

FARMAKOTERAPIE POKROČILÉ PARKINSONOVY NEMOCI

doc. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., MUDr. Igor Nestrašil, MUDr. Martin Nevrlý, MUDr. Pavel Ressler

Centrum pro diagnostiku a léčbu neurodegenerativních onemocnění, Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

Parkinsonova nemoc se ve většině případů po 5–7 letech dostává do stadia, které označujeme jako pokročilé stadium nemoci. Příčinou je nejen progresse nemoci samotné, ale i komplikace, které vyvolává dopaminergní terapie. V takovémto stadiu nemoci je nezbytná snaha o optimalizaci léčby a o pozitivní ovlivnění všech symptomů pokročilého stadia. V současné době existuje řada medikamentů, které lze v této fázi použít, nicméně nezbytná je znalost všech možností farmakologické léčby před rozhodnutím o použití optimální varianty v každém individuálním případě.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, pokročilé stadium, inhibitory COMT, agonisté dopaminu.

Neurol. pro praxi, 2006; 2: 108–110

1. Úvod

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. Nejen že působí přímo na dopaminové receptory ve striatu, ale zpětnovazebně ovlivňuje i nigrální neurony, kde je dopamin syntetizován. Kromě toho se na rozvoji komplikací podílí nepochybně i abnormální fungování NMDA receptorů a adenosinových receptorů. Komplexní terapie pokročilého stadia Parkinsonovy nemoci je komplikovaná záležitost, která vyžaduje velmi dobrou spolupráci pacienta a trvalý monitoring jeho motorického i mentálního stavu (9). Důvodem je to, že v tomto stadiu se Parkinsonova nemoc manifestuje nejenom motorickou symptomatologií, ale také příznaky psychiatrickými (halucinace, bludy), behaviorálními, vegetativními a v neposlední řadě demencí.

2. Přehled používaných medikamentů

A. L-DOPA

L-DOPA (levodopa) je stále tzv. „zlatým standardem“ léčby Parkinsonovy nemoci, a to zejména v pokročilém stadiu. Spíše výjimečně je používána při zahájení léčby, ale v pokročilém stadiu onemocnění užívají L-DOPA prakticky všichni pacienti léčení pro Parkinsonovu nemoc. L-DOPA je prekurzorem dopaminu. Na rozdíl od něj je aktivně transportována přes střešní stěnu (vstřebává se v duodenu a hlavně jejunu), a prostupuje přes hematoencefalickou bariéru. L-DOPA je molekula značně fragilní, neboť je na periférii i v CNS metabolizována několika enzymy. V zažívacím traktu je štěpena na neúčinné metabolity pepsinem a rozkládána kyselinou chlorovodíkovou. V periferním oběhu je metabolizována (podle pořadí) dopa-dekarboxylázou (DDC), katechol-O-metyl transferázou (COMT) a monoaminoxidázou B

(MAO-B). V oblasti CNS je metabolizována (podle pořadí) COMT, MAO-B, DDC a monoaminoxidázou A (MAO-A). Nemetabolizovaný objem L-DOPA se pomocí hematogenního a extracelulárního transportu dostává k buňkám v substantia nigra, kde je metabolizována na dopamin a působí na dopaminergních receptorech (všech tříd, zejména ale D2) jako náhrada za dopamin endogenní.

Léčba L-DOPA je bez diskuze (jedná-li se o idiopatickou Parkinsonovu nemoc) efektivní a dostatečně bezpečná. Kromě intoxikace při předávkování, která se většinou manifestuje psychiatrickou symptomatologií, je jediným závažnějším nežádoucím účinkem ortostáza. Větším problémem je však léčba L-DOPA z hlediska déleodobé perspektivy léčby PN. Soustavná léčba L-DOPA pomocí tzv. standardních preparátů totiž výše popsaným mechanismem 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. To je příčinou vzniku tzv. wearing-off fenoménu (zkracování efektu dávky) a fluktuací, nejčastěji charakteru on-off, a dyskinezií. Tento již delší dobu známý fakt byl řešen vývojem tzv. „controlled-release preparátů L-DOPA, nicméně výsledky jejich klinického použití byly v důsledku spíše zklamáním. Proto je dnes sice L-DOPA základním lékem pokročilého stadia Parkinsonovy nemoci, ale prakticky vždy s kombinací s dalšími preparáty, které budou dále popsány.

