V letošním roce se chystá zahájit stimulační léčbu brněnské centrum.

3. **Transplantace** V r. 1990 byla ve Švédsku zavedena současná technika stereotaktické implantace embryonálních me-

Tabulka 2. Současná terapie Parkinsonovy nemoci

A. působící na dopaminergní systém:
1. prekursor dopaminu (DA): L-dopa
2. agonisté DA receptorů
3. léky inhibující odbourávání DA:
3.1. inhibitory MAO
3.2. inhibitory COMT
B. působící na cholinergní systém:
anticholinergika
C. působící na excitační aminokyseliny:
amantadin
D. chirurgická terapie:
1. lesionální
2. stimulační
3. transplantace
E. komplementární postupy:
1. rehabilitace
2. adjuvantní terapie (léčba poruch vegetativního systému, spánku, senzitivních příznaků, psychiatrických symptomů a syndromů atd.)
3. neuroprotektory (zatím ve stadiu výzkumu)

sencefalických dopaminergních neuronů. Výsledky jsou povzbuzující u Parkinsonovy choroby a u methylphenyl-tetrahydropyridinu (MPTP) vyvolaného parkinsonismu. Zůstávají však otevřené problémy, jako nutnost imunoprese, obtížné získávání dostatečného množství dopaminergních neuronů, vysoká cena i etické problémy spojené s využíváním potravních plodů. Lze však předpovídat, že po zavedení zcela nových léčebných postupů, např. spojených s genovou manipulací, či s využitím kmenových buněk, bude mít transplantace významnější místo (13).

V tabulce 1 uvádím výčet **antiparkinsonik**, která jsou v lednu 2001 na našem trhu, včetně orientačních cen jednotlivých přípravků (mohou se poněkud lišit v různých lékárnách) a výše úhrady pojišťovnou. Případný rozdíl hradí pacient, výjimky může povolit revizní lékař zdravotní pojišťovny a schválit plnou úhradu léku pojišťovnou. Léky označené X nelze předepsat bez souhlasu revizního lékaře.

Práce vznikla v rámci Výzkumného záměru MŠČR

Literatura

- Ivan Rektor, Irena Rektorová: Parkinsonova nemoc a příbuzná onemocnění v praxi. Triton, Praha, 1999, 152 stran.
- Obeso JA, Linazasoro G, Gorospe A et al.: Complications associated with chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. In Beyond the Decade of the Brain, Vol. 2, editors Olanow CW, Obeso JA, 1997 Wells Medical Limited, pp. 11–35.
- Bedard PJ, Blanchet PJ, Levesque D et al.: Pathophysiology of L-dopa-induced dyskinesias. Mov. Disord. 1999, Vol. 14, Suppl. 1, pp. 4–8.
- Metman LV, Konitsiotis S, Chase TN: Pathophysiology of motor response complications in Parkinson's disease: Hypotheses on the Why, Where and What. Mov. Disord. 2000, Vol. 15, No. 1, pp. 3–8.
- Vidailhet M, Bonnet AM, Agid Y et al.: The phenomenology of L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. Mov. Disord. 1999, Vol. 14, Suppl. 1, pp. 13–18.
- Rascol O: L-dopa-induced peak-dose dyskinesias in patients with Parkinson's disease: A clinical pharmacologic approach. Mov. Disord. 1999, Vol. 14, Suppl. 1, pp. 19–32.
- E.Ch.Wolters, C.M.J.E.Francot: The Concept of mental dysfunctions in Parkinson's disease, in Mental Dysfunction in Parkinson's disease II, edited by E.Ch.Wolters, Ph.Scheltens and H.W.Berendse, Academic Pharmaceutical Productions, 1999, pp. 35–48.

- J.H. Friedman, S.A. Factor: Atypical Antipsychotics in the treatment of Drug-Induced Psychosis in Parkinson's Disease. Review. Movement Disorders Vol.15, No 2, 2000, pp. 201–211.
- Factor SA, Friedman JH.: The emerging role of clozapine in the treatment of movement disorders. Mov. Disord. 1997; 12: 483–496.
- Tolosa E, Concedio N: Dopamine agonists in Parkinson's disease: a clinical review. In Beyond the decade of the brain, Vol. 2, Dopamine agonists in early Parkinson's Disease. Editors: Olanow CW, Obeso JA. 1997, Wells Medical limited, pp. 143–162.
- Poewe W: Dopamine agonists and the management of long-term complications in Parkinson's disease. In Beyond the decade of the brain, Vol. 2, Dopamine agonists in early Parkinson's Disease. Editors: Olanow CW, Obeso JA. 1997, Wells Medical limited, pp. 201–208.
- Poewe W, Wenning GK: Apomorphine: an underutilized therapy for Parkinson's disease. Mov. Disord. 2000, Vol. 15, No. 5, pp. 789–794.
- Lang A: Surgery for Parkinson's disease. A critical Evaluation of the state of the art. Arch. Neurol. 2000, Vol. 57, pp. 1118–1124.