

### Obsah

Současné možnosti léčby Parkinsonovy nemoci ..... 1

## SOUČASNÉ MOŽNOSTI LÉČBY PARKINSONOVY NEMOCI

### Úvod

Parkinsonova nemoc (PN) je progresivní neurodegenerativní onemocnění s prevalencí zhruba 1–2 případy na 1000 obyvatel, počínající obvykle v 5.–6. dekádě. Patogenetickým podkladem hlavních motorických projevů u PN je progresivní ztráta dopaminergních buněk pars compacta substantiae nigrae s následným deficitem neurotransmiteru dopaminu (DA) ve striatu. U PN dochází k degeneraci i dalších jader mozkového kmene, kortexu a dokonce i míchy a periferního nervstva, což vede k rozvoji dalších projevů. Symptomy PN lze dělit na projevy motorické a non-motorické (tab. 1). Klasické motorické příznaky, tj.

**parkinsonský syndrom** zahrnují klidový třes, zvýšený svalový tonus (rigidita), zpomalení, obtížnou iniciaci a omezení rozsahu pohybů (akineze) a posturální poruchy (poruchy držení těla, stability stoje a chůze)<sup>1/</sup>. Tyto příznaky obvykle zčásti nebo zcela odpovídají na dopaminergní léčbu. Non-motorické projevy mohou být sensorické, senzitivní, vegetativní, psychiatrické a poruchy rytmu spánku a bdění. Ačkoliv zpočátku obvykle působí pacientům největší potíže motorické projevy, v průběhu vývoje nemoci se stávají hlavním zdrojem invalidizace non-motorické poruchy, které často nereagují na dopaminergní léčbu. Po 15–20 letech vývoje nemoci je většina nemocných postižena psychotickými projevy (74 %), demencí (83 %), pády (87 %) a inkontinencí (71 %)<sup>2/</sup>.

**Tab. 1. Motorické a non-motorické symptomy PN**

Motorické symptomy PN	Non-motorické symptomy PN
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kardinální příznaky:</b> třes, rigidita, akineze, posturální poruchy</li> <li>• <b>Pozdní hybné komplikace:</b> dyskineze, fluktuace hybnosti (zčásti indukované dopaminergní terapií)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Senzorické projevy:</b> hyposmie, porucha zrakové kontrastní senzitivity</li> <li>• <b>Senzitivní projevy:</b> parestézie, bolest</li> <li>• <b>Poruchy vázané na cyklus bdění/spánku:</b> abnormální chování v REM spánku, periodické pohyby nohou, syndrom neklidných nohou, insomnie, denní ospalost, imperativní usínání</li> <li>• <b>Vegetativní poruchy:</b> poruchy erekce, poruchy mikce, dysfagie, obstipace, hypotenze, váhový úbytek, seborea, změny v pocení</li> <li>• <b>Psychiatrické projevy:</b> psychomotorické zpomalení, deprese, anxiety, apatie, demence, psychotické projevy, behaviorální (impulsivní) poruchy (hypersexualita, gamblerismus), punding, dopamin-dysregulační syndrom</li> </ul>

### Léky používané v terapii Parkinsonovy nemoci

Základem léčby PN jsou látky ovlivňující dopaminergní transmissi, levodopa (L-3,4-dihydroxyfenylalanin, L-DOPA) a dopaminergní agonisté. Farmakokinetické vlastnosti levodopy mohou být optimalizovány pomocí inhibitorů katechol-O-methyl transferázy (COMT) a/nebo monoaminoxidázy B (MAO-B). Ve specifických situacích se používají látky s anticholinergním účinkem a antagonisté glutamátových receptorů. Cílem léčby PN je ve všech stádiích onemocnění zlepšit kvalitu života pacienta a co nejdéle udržet jeho soběstačnost. Cílem počáteční fáze léčby je i oddálit vznik pozdních hybných komplikací. Zatím nedosaženým cílem je zastavit nebo aspoň zpomalit progresi PN.

**L-DOPA** je prekurzorem dopaminu, na který je konvertována pomocí enzymu dopa-dekarboxylázy. Kvůli farmakokinetickým vlastnostem není možné používat přímo dopamin, jelikož špatně prostupuje hematoencefalickou bariérou a rychle se spotřebovává v periferních tkáních, kde navíc způsobuje nežádoucí účinky. Konverze levodopy na dopamin v periferních tkáních je nežádoucí, proto se v běžně používaných přípravcích kombinuje s inhibitory periferní dopa-dekarboxylázy, **benserazidem** nebo **karbidopou**. Přípravky obsahující levodopu nesou vždy informaci o obsahu levodopy/inhibitoru dopa-dekarboxylázy (např. Isicom 100/25 obsahuje 100 mg levodopy a 25 mg karbidopy).