B. Agonisté dopaminu

Jde o heterogenní skupinu molekul, jejichž společnou vlastností je afinita k dopaminovým receptorům v mozku (3). Charakterem této afinity a silou vazby na receptory se potom navzájem liší. Většinu agonistů dopaminu charakterizuje afinita k třídám

D2 i D1 receptorů, některé vykazují afinitu i k třídě D3. Arbitrárně jsou preparáty děleny do dvou skupin podle chemické struktury molekuly, na ergolinové a non-ergolinové. Znalost molekulární struktury preparátu je v tomto případě poměrně důležitá, neboť preparáty s ergolinovou strukturou mohou způsobit fibrotizaci. Původně se jako nejzávažnější projev fibrotizace uváděla retroperitoneální fibróza, v současné době je nejzávažnější uváděnou komplikací fibrotizace srdečních chlopní.

V současné době lze ze skupiny dopaminových agonistů použít tyto preparáty:

Bromokriptin je ergolinový preprát. Je již starší molekulou, jedná se 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 znamená významné riziko vzniku psychiatrických vedlejších účinků (halucinace, bludy). Dále byla popisována pleurální fibróza. V současné době je bromokriptin ve světě podáván málo, právě z výše uvedených důvodů.

Dihydroergokriptin je modernější verzí předchozí molekuly. Jedná se opět o preparát s ergolinovou strukturou, který je relativně silným agonistou D2 receptorů a slabým parciálním agonistou 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.

Kabergolin je také již starší preparát s ergolinovou strukturou. Jedná se o agonistu D2 a parciálního antagonistu D1 receptorů (2). Slabší dopaminergní efekt je u tohoto preparátu vyvažován dlouhým biologickým poločasem (až 70 hodin), ne-

žádoucí účinky jsou vázány právě na takto vzniklou kumulaci léku, nejčastěji je popisována ortostatická hypotenze. V současnosti je v České republice registrován pouze pro léčbu prolaktinomu.

Tergurid, další ergolinový preparát, je slabý parciální agonista D1 a D2 receptorů, přičemž na D2 receptorech má v nízké dávce tzv. paradoxní působení, působí zde jako antagonist. Jedná se o původní českou molekulu, která při nízké účinnosti měla také nízký výskyt nežádoucích účinků. V současnosti se prakticky nepodává.

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. Na druhé straně slaví tato molekula svou renesanci, neboť byly vyvinuty náplasti schopné transdermálního kontinuálního uvolňování účinné látky, které se v současnosti intenzivně klinicky zkouší.

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. Běžnou terapeutickou denní dávkou jsou 3 mg. Udáványmi nežádoucími komplikacemi jsou ortostatická hypotenze a zejména fibrotizace, relativně malé je riziko vzniku psychiatrických komplikací (1). Vysoce pozitivní vliv má na sexuální funkce, zejména u mužů, jejichž hyperfunkce však někdy může být obtěžující. V současnosti je podáván málo, jako tzv. lék druhé volby, kvůli opakovaně prokázaným fibrotizacím srdečních chlopní u pacientů užívajících pergolid.

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. Rizikem je schopnost vyvolat syndrom náhlého usnutí, ale jedná se patrně o skupinový efekt. Nástupce této molekuly, sumanirol, s ještě lepšími charakteristikami, doplatil na změnu vlastníka licence pozastavením vývoje.

Ropinolol je nejmodernějším široce užívaným perorálním preparátem ze skupiny agonistů dopaminu. Jedná se opět o non-ergolinový preparát, vysoce selektivního D2 a D3 agonistu. Má poměrně dlouhý biologický poločas (některé prameny uvádějí až 18 hodin) a je dobře účinný i v nižších dávkách, většinou se ale terapeutické dávky pohybují v rozmezí 7,5–15 mg denně, ve velkých studiích byla jako dostatečně efektivní průměrná dávka uváděna denní dávka 16 mg. U ropinolu je popisována velmi nízká incidence nežádoucích účinků psychiatrického

charakteru, fibrózní změny patrně nezpůsobuje vůbec. Častěji se může objevit ortostatická hypotenze. Obecně však má ropinol ze všech agonistů nejpriznivější profil nežádoucích účinků.

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. Jeho nevýhodou je nutnost parenterálního podání (velmi rychle je totiž metabolizován v zažívacím traktu) a velmi krátký biologický poločas, udávaný mezi 50–70 minutami. Lze jej použít ve formě kontinuálních subkutánních infuzí, nebo ve formě jednorázových, tzv. „rescue“ injekcí u pacientů s častými, nepředvídatelnými a invalidizujícími OFF zvraty. Vzhledem k výše uvedenému je jeho 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 (4). V minulosti byly popsány případy těchto náhlých usnutí u pacientů řídících osobní vůz. Na tuto skutečnost (jak je výše uvedeno, společnou pro všechny dopaminergní preparáty) je potřeba pacienta před zahájením léčby upozornit a důkladně s ním diskutovat nutnost omezení řízení vozu a podobných aktivit.

C. Inhibitory katechol-O-metyl-transferázy (COMT)

Tyto preparáty byly vyvíjeny se záměrem napodobit efekt dopa-dekarboxylázy a inhibitorů monoaminoxidáz, a zablokovat další cestu metabolického rozkladu podané L-DOPA. Na periférii i v mozku je L-DOPA (kromě jiného) metabolizována právě tímto enzymem (COMT) (7). Preparáty lze podávat pouze v kombinaci s L-DOPA (jinak to nemá význam). V minulých letech byly do klinické praxe zaváděny dva preparáty.

Tolcapone má mít kromě periferního efektu i efekt centrální. Preparát byl vysoce účinný, nicméně zřejmě nedokonalý design tzv. safety fáze klinického zkoušení způsobil, že po uvedení do praxe s ním byly spojeny 4 případy úmrtí na fulminantní jaterní nekrózu. V celé Evropě byl preparát stažen z trhu, v současné době je více podáván za speciálních podmínek (kritéria, časté kontroly apod.) jen ve Spojených státech a některých státech Jižní Ameriky, v Evropě byl nově registrován v loňském roce a je možné jej předepisovat, ale za podobných bezpečnostních kautel jako ve Spojených státech, mj. za kontroly jaterních testů 1x týdně.

Entacapone působí jako inhibitor COMT pouze periferně, nicméně jeho účinnost je vysoká (5). Redukce dávky L-DOPA při podávání entacaponu bývá až 30–40 %. Nežádoucí účinky jsou minimální, častěji je popisováno jen oranžové zabarvení moči.

V loňském roce byl v České republice registrován nový preparát, který kombinuje L-DOPA, inhibitor dopa-dekarboxylázu a inhibitor COMT pod názvem **Stalevo®**, preparát je indikován a hrazen při podávání u pacientů s již počínajícími fluktuacemi klinického stavu. V současné době probíhá klinická studie, jejímž cílem je ověřit efektivitu a bezpečnost podávání preparátu Stalevo® u pacientů ve stabilizovaném stavu bez fluktuací, kteří jsou léčeni L-DOPA. Nejedná se tedy fakticky o nový preparát ze skupiny inhibitorů COMT, ale jedná se o zcela nový preparát L-DOPA, který byl vytvořen na základě stejné filozofie jako původní preparáty L-DOPA: pokud některý enzym L-DOPA na periférii či v CNS rozkládá, je potřeba jej inhibovat látkou, která je k L-DOPA v tabletě přidána. Tou původní látkou byly carbidopa a benserazid, nyní přichází další inhibitor, entacapone. Pro pacienta je užívání L-DOPA v této formě velmi komfortní, protože odpadá nutnost několikrát denně polykat 2 tablety, protože účinné látky jsou soustředěny do tablety jediné. Snadnost „switch“, tj. přechodu z dosud užívaných forem L-DOPA na Stalevo® u fluktuujících pacientů, byla recentně ověřena v několika velkých klinických studiích.

D. 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 než 90 % pacientů. Halucinace a bludy dobře reagují na atypická neuroleptika, nejlépe patrně risperidon, clozapin nebo olanzapin. V léčbě deprese jsou užívány výhradně preparáty ze skupiny SSRI, nejčastěji citalopram, escitalopram a sertralín, 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. Je potřeba zde poznamenat, že efektivní dávka rivastigminu je při léčbě demence u Parkinsonovy nemoci vyšší než při léčbě demence způsobené Alzheimerovou nemocí, a měla by být 9 mg denně.

