

LÉČBA POČÁTEČNÍHO STADIA PARKINSONOVY NEMOCI

Petr Kaňovský, Igor Nestrašil, Martin Nevrlý, Pavel Ressler

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

V počátečním stadiu Parkinsonovy nemoci je zásadní především zvolit okamžik, kdy je medikamentózní terapie zahájena. Mělo by tak být učiněno ve chvíli, kdy projevy nemoci významněji omezují běžné denní aktivity pacienta. Následně je pak třeba zvolit některý z několika druhů preparátů, které jsou pro léčbu tohoto stadia Parkinsonovy nemoci dostupné. V zásadě je vždy vhodné začít léčbu inhibitory MAO-B nebo antiglutamatergními preparáty. Je-li symptomatologie výraznější, je nezbytná dopaminergní terapie. Konsensus z posledních let, podpořený výsledky klinických studií, je ten, že v takovém případě by léčba měla být zahájena preparátem ze skupiny agonistů dopaminu.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, počáteční stadium, terapie, agonisté dopaminu.

Ambulantná terapie, 2007, roč. 5 (1): 28–31

Úvod

Je vůbec otázkou, co lze nazvat počátečním stadiem Parkinsonovy nemoci. Jedná-li se o situaci, kdy poprvé na pacientovi lékař zjistí přítomnost příznaků, které mohou na parkinsonský syndrom upomínat, anebo jedná-li se o situaci, kdy je na základě klinického nálezu, výsledků pomocných vyšetření a výsledků farmakologických testů souzeno, že v daném případě je parkinsonský syndrom způsoben počínající Parkinsonovou nemocí. Osobně se kloním spíše k druhé variantě, tj. tomu stavu, kdy lékař usoudí, že se jedná o Parkinsonovu nemoc.

Další otázkou je, co a jak v této fázi léčit. Obvykle se v tomto stadiu u pacienta setkáváme s nevýraznými příznaky charakteru drobné hypokinézy, lehce zvýšeného plastického tonu, hypomimie, a v některých případech i s vyvinutým třesem (třes je počátečním příznakem Parkinsonovy nemoci pouze v 20–30% případů). Lékař si musí být pochopitelně vědom toho, že každá medikamentózní terapie má kromě žádoucích, pozitivních účinků i účinky postranní a tudíž nežádoucí. Takže každá farmakologická intervence může stav pacienta zlepšit, ale zároveň indukovat problémy, a to nejen okamžité, ale i „odložené“. Proto by základním imperativem v této fázi terapeutických úvah mělo být „*primum non nocere*“. Jakákoliv farmakologická terapie by měla být důkladně diskutována s pacientem a ordinována pouze v situaci, kdy se lékař snaží ovlivnit příznaky, které pacienta skutečně obtěžují a významněji zhoršují kvalitu jeho života.

Poté, co bylo dosaženo konsenzu mezi pacientem a lékařem, že farmakologická terapie je nezbytná, nabízí se v počátečním stadiu Parkinsonovy nemoci několik terapeutických variant. Jsou jimi léčba inhibitory MAO-B, anticholinergiky, adamantanovými sloučeninami, dopaminovými agonisty a výjimečně léčba L-DOPA (14).