L-DOPA se vstřebává v duodenu a proximálním jejunu pomocí přenašeče velkých neutrálních aminokyselin, o který soutěží s ostatními aminokyselinami, měla by se tedy užívat na lačno nebo aspoň v ho-

dinovém odstupu od bílkovinného jídla. Některé přípravky je možno nechat rozpadnout ve vodě a vytvořit tak suspenzi, což může zrychlit vstřebání v případě poruchy evakuace žaludku. Absorpce levodopy je zhoršena v případě gastritidy způsobené *Helicobacter pylori* a může být zlepšena jeho eradikací<sup>3/</sup>.

Léčba levodopou se zahajuje obvykle nízkou dávkou, např. 3×25 mg nebo 1×50 mg, která se postupně navyšuje. Minimální účinná denní dávka bývá kolem 200–300 mg, maximální dávka by neměla překročit 2000 mg. Dávkování je individuální, obvykle se podává 100–250 mg v jedné dávce 3–6× denně, tedy v intervalech 2,5–5 hodin. Vždy použijeme nejnižší možnou dávku, která účinně kompenzuje příznaky. V případech nejasné dopaminergní odpovědi je nutno zvýšit denní dávku až na 1000 mg, abychom bezpečně zjistili, zda pacient na léčbu reaguje či nikoliv.

L-DOPA je obvykle dobře tolerovaná, někdy však může vést k periferním či centrálním nežádoucím účinkům. Periferní nežádoucí účinky jsou způsobeny přeměnou levodopy na dopamin, který způsobuje kolísání krevního tlaku, srdeční arytmiie, nauzeu a zvracení, které mohou být problémem na začátku terapie, ale postupně dochází k jejich habituaci. Navíc karbidopa či benserazid v dávce od 75 mg denně plně inhibují periferní dopa-dekarboxylázu a zamezují tak vzniku dopaminu na periférii. V případě jejich přetrvávání může pomoci blokáda periferních dopaminových receptorů domperidonem v dávce 3× denně 1–2 tbl. Centrální nežádoucí účinky (více níže) jsou závislé na dávce a vyskytují se častěji v pozdních stádiích PN.

L-DOPA také může zvyšovat nitrooční tlak a kontraindikací jejího podávání je glaukom s úzkým úhlem. V tomto případě je nutno spolupracovat s oftalmologem (operace glaukomu – periferní iridotomie, intenzivní farmakoterapie glaukomu, časté kontroly nitroočního tlaku), což většinou umožní levodopu nasadit. Jako další kontraindikace bývá uváděna anamnéza maligního melanomu, neboť L-DOPA je intermediální metabolit v syntéze melaninu a hypoteticky může aktivovat růst melanomu. Dle velkých epidemiologických studií mají sice pacienti s PN vyšší riziko rozvoje maligního melanomu, ale souvislost jeho vzniku s léčbou levodopou nebyla potvrzena<sup>4</sup>. Pacientům s PN a maligním melanomem by tedy neměla být terapie levodopou upírána, jejich časté dermatologické kontroly jsou však nutné<sup>5</sup>.

L-DOPA je stále neúčinnějším a tedy hlavním symptomatickým lékem PN. Její největší nevýhodou je indukce pozdních hybných komplikací, které se rozvíjejí v důsledku progresu PN a krátkého plazmatického poločasu levodopy, který je 1,5–3 hodiny<sup>6</sup>. Předpokládá se, že v počátečních stádiích nemoci dokáží zbylé dopaminergní neurony L-DOPA skladovat a dle potřeby uvolňovat. Se zánikem těchto neuronů klesá hladina levodopy ve striatu s její plazmatickou hladinou a dochází k nefyziologické pulzní stimulaci dopaminových receptorů, která pravděpodobně způsobuje jejich hypersenzitivitu a v důsledku vede k abnormální plasticitě glutamatergních kortikostriálních synapsí. Nízká hladina dopaminu ve striatu na konci dávkového intervalu vede k nedostatečné kompenzaci parkinsonských symptomů. Potřeba kontroly těchto nepříjemných stavů a libé pocity spojené s nástupem dávky vedou u některých pacientů ke kompulzivnímu nadužívání levodopy až charakteru závislosti nazývané dopamin-dysregulační syndrom. Z výše uvedeného vyplývá, že je žádoucí udržovat stálou hladinu levodopy. Tento koncept se nazývá kontinuální dopaminergní stimulace. S tímto cílem byla vyvinuta retardovaná L-DOPA. Ukázalo se však, že její vstřebávání je omezené a ne zcela předvídatelné. V důsledku opožděného nástupu ranních dávek, kumulace v průběhu dne a nevyrovnané plazmatické hladině dochází k nepředvídatelným hybným obtížím. V současné době se podává téměř výhradně ve večerní dávce u pacientů s noční akinezií. Jediným postupem, jak dosáhnout skutečně vyrovnané plazmatické hladiny, je kontinuální intraduodenální podávání gely-

vé suspenze levodopy/karbidopy (20/5 mg/ml) pumpou přes perkutánní gastrostomii (DuoDopa).

**Agonisté dopaminu** jsou látky, které stimulují přímo specifické podtypy dopaminových receptorů a zvyšují tak dopaminergní transmisii v mozku. Oproti levodopě mají několik výhod: jejich vstřebávání je nezávislé na příjmu bílkovin a mohou být tedy užívány s jídlem, jsou k dispozici v různých lékových formách a mají obvykle delší biologický poločas, čímž snižují riziko rozvoje pozdních hybných komplikací<sup>7,8</sup>. Hlavní nevýhodou agonistů dopaminu je poněkud slabší symptomatický efekt v porovnání s levodopou a větší riziko centrálních nežádoucích účinků. Patří mezi ně zvýšená denní spavost, porucha kontroly impulzů a indukce vizuálních halucinací, zmatenosti či psychotických projevů. Na možnost zvýšené denní spavosti s rizikem náhlých usnutí a mikrosnánek je třeba upozornit zejména řidiče<sup>9</sup>. Rozvoje poruchy regulace impulzů si pacient nemusí být vědom nebo ji nemusí považovat za nežádoucí účinek léku, proto je nutno pacienty edukovat a během léčby monitorovat rozvoj hypersexuality, patologického hráčství (gamblingu), kompulzivního nakupování a tzv. pundingu – nekontrolovatelné, bezděčné a neúčelné motorické aktivity spojené s neklidem. Relativně častým, ale zřídka významným nežádoucím účinkem agonistů dopaminu jsou otoky dolních končetin, které mají charakter lymfedému. Ten typicky ustoupí do několika dnů po vysazení preparátu, který jej vyvolal. Psychotické projevy obvykle začínají pozvolna jako změna snové produkce, pocit cizí osoby za zády, vizuální iluze nebo pseudohalucinace, ale postupně mohou progredovat do těžkého psychotického stavu. Obecně je vyšší riziko u polymorbidních pacientů vyššího věku, s dlouhou progresí PN a zejména s přítomností kognitivní poruchy<sup>10</sup>.

Agonisté dopaminu se dělí na ergotové a non-ergotové. V souvislosti s léčbou ergotovými přípravky byly popsány ojedinělé, ale závažné případy fibrotických orgánových změn a jejich používání je v současné době na ústupu<sup>11</sup>. V ČR jsou k dispozici pouze non-ergotové přípravky: **pramipexol**, **ropinirol** v tabletové formě a **rotigotin** ve formě náplasti. Agonisté dopaminu v klasické formě se obvykle užívají třikrát denně, retardované formy v jedné ranní dávce. Transdermální přípravek se obměňuje za 24 hodin<sup>12</sup>. Agonisty dopaminu je nutno nasazovat v nízkých dávkách, které se pomalu zvyšují během 3–6 týdnů (tab. 2).

**Tab. 2. Přehled dostupných dopaminových agonistů a jejich vlastností**

Agonista	Receptory	Poločas (h)	Podání	Ekvivalentní dávka (mg)	Obvyklá denní dávka	Maximální dávka
pramipexol	D3, 2, (4)	8–12	p.o.	1	2,1–3,15 mg	3,5 mg
ropinirol	D3, 2	6	p.o.	5	12–16 mg	24 mg
rotigotin	D3, 2, (1)	6	emp	cca 6	8–16 mg	16 mg

**Inhibitory katechol-O-metyltransferázy (COMT)** zlepšují farmakokinetické vlastnosti levodopy, zvyšují její dostupnost pro mozek a prodlužují účinek jednotlivých dávek. Po zablokování dopa-dekarboxylázy stoupá význam přeměny levodopy na neúčinný metabolit 3-O-methyldopa pomocí COMT. Inhibitory COMT, **entakapon** a **tolkapon**, jsou indikovány jako přídatek k levodopě u pacientů s fluktuacemi hybnosti. Entakapon je méně účinný v inhibici COMT, než tolkapon. Oba preparáty prodlužují plazmatický poločas L-DOPA (entakapon průměrně o 40 minut a tolkapon o 60 minut) a zvyšují plochu pod křivkou (entakapon průměrně o 30 % a tolkapon o 50 %)<sup>13</sup>. Dle klinických studií inhibitory COMT prodlužují čas strávený denně v ON stavu o 1–2,5 hodiny<sup>14,15</sup>. Jednotlivá dávka nezpůsobuje zvýšení maximální plazmatické koncentrace levodopy, ale opakované podávání vede k jejímu zvýšení, což může vést k vzniku či zhoršení dyskinezií<sup>16</sup>. Oba přípravky není třeba titrovat, entakapon se přidává v dávce 200 mg ke každé dávce levodopy a tolkapon se užívá třikrát denně v dávce 3x 100–200 mg. K dispozici je i přípravek kombinující léčivé látky levodopa/karbidopa a entakapon. **Nežádoucí účinky** entakaponu jsou nezávažné a nejčastěji vyplývají pouze ze zvýšení efektivní dávky levodopy. Dále asi u 5 % pacientů může vzniknout lehký

průjem a pacienty je třeba upozornit na to, že jeho metabolit barví moč do oranžova. Tolkapon **má závažnější nežádoucí účinky**, asi u 10 % pacientů vznikne po několika týdnech užívání explozivní průjem, který vede obvykle k vysazení. Tolkapon je potenciálně hepatotoxický a vzácně může vést až k jaternímu selhání. **Před jeho nasazením a pravidelně každé 2 týdny** při jeho podávání je třeba pravidelně kontrolovat hladiny jaterních enzymů. Proto je tolkapon rezervován pro pacienty s nedostatečným účinkem entakaponu.

**Inhibitory monoaminoxidázy B (MAO-B)** mají mírný symptomatický efekt a navíc zlepšují účinnost levodopy<sup>17–19</sup>. K dispozici jsou dva přípravky obsahující **selegilin** a **rasagilin**, o srovnání jejich účinnosti nemáme dostatek dat. Selegilin, ale nikoliv rasagilin, se metabolizuje na (met)amfetamin, který může prohlubovat poruchy spánku a v kombinaci s ostatní medikací zvyšuje riziko psychotických projevů. Nevýhodou této skupiny jsou časté interakce. Antidepresiva třídy SSRI mohou v kombinaci s MAO-B inhibitory vyvolat serotoninový syndrom či hypertenzní krizi a při jejich současném podávání musí být pacient na tuto možnost upozorněn. Při lokální anestézii u pacientů užívajících MAO-B inhibitory by se neměl používat adrenalin pro

riziko protražované vazokonstrikce. MAO-B inhibitory není třeba titrovat, užívají se jedenkrát denně, selegilin v dávce 5–10 mg a rasagilin v dávce 1–2 mg. Jsou indikovány u pacientů v počátečních stadiích, kde byl prokázán určitý symptomatický účinek v monoterapii. U pokročilé PN se uplatní jejich efekt prodloužení účinnosti levodopy. Přidání rasagilinu prodlouží stav dobré hybnosti o cca 1 hodinu denně, tedy srovnatelně s entakaponem<sup>20/</sup>. Některá data svědčí pro možnost neuroprotektivního efektu MAO-B inhibitorů, ale tento nebyl nikdy definitivně potvrzen a není považován za jednoznačně prokázaný<sup>21/</sup>.

Mezi **antagonisty NMDA** (N-methyl-D-aspartát) **glutamátových receptorů** patří **amantadin**, látka s ne zcela jasným mechanismem účinku. Ten je částečně dán anticholinergním a nepřímým dopaminergním působením, zřejmě díky zlepšenému uvolňování dopaminu z presynaptických vezikul a blokadou jeho zpětného vychytávání. V časně fázi PN se amantadin může podávat pro svůj mírný symptomatický účinek a dobrou snášenlivost. Druhou indikací amantadinu jsou pozdní hybné komplikace PN, kdy dokáže snížit fluktuace hybnosti, ale zejména zmírnit dyskineze. Jedná se tedy o jediný **přípravek s prokazatelně antidyskinetickým efektem**<sup>22/</sup>. U některých pacientů může vést ke zlepšení stability chůze a snížení freezingů. Amantadin se většinou dobře snáší, nežádoucími nežádoucími účinky mohou být livedo reticularis a perimaleolární edémy. U starších nemocných může však v kombinaci s další antiparkinsonskou léčbou vyvolat zmatenost a psychotické projevy. Vzhledem k riziku insomnie by se neměl užívat večer a v pozdních odpoledních hodinách. Obvyklá dávka je 100 mg 2–4× denně. Kromě tabletové formy je k dispozici i v infuzní formě a může být tedy použit při nemožnosti orálního příjmu (např. perioperačně). Série 10ti infuzí s 200 mg amantadinu může mít několik měsíců trvající efekt na fluktuace hybnosti a dyskineze.

**Anticholinergika** mají v dnešní době v léčbě PN jen omezený význam a jsou indikovány pouze k léčbě invalidizujícího třesu nedostatečně reagujícího na dopaminergní léčbu. Jejich užívání je spojeno s častými vedlejšími účinky. Periferní parasimpatolytické působení může vést k poruchám zraku (rozmazané vidění), zažívacím obtížím (sucho v ústech, zácpa), retenci moči a tachykardii. Mezi centrální vedlejší účinky patří poruchy paměti, zmatenost, psychotické projevy a delirium. Anticholinergika by proto neměla být užívána u osob s kognitivním deficitem a osob starších 65 let.

V ČR jsou dále k dispozici přípravky obsahující **biperiden** a **procyklidin**. Nasazují se v nízké dávce, která se postupně dle efektu a tolerance zvyšuje. Obvyklé dávky jsou 3×5 mg procyklidinu nebo 3×2 mg biperidenu. Při jejich vysazování se musí postupovat velmi pomalu (např. o 1/2 tablety biperidenu za 2 týdny), jinak hrozí výrazné zhoršení parkinsonského syndromu až do obrazu připomínajícího maligní neuroleptický syndrom.

### Terapie non-motorických projevů

Lehká **deprese** může být vyřešena zvýšením a stabilizací hladin dopaminergních léčiv, zejména agonisté dopaminu mají prokazatelný mírný antidepressivní účinek. Při těžší depresi nasazujeme **antidepressiva** ze skupiny tricyklik, SSRI či SNRI v obvyklých dávkách (např. citalopram 20 mg, sertralin 50–100 mg). Pokud se spolu s depresí vyskytují **spánkové poruchy**, je vhodnou volbou antidepressivum s hypnotickým efektem (např. mirtazapin 15–45 mg, trazodon 75–150 mg večer). Přechnodně je možné nasadit anxiolytika, např. alprazolam či bromazepam. **Poruchy usínání** lze řešit podáním zolpidemu, nemocné s PN je však nutno upozornit na zvýšené riziko závislosti. **U kognitivní dysfunkce** jsou lékem první volby **inhibitory acetylcholinesterázy**. V ČR je v současné době v této indikaci registrován **rivastigmin** v dávce 2× 3–4,5 mg nebo v transdermální náplastové formě v dávce 4,6 mg – 9,5 mg/24 hodin. **Dobré zkušenosti jsou i s donepezilem v dávce 5–10 mg. Nežádoucími účinky jsou u 10 % pacientů nauzea a zvracení a u 10 % pacientů zhoršení třesu.** Kazuistické

zkušenosti naznačují příznivý efekt **inhibitoru NMDA receptorů memantinu** v dávce 2× 10 mg.

**Psychotické stavy a delirium** bývají často indukované léčbou antiparkinsoniky, základním léčebným postupem je tedy redukce medikace. Antipsychotika 1. generace jsou vzhledem k velkému riziku zhoršení parkinsonských projevů u PN absolutně kontraindikována, je možno použít pouze některá z antipsychotik 2. generace. Pro zklidnění akutních psychotických stavů se zmateností a neklidem je vhodný **tiaprid** v maximální dávce 1200 mg/den. Stavů nočního neklidu je možno řešit přechodným nasazením **melperonu** v dávce 25–75 mg na noc. Pro udržovací terapii je lékem první volby kvetiapin, iniciálně v nízké dávce 25 mg na noc, která může být účinná a dle potřeby je možno ji zvyšovat až do 500 mg denně rozdělených do 3–4 dávek. **Klozapin** je účinnější, ale pro riziko agranulocytózy a nutnosti týdenních kontrol krevního obrazu je nasazován pouze v případě neúčinnosti kvetiapinu. Mírnější psychotické příznaky často dobře reagují na podávání léků ze skupiny kognitiv.

**Ortostatická hypotenze** se řeší v první řadě režimovými opatřeními: dostatečný příjem tekutin a soli, spánek s podloženou hlavou a elastické punčochy. V případě přetrvávající symptomatické hypotenze je možno nasadit **fludrokortison** v dávce 0,1–0,2 mg denně nebo **midodrin** 2,5–5 mg 2–3× denně. Pacienty je nutno upozornit na riziko rozvoje hypertenze vleže a nutnost kontrol krevního tlaku.

**Urogenitální dysfunkce** se nejčastěji projevuje hyperreflexií detrusoru, kterou lze nejlépe ovlivnit anticholinergiky, např. podávat **oxybutynin** 5 mg 2–3× denně nebo **tropium** 5 mg 3× denně. Erektální dysfunkci je možné řešit přípravky obsahujícími **sildenafil** 50 mg či **tadalafil** 20 mg. V terapii **zácpy** se uplatňují režimová opatření, dostatečný příjem tekutin a vlákniny, eventuálně šetrná laxativa, např. **laktulóza** či **makrogol**.

### Nefarmakologická léčba

Pro udržení hybnosti je velmi důležitá pravidelná fyzická aktivita a fyzioterapie zaměřená na zmírnění kloubních a vertebrogenních bolestí, nácvik chůze a udržení rovnováhy, protahovací cvičení zabráňující vzniku kontraktur, rytmická cvičení s metronomem či muzikoterapie. V případě dysartrie je vhodná i logopedická péče. Farmakologicky nezvladatelné pozdní hybné komplikace u pacientů bez poruchy kognice a bez anamnézy psychózy je možné léčit vysokofrekvenční hlubokou mozkovou stimulací elektrodami zavedenými do subthalamického jádra nebo vnitřního pallida. Předpokládá se, že stimulace moduluje a částečně **normalizuje abnormální aktivitu v dysfunkčních kortikostriálních drahách**.

### Strategie léčby

Při zahájení léčby se rozhodujeme dle stupně postižení pacienta, jeho věku, kognice, psychiatrické anamnézy a očekávané compliance. Roli v rozhodování má i pacientův postoj k potenciálním nežádoucími účinkům jednotlivých léků, o kterých by měl být informován. L-DOPA má výhodu ve výborné účinnosti a relativně nižším riziku nežádoucích účinků, ale má vyšší riziko indukce pozdních hybných komplikací. Agonisté dopaminu mají menší riziko pozdních hybných komplikací, ale jsou méně účinné a mají vyšší riziko nežádoucích účinků.

Obecně platí, že čím mladší pacient, tím více může profitovat z nasazení agonisty dopaminu. Dále platí, že starším pacientům (přes 75 let) a pacientům s významným kognitivním deficitem nebo anamnézou psychotické epizody nasazujeme levodopu. Pacientům s lehkým postižením je možno nasadit MAO-B inhibitor či amantadin. S progresí nemoci postupně naprostá většina pacientů na monoterapii agonistou či MAO-B inhibitorem potřebuje nasazení levodopy.



Terapie PN v iniciálním stádiu je relativně jednoduchá, avšak až u 50 % pacientů vznikají do 2 let vlivem progresu PN a dlouhodobé pulsativní antiparkinsonské terapie tzv. pozdní hybné komplikace dvojího typu: **fluktuace hybnosti a dyskineze**. Mezi fluktuace hybnosti se řadí především tzv. *wearing off* a *on-off* fluktuace. *Wearing off* je stav, kdy původně dobrý efekt jednotlivé dávky levodopy se postupně zkracuje pod 4 hodiny. Při *on-off* fluktuacích stav dobré hybnosti může přejít během několika minut do těžké parkinsonské ztuhlosti a akineze. Mezi dyskineze se řadí tzv. **monofázické choreatické či bifázické dystonické dyskineze**, které se objevují na vrcholu, respektive při vzestupu a poklesu plazmatické hladiny levodopy.

Fluktuace hybnosti je nutno řešit vždy individuálně<sup>23</sup>. Řešení spočívá v navýšení celkové dávky dopaminergní léčby: přidání agonisty nebo zvýšení jeho dávky, zvýšení dávek a/nebo zkrácení intervalů levodopy či přidání COMT inhibitoru. Noční a ranní akineze řešíme obvykle dávkou retardované levodopy před spaním nebo časnou ranní dávkou rozