

LÉČBA KOMPLIKOVANÉ PARKINSONOVY NEMOCI

Petr Kaňovský

Neurologická klinika LF UP, Fakultní nemocnice, Olomouc

Komplikované stadium Parkinsonovy nemoci je u řady pacientů patrné již po 7–8 letech léčby, a znamená rozvoj fluktuací stavu charakteru on-off, dyskinezií a občasného freezingu. Možností, jak terapeuticky zasáhnout je více. Patrně nejdříveji užívanou možností léčebného ovlivnění motorických komplikací Parkinsonovy nemoci je přidání agonistů dopaminu a COMT inhibitorů do léčby. Existuje několik „scénářů“ použití těchto léků, a každý je nejlépe použitelný ve specifické situaci.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, léčba komplikací, agonisté dopaminu, COMT inhibitory.

TREATMENT OF COMPLICATED PARKINSON'S DISEASE

Advanced, complicated stage of Parkinson's disease can occur in many patients after as early 7 to 8 years of systematic treatment. It is characterised by the onset and progression of motor fluctuations of the „on-off“ type, dyskinesias and freezing. There are several possibilities of therapeutic intervention. Probably the one most frequently used is pharmacologic manipulation using dopaminergic agonists and COMT inhibitors. There are several „scenarios“ of how to introduce and use these drugs, and each of them is best for a given situation.

Key words: Parkinson's disease, treatment complication, dopamine agonists, COMT inhibitors.

1. Komplikované stadium Parkinsonovy nemoci

Po několika letech (7 až 9) dospívá 75% pacientů s Parkinsonovou nemocí do tzv. pokročilého, komplikovaného stadia onemocnění. Tato skutečnost je dána především progresí nemoci. Řada autorit tvrdí, že na nástupu komplikovaného, pokročilého stadia se podílí i letitá léčba L-DOPA. V současné době patrně neexistuje nástroj vědeckého zkoumání, který by výše uvedené tvrzení potvrdil či vyvrátil. Je pravděpodobné, že chronické podávání L-DOPA může nějakým způsobem komplikovat nemoc již postižený „setting“ dopaminových receptorů v mozku. Na druhé straně existují klinicko-patologické studie, které přinesly důkaz o intaktním stavu dopaminergních struktur v mozku pacientů, léčených po dobu mnoha let pro domnělou Parkinsonovu nemoc (ve skutečnosti trpěli esenciálním třesem). Dnes rozeznáváme několik druhů motorických komplikací pokročilé Parkinsonovy nemoci:

Wearing-off fenomén, kdy se zkracuje doba účinnosti jednotlivých dávek L-DOPA, a tzv. OFF stav se objevuje již po 2–3 hodinách po užití L-DOPA. Příčinou této komplikace je nejenom progresse nemoci, ale i pozvolna se zhoršující vstřebávání L-DOPA v zažívacím traktu.

ON-OFF fluktuace je fenomén, kdy u pacienta pozorujeme náhlé změny stavu z ON do OFF, které nejsou závislé na době podání dávky L-DOPA, tzn. mohou se objevit několik hodin po dávce L-DOPA, nebo také na předpokládaném vrcholu dávky. Tyto přechody jsou náhlé, jen někdy předvídatelné, a OFF nebo ON stav mohou trvat i jen několik minut, než se stav opět obrátí.

Dyskineze mají nejčastěji choreoaticko-dystonický charakter, ale byly popsány i jiné formy (tremor, rychlé pohyby bulbů, trvalé mrkání apod.) Podle toho, v jaké závislosti na době podání L-DOPA nebo na stavu pacienta se objevují, se dále popisují jako tzv. start-of-dose dyskineze, peak-of-dose dyskineze, end-of-dose dyskineze, bifázické dyskineze nebo OFF-dyskineze.

Freezing znamená náhlé, nečekané „zastuhnutí, zamrznutí“ pacienta, nejčastěji v pohybu, protože freezing postihuje téměř výlučně chůzi. Většinou se objevuje při chůzi zúženými prostorami (dveřní zárubně, úzké chodby apod.). Toto zamrznutí může trvat několik minut nebo až půl hodiny, a ustupuje tak náhle, jako se objevilo. Bohužel, v tomto případě nejde o dopaminergní fenomén, freezing nelze ovlivnit dopaminergní manipulací tak, jako výše popsané motorické komplikace Parkinsonovy nemoci.

2. Přehled medikamentů používaných při léčbě komplikované Parkinsonovy nemoci

A. Agonisté dopaminu

Jde o heterogenní skupinu molekul, jejichž společnou vlastností je afinita k dopaminovým receptorům v mozku. Charakterem této afinity a silou vazby na receptory se potom navzájem liší. Většinou agonistů dopaminu charakterizuje afinita k třídám D2 i D1 receptorů, některé vykazují afinitu i k třídě D3.

V současné době lze klinicky použít tyto preparáty dopaminových agonistů:

Bromokriptin (Parlodel®, Medocriptine®, Serocriptin®), který je již starší molekulou. Jedná se méně efektivního agonistu D2 receptorů,

který má na D1 receptorech efekt antagonistický. 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 postranních účinků (halucinace, bludy). Dále byla popisována pleurální fibróza. V současné době je bromokriptin ve světě podáván málo, právě z výše uvedených důvodů.

Dihydroergokriptin (Almirid®) je jenom 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 (Cabergoline®, Cabaser®) je také již starší preparát s ergolinovou strukturou. Jedná se o agonistu D2 a parciálního antagonistu D1 receptorů. Slabší dopaminergní efekt je u tohoto preparátu vyvažován dlouhým biologickým poločasem (až 70 hodin), nežádoucí účinky jsou vázány právě na takto vzniklou kumulaci léku, nejčastěji je popisována ortostatická hypotenze. V současnosti není v České republice registrován.

Tergurid (Mysalfon®) 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 (Lysenyl[®], Lisuride[®]) je také již starší 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.

Pramipexol (Mirapexin[®], Mirapex[®]) je neergotaminový agonista dopaminu, který je charakterizován vysoce selektivní afinitou k D2 receptorům a částečnou afinitou i k receptorům D3. Je dobře účinný i v relativně nižších dávkách (1,5–5 mg), nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky jsou ortostatická hypotenze a psychiatrické komplikace. Nástupce této molekuly, sumanirol, s ještě lepšími charakteristikami, doplatil na změnu vlastníka licence pozastavením vývoje.

Pergolid (Permax[®], Celance[®]) 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. Udávány neželoucími komplikacemi jsou ortostatická hypotenze a fibrotizace, relativně malé je riziko vzniku psychiatrických komplikací. Vysoce pozitivní vliv má na sexuální funkci, zejména u mužů, jejichž hyperfunkce však někdy může být obtěžující.

Ropinirol (ReQuip[®]) je nejmodernějším široce užívaným perorálním preparátem ze skupiny agonistů dopaminu. Jedná se 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 terapeutické dávky pohybují v rozmezí 7,5–12 mg denně. U ropinirolu je popisována velmi nízká incidence nežádoucích účinků psychiatrického charakteru, fibrózní změny nezpůsobuje vůbec. Častěji se může objevit ortostatická hypotenze. Obecně však má ropinirol ze všech agonistů nejpříznivější profil nežádoucích účinků.

Apomorfin (Apo-Go[®], Apokinin[®]) je patrně nejstarší klinicky užívaný preparát z této skupiny, jedná se o velmi potentního a přímého agonistu receptorů D1 a D2. Jeho nevýhodou je nutnost parenterálního podání (velmi rychle je totiž metabolizován v zažívacím traktu) a velmi krátký biologický poločas, udávány 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 vysoce nepříjemným postranním účinkům spavost a možnost náhlého usnutí, tzv. sleep attacks. V minulosti byly popsány případy těchto náhlých usnutí u pacientů řídicích osobní vůz. **Na tuto skutečnost (mimo chodem společnou všem dopaminergním preparátům) je potřeba pacienta před zahájením léčby upozornit a důkladně s ním diskutovat nutnost omezení řízení vozu a podobných aktivit!**

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

Tyto preparáty 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 podávat pouze v kombinaci s L-DOPA (jinak to nemá význam). V minulých letech byly do klinické praxe zaváděny dva preparáty.