Z vegetativních poruch jsou nejčastěji uváděny hyperhidróza, ortostatická hypotenze, hypersalivace a obstrukce. 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. 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 na místě podávání quetiapinu nebo olanzapinu.

3. Role agonistů dopaminu a inhibitorů COMT v léčbě pokročilé Parkinsonovy nemoci

Pokročilé stadium Parkinsonovy nemoci je v zásadě charakterizováno rozvojem komplikací nemoci samotné i komplikací léčby. Jedná se o záležitost výsostně individuální, u některých pacientů se mohou komplikace objevit již po prvních 3–4 letech terapie, u některých pacientů nedojde k rozvoji komplikací nemoci i léčby po dobu delší než např. 7 let. Patofyziologickou podstatou vzniku komplikací je změna „nastavení“ dopaminových receptorů ve striatu, a to jak direktních receptorů nigrostriálních drah, tak i receptorů zpětnovazebných. Kromě toho se na vzniku komplikací podílí i „re-setting“ receptorů cholinergních, NMDA-receptorů a nepochybně i adenosinových receptorů.

Klinicky rozvoj komplikací zahrnuje 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 (8). Každý z vyjme-

novaných 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.

Co se týče role agonistů dopaminu a inhibitorů COMT v této fázi léčby, lze zde shrnout, že se tyto léky uplatňují za použití 3 scénářů léčby motorických komplikací Parkinsonovy nemoci o několika krocích: přidat do léčby k L-DOPA agonistu dopaminu, anebo přidat inhibitor COMT (fakticky vyměnit dosud užívanou formu L-DOPA za novou, inhibitor COMT již obsahující), anebo kombinovat oba postupy (10). Cílem je ve všech případech snaha o tzv. „kontinuální“ stimulaci dopaminových receptorů ve striatu a snaha o redukci dávky L-DOPA.

Je nezbytné zde poznamenat, že dobrého nastavení antiparkinsonské terapie, zejména

jsou-li používáni agonisté dopaminu, nelze dosáhnout bez dokonalé kontroly stavu pacienta, hodinu po hodině, po dobu několika dnů. I když lze pacienty instruovat o vedení parkinsonského deníku, údaje z těchto deníků jsou téměř vždy zatíženy subjektivní chybou, která pohled lékaře zkresluje. (6). Proto se jako žádoucí jeví, aby výše uvedené změny medikace v případě objevení se motorických komplikací pokročilé Parkinsonovy nemoci byly prováděny za hospitalizace.

doc. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.

Centrum pro diagnostiku a léčbu neurodegenerativních onemocnění, Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: petr.kanovsky@fnol.cz

Literatura:

1. Bilici A, Karadag B, Doventas A, Erdinciler DS, Cetinkaya S, Ogut G, Tezcan V, Beger T. Retroperitoneal fibrosis caused by pergolide in patient with Parkinson's disease. *Neth J Med.* 2004; 62(10): 389–92.
2. Curran MP, Perry CM. Cabergoline: a review of its use in the treatment of Parkinson's disease. *Drugs.* 2004; 64(18): 2125–41.
3. Jenner P. Pharmacology of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology.* 2002; 58(4 Suppl 1): S1–8.
4. Kaynak D, Kiziltan G, Kaynak H, Benbir G, Uysal O. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *Eur Neurol* 2005 Mar; 12(3): 199–207.
5. Paci C, Sanguigni S, Carboni T, Gobbato R, Curatola L. The use of entacapone in patients with advanced Parkinson's disease: 2 years' experience. *Neurol Sci.* 2003; 24(3): 197–8.
6. Reimer J, Grabowski M, Lindvall O, Hagell P. Use and interpretation of on/off diaries in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 396–4009. Verhagen Metman L. Recognition and treatment of response fluctuations in Parkinson's disease. *Amino Acids* 2002; 23: 141–5.
7. Schrag A. Entacapone in the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2005; 4(6): 366–70.
8. Swope DM. Rapid treatment of „wearing off“ in Parkinson's disease. *Neurology* 2004, 62 (suppl. 4): S27–S31.
9. Verhagen Metman L. Recognition and treatment of response fluctuations in Parkinson's disease. *Amino Acids* 2002; 23: 141–5.
10. Widnell KL, Comella C. Role of COMT inhibitors and dopamine agonists in the treatment of motor fluctuations. *Mov Disord.* 2005; 20 Suppl 11: S30–7.