Inhibitory monoaminoxidázy B

Selegilin jako sloučenina byl syntetizován poprvé v r. 1964 v Budapešti Jánosem Knollem. Jedná se o ireverzibilní blokátor monoaminoxidázy B (MAO-B). Předpokládá se, že svým působením (nejen v mozku, ale ve všech buněčných systémech lidského těla) blokuje Fentonovu reakci a tím redukuje riziko oxidativního stresu redukcí tvorby volných radikálů. Zatím jsou volné radikály považovány za důležitý činitel v průběhu apoptózy. Zároveň blokadou MAO-B, jednoho z enzymů, metabolizujících L-DOPA na periferii i v CNS, zvyšují její využitelnost. Velké klinické studie (např. DATATOP) prokázaly, že skutečně léčba selegilinem oddaluje potřebu zahájení léčby L-DOPA. Neprokázaly však přesvědčivě předpokládaný neuroprotektivní efekt, tj. zpomalení progresu nemoci (10). Do nedávna byl selegilin zřejmě nejčastěji používaným preparátem při zahájení medikamentózní léčby Parkinsonovy nemoci. Limitací jeho použití je však to, že u starších nemocných je potřeba velké opatrnosti, zejména při koincidenci kardiálního onemocnění. Důvodem jsou výsledky velké britské studie, která přinesla důkazy o náhlých koronárních úmrtích u pacientů s touto anamnézou, léčených selegilinem. Proto se v současnosti doporučuje léčba maximální dávkou 5 mg/den, která by toto riziko měla když ne eliminovat, tak alespoň minimalizovat. Dalším problémem léčby selegilinem je rozvoj určité závislosti na léčbě. Selegilin je totiž v těle metabolizován na amfetamin a metamfetamin. Euforizující účinek léčby selegilinem je sice do jisté míry příznivý, na druhé straně je však vyvážen rizikem vzniku abstinenčních příznaků při náhlém vysazení. Podobným problémem je možná kombinace s SSRI preparáty, která může vyvolat serotoninový syndrom. Tyto vlastnosti postrádá nový preparát této řady, **rasagilin**, který je na rozdíl od selegilinu indikován nejenom v počátečním, ale i v pokročilém stadiu nemoci (8).

Anticholinergika

Jedná se patrně o nejstarší léky používané k léčbě Parkinsonovy nemoci. Anticholinergiky jsou totiž přírodní alkaloidy atropin a skopolamin, a tinktura belladonae byla k ovlivnění parkinsonské symptomatologie používána již dávno. Výhodou anticholinergik je snadné podávání, nevýhodou je poměrně vysoká incidence nežádoucích účinků z psychiatrické oblasti, zejména halucinací a kognitivních poruch (8). Z tohoto důvodu se nedoporučuje podávání anticholinergik u pacientů starších 60 let. Nevýhodou je také nutnost postupného vysazení, náhlé vysazení může způsobit abstinenční příznaky. Výhodou, kterou je třeba zmínit, je selektivní velmi dobrá účinnost u tremor-dominantních forem Parkinsonovy nemoci a pozitivní ovlivnění vegetativních příznaků, např. hypersalivace (6). V současné době jsou prakticky dostupné pouze 3 preparáty této skupiny: **biperiden**, **benztropin** a **orfenadrin**, přičemž biperiden existuje i v injekční formě. Je také patrně nejčastěji podáván.

Adamantanové sloučeniny

Původně byla tato léková skupina vyvinuta jako antivirotikum. Akcidentálně však byl pozorován významný pozitivní efekt této léčby na příznaky Parkinsonovy nemoci.

V současnosti jsou adamantanové sloučeniny dostupné jako **amantadin-sulfát** a **amantadin-hydrochlorid**. Předpokládá se u nich stejná cesta účinku. Vzhledem k tomu, že tyto preparáty jsou antiglutamatergní, zřejmě se váží na NMDA-receptory v mozku a jejich prostřednictvím ovlivňují příbuzný (a anatomicky blízký) systém dopaminergní (8).

Adamantanové sloučeniny jsou výhodné v monoterapii. Jejich kombinace se selegilinem nepřináší (vzhledem k absenci průkazu skutečného neuroprotektivního účinku selegilinu) žádných výhod, takže je

třeba volit mezi těmito dvěma druhy terapie. Přitom je vhodné zohlednit specifické působení amantadinu na posturální poruchy u Parkinsonovy nemoci. Kombinace s L-DOPA či dopaminovými agonisty může být příčinou vzniku halucinatorního syndromu, takže je doporučováno se této kombinaci v léčbě vyhnout a před nasazením dopaminergní terapie amantadin vysadit (14).

Specifickým použitím amantadinu je infuzní léčba roztokem amantadin-sulfátu, která je používána v případech selhávání dopaminergní léčby a nástupu výrazné hypokinezy a rigidity u fluktuujících pacientů s Parkinsonovou nemocí.

Agonisté dopaminu

Jde o nejmladší skupinu léčiv určených k léčbě Parkinsonovy nemoci. V zásadě se jedná o dvě skupiny molekul, ergolinové a non-ergolinové. Starší preparáty (např. lisurid, tergurid, bromokriptin, dihydroergokriptin, cabergolin, pergolid) mají vesměs ergolinovou strukturu, preparáty modernější (ropinirol, pramipexol, rotigotin, sumanirol) mají strukturu non-ergolinovou. Specifickým zástupcem této skupiny je apomorfín, který má strukturu nejbližší přirozenému dopaminu. Následující preparáty je možno použít v léčbě počáteční fáze Parkinsonovy nemoci.

Lisurid je slabý D2 a ještě slabší D1 agonista. Má velmi krátkou dobu účinku a poločas do 3 hodin. Byl podáván široce v době, kdy nebyly dostupné moderní a účinnější preparáty.

V současné době však fakticky není v indikaci Parkinsonovy nemoci podáván. V klinických studiích probíhá ověřování možnosti podávání lisuridu pomocí náplasti (17).

Tergurid je slabý parciální D1 a D2 agonista. Jedná se o původní českou molekulu. Nízká účinnost preparátu byla vyvážena nízkou frekvencí nežádoucích účinků (3). Je stále indikován jako monoterapie i jako „add-on“ terapie ve fázi komplikací léčby levodopou, nicméně prakticky není v indikaci Parkinsonova nemoc podáván.

Bromokriptin je méně efektivní D2 agonista, který má na D1 receptorech antagonistický efekt. Má kratší poločas, kolem 8–9 hodin, a k dosažení terapeutického efektu je nutno podávat vyšší dávky, až kolem 30 mg t. i. d. Halucinace a zmatenost jsou nejčastějšími nežádoucími účinky, někdy bývá popisována i pleurální fibróza (12). V současné době je indikován jako „add-on“ terapie ve fázi komplikací léčby levodopou, nicméně jeho podávání je v České republice i Evropě spíše výjimkou, častěji je používán v USA.

Dihydroergokriptin je silný D2 agonista a slabý parciální D1 agonista. Výhodou preparátu je poměrně dlouhý poločas, udává se až 15–17 hodin, a dobrá snášenlivost. Nevýhodou je nutnost podávání vysokých dávek (až 60 mg denně) k dosažení terapeutického účinku (6). Nejčastějším nežádoucím efektem je ortostatická hypotenze (14). V současné době je sice indikován jako „add-on“ terapie ve fázi komplikací léčby levodopou, nicméně podáván je v indikaci Parkinsonova nemoc málo, spíše vůbec ne.

Cabergolin je ergolinový D2 agonista a parciální antagonist D1 receptorů. Slabší dopaminergní efekt preparátu je vyvážen dlouhou dobou účinku, poločas je až 70 hodin. Hlavním nežádoucím účinkem je ortostatická hypotenze (1). V České republice proběhla před lety klinická studie, preparát je však registrován pouze pro léčbu prolaktinomu. V současné době by byl indikován jako „add-on“ terapie ve fázi komplikací léčby levodopou.

Pergolid je ergolinový, velmi potentní agonista D1, D2 i D3 receptorů s poločasem 27 hodin. Relativně malé riziko vzniku komplikací psychiatrického charakteru a ortostatické hypotenze a velmi dobrá snášenlivost z gastrointestinálního hlediska jsou vyváženy evidencí indukce fibrózních změn na

rebox[®]

BEYOND 2000 ELECTROTHERAPY
Univerzálny diagnosticko- terapeutický prístroj

Aplikácie:

- rehabilitační a športovní lékaři
- praktickí lékaři
- ortopédia
- chirurgické ambulancie
- chirurgické ambulancie
- neurologovia
- ambulancie bolesti
- ústavy sociálnej starostlivosti

Niektoré indikácie:

- myorelaxácia, opuchy
- zvýšenie mikrocirkulácie lymfy
- skrátenie požrazovej rehabilitácie
- liečba svalovej a úponovej bolesti
- korekcia lokálnej acidózy

REBOX v klinickej praxi:

- ambulancia bolesti, nemocnica F.D.Roosevelta, B. BYSTRICA
 - nemocnica MO SR BRATISLAVA
 - Vojenský kúpeľný ústav PIEŠŤANY
 - Detská fakultná nemocnica, BRATISLAVA
 - Országos Sportegészségügyi Intézet, BUDAPEST
 - Landes klinik für phys. medizin, SALZBURG
- celkom v ČR a SR 900 užívateľov

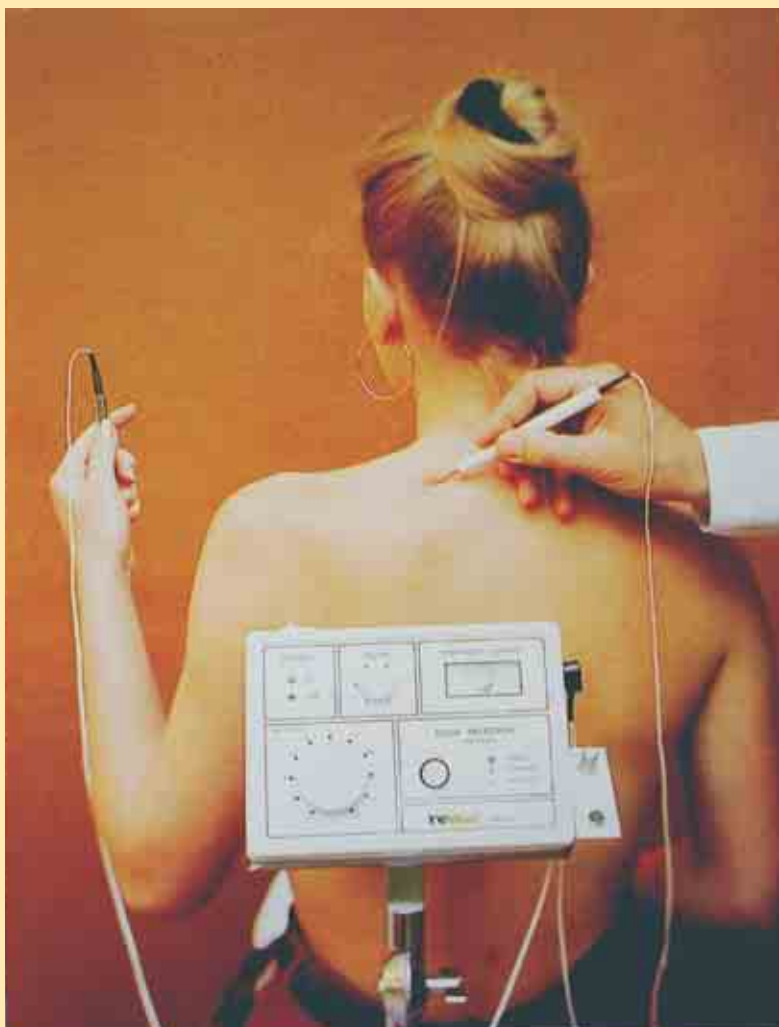
REBOX v športovej medicíne:

- Slovenský olympijský výbor
- Slovenský zväz cyklistiky
- Slovenský lyžiarsky zväz
- Slovenský hokejový zväz
- hokejové kluby:

HC Slovan BRATISLAVA, HC KOŠICE,
HC Dukla TRENČÍN, HK36 SKALICA, MHC MARTIN
celkom v ČR a SR viac ako 150 športových lekárov

www.tradehas.sk/reboxind.htm

Trade HaS s.r.o., P.O.Box 57, Pribinova 25, 810 11 Bratislava 111
tel.: 02 / 4525 7130 fax: 02 / 4525 7140 e-mail: tradehas@computel.sk



srdečních chlopních. Z tohoto důvodu byl výrobce nucen informovat lékaře o těchto skutečnostech, a v současné době je indikován jako „add-on“ terapie ve fázi komplikací navozených léčbou levodopou a jako monoterapie pouze za předpokladu nesnášenlivosti jiných preparátů této skupiny (tj. jako lék druhé řady). I tak je však potřebná pravidelná echokardiografická kontrola (2, 15).

Pramipexol je non-ergolinový vysoce selektivní agonista D2 receptorů s afinitou i k D3 receptorům. Závratě, občasná ortostatická hypotenze a psychiatrické komplikace jsou nejčastější nežádoucí účinky (9). V roce 2001 byly referovány první případy „náhlého usnutí“ u pacientů, léčených pramipexolem, což probudilo zájem o tento nespecifický, patrně skupinový, nežádoucí efekt léčby (5). V současné době je indikován jako „add-on“ terapie ve fázi komplikací léčby levodopou a jako monoterapie v počátečním stadiu nemoci.

Ropinirol je non-ergolinový, selektivní D2 a D3 agonista s relativně dlouhým poločasem a významně nízkou frekvencí nežádoucích účinků psychiatrického charakteru. Jedná se v současné době o patrně nejbezpečnější, a proto také v indikaci Parkinsonova nemoc nejužívanější preparát ze skupiny agonistů dopaminu. Převážně je v současnosti používán jako zahajovací léčba Parkinsonovy nemoci, a to proto, že ve velké studii bylo prokázáno snížení rizika vzniku dyskinezí (13), a v další velké studii bylo pomocí PET prokázáno i zpomalení progresu nemoci (16). Je pochopitelně indikován i jako „add-on“ terapie ve fázi komplikací způsobených léčbou L-DOPA. Jako u jediného z preparátů této skupiny byla ve velké studii ověřena efektivita a bezpečnost terapie ropinirolem u věkové skupiny pacientů nad 70 let. V současné době je připravována registrace tzv. retardované, neboli „controlled-release“ formy preparátu (4, 6, 7, 11).

Rotigotin je nejnovější preparát ze skupiny agonistů dopaminu s non-ergolinovou strukturou. Jedná se o D2 agonistu s částečnou afinitou i k D3 receptorům. Je podáván ve formě náplasti. Proběhly již klinické studie všech fází, je připravována registrace i v České republice, ale širší klinické zkušenosti s preparátem nejsou (4).

L-DOPA

L-DOPA je sice zlatým standardem léčby Parkinsonovy nemoci, ale v poslední době se široce ustupuje od jejího požívání v léčbě počátečního stadia, s výjimkou velmi starých nebo polymorbidních pacientů. Proto bude použití L-DOPA a inhibitorů enzymů, které ji metabolizují, popsáno v článku věnujícím se léčbě pokročilého stadia nemoci.

Strategie zahájení léčby

Strategii zahájení léčby Parkinsonovy nemoci v počátečním stadiu lze popsat relativně jednoduše. Lékem první volby by patrně měl být selegilin či rasagilin, protože výsledky studie DATATOP, dosud nezpochybněné, jasně prokázaly oddálení potřeby léčby L-DOPA. Je potřeba obezřetnosti při léčbě pacientů s kardiálním rizikem. Pokud terapie inhibitory MAO-B není účinná, je (u pacientů mladších 60 let) na místě sáhnout po anticholinergiku. Řada nemocných z této léčby významně profituje po řadu let. U nemocných starších 60 let (nebo tam, kde léčba anticholinergiky nestačí) je lékem volby amantadin.