Tolcapone (Tasmar[®]) má mít kromě periferního efektu i efekt centrální. Preparát byl vysoce účinný, nicméně zřejmě nedokonalý design tzv. safety fázi 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 podáván za speciálních podmínek (kritéria, časté kontroly apod.) ve Spojených státech a některých státech Jižní Ameriky.

Entacapone (Comtan[®], Comtess[®]) 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.

V posledním roce je postupně uváděn na trh nový preparát, který kombinuje L-DOPA, dopa-dekarboxylázu a inhibitor COMT pod názvem Stalevo[®], v České republice dosud nebyl registrován.

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

Charakteristika pokročilého stadia Parkinsonovy nemoci a jejich motorických komplikací je podána v předchozích odstavcích. Co se týče role agonistů dopaminu a inhibitorů COMT v této fázi léčby, lze zde uvést, že pro uplatnění těchto léků při řešení motorických komplikací Parkinsonovy nemoci existují v podstatě tři scénáře: o několika krocích: přidat do léčby k L-DOPA agonistu dopaminu, anebo přidat inhibitor COMT, anebo kombinovat oba postupy. Cílem je ve všech případech snaha o více

kontinuální stimulaci dopaminových receptorů ve striatu a snaha o redukci dávky L-DOPA.

1. scénář:

- L-DOPA + titrace agonisty dopaminu do minimální účinné dávky
- L-DOPA + zvyšování dávky agonisty dopaminu až do podstatné redukce OFF času
- postupná redukce L-DOPA se zachováním dávky agonisty dopaminu
- průběžná manipulace dávkou agonisty dopaminu.

Při tomto scénáři je nástup efektu zpomalen nutností pomalé titrace agonisty dopaminu. Ve většině případů trvá až 4 týdny, a teprve potom je (podle dosaženého efektu) započato s redukcí dávky L-DOPA. Po redukcí L-DOPA na dávku, která umožní v kombinaci s dopaminovým agonistou dobrou pohyblivost s minimem motorických fluktuací, je možno tuto dávku již ponechat beze změny a spíše (v případě potřeby) manipulovat s dávkou agonisty dopaminu.

2. scénář:

- L-DOPA + přidání inhibitoru COMT (fixní dávka ke každé dávce L-DOPA)
- postupná redukce L-DOPA podle dosaženého efektu

Při tomto scénáři je možno dobrého efektu dosáhnout prakticky již během několika dní. Při nasazování inhibitoru COMT totiž není třeba titrace, lze ke každé dávce L-DOPA přidat již finální dávku inhibitoru COMT a žádoucího efektu potom dosáhnout postupnou redukcí dávky L-DOPA.

3. scénář:

- L-DOPA + přidání inhibitoru COMT (fixní dávka ke každé dávce L-DOPA)
- postupná redukce L-DOPA podle dosaženého efektu
- nasazení agonisty dopaminu a pozvolná titrace k optimalizaci efektu.

Při tomto scénáři je aplikována kombinace obou předchozích, tj. nejdříve je nasazen inhibitor COMT podle scénáře č. 2, následně dochází k redukcí dávky L-DOPA. Není-li tento postup dostatečně efektivní, je vhodné nasadit agonistu dopaminu, a to podle scénáře č. 1., tj. s odpovídající titrační dobou.

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. Proto se jako žádoucí jeví, aby výše uvedené změny medikace v případě objevení se motorických komplikací pokročilé Parkinsonovy nemoci byly prováděny za hospitalizace.

Literatura

1. 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: 396–400.
2. Swope DM. Rapid treatment of „wearing off“ in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62 (suppl.4): S27–S31.
3. Verhagen Metman L. Recognition and treatment of response fluctuations in Parkinson's disease. *Amino Acids* 2002; 23: 141–145.