Literatura

1. Baas HK, Schueler P. Efficacy of cabergoline in long-term use: results of three observational studies in 1500 patients with Parkinson's disease. *Eur Neurol* 2001, 46 (Suppl. 1): 18–23.
2. Bonuccelli U, Colzi A, Del Dotto P. Pergolide in the treatment of patients with early and advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002, 25: 1–10.
3. Brucke T, Danielczyk W, Simanyi M, Sofic E, Riederer P. Terguride: partial dopamine agonist in the treatment of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1987, 45: 573–576.
4. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 2005, 20: 523–539.
5. Homann CN, Wenzel K, Suppan K, Ivanic G, Kriechbaum N, Crevenna R, Ott E. Slep attacks in patients taking dopamine agonists: review. *BMJ* 2002, 324: 1483–1487.
6. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Kanovsky P, Friedman A, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol P, Sampaio C. Review of the management of Parkinson's disease. Report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol*, in press.
7. Jost WH. Ropinirole: current status of the studies. *J Neurol* 2004 (Suppl. 6): 13–18.
8. Lees AJ. Alternatives to levodopa in the initial treatment of early Parkinson's disease. *Druha Aging* 2005, 22: 731–740.
9. Moeller J, Oertel WH. Pramipexole in the treatment of Parkinson's disease: new developments. *Expert Rev Neurother* 2005, 5: 581–586.
10. Parkinson Study Group. DATATOP: a multicenter controlled clinical trial in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1989, 46: 1052–1060.
11. Ponsford JR. Treatment of early onset Parkinson's disease with ropinirole. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, 70: 418–419.
12. Poewe W, Sampaio C, Oertel WH, Rascol O. DA agonists – ergot derivatives: bromocriptine: management of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002, 17 (suppl 4): 53–67.
13. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease, who were treated with ropinirole or levodopa. 056 study group. *N Engl J Med* 2000, 342: 1484–1491.
14. Schapira AH. Present and future drug treatment for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005, 76: 1472–1478.
15. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Goldstein J, Perdaens C, Schoors D. Heart valvular disease in patients with Parkinson's disease treated with high-dose pergolide. *Neurology* 2003, 61: 859–861.
16. Whone AL, Watts RL, Stoessl J, Davis M, Reske S, Nahmias C, Lang AE, Rascol O, Ribeiro MJ, Remy P, Poewe WH, Hauser RA, Brooks DJ. REAL-PET study group. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003, 54: 93–101.
17. Woitalla D, Miller T, Benz S, Horowski R, Przuntek H. Transdermal lisuride delivery in the treatment of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 2004, 68: 89–95.

Pokud výše uvedené terapeutické postupy nejsou dostatečné ke kompenzaci nemoci (po dobu 3 měsíců od zahájení terapie), je nutno ordinovat dopaminergní léčbu, tj. některý preparát ze skupiny agonistů dopaminu. Vzhledem k suspiciu na skupinový efekt ergolinových preparátů (fibrotizace srdečních chlopní) je pochopitelně pro pacienta lépe, když lékař zvolí non-ergolinový preparát. V současné době jsou dostupné dva, pramipexol a ropinirol (rotigotin dosud není registrován, apomorfin se v počátečním stadiu nemoci nepoužívá). Osobně se domnívám, že je pro pacienta výhodnější léčba ropinirolem, a to ze dvou důvodů: prvním je přehlednost a snadnost titrace preparátu, druhým je relativní blízkost registrace „controlled-release“ formy preparátu, která by zejména v počátečním stadiu léčby byla pro pacienta významně výhodná.

doc. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.

Neurologická klinika LF a FNO UP

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, Česká republika

e-mail: petr.kanovsky@fnol.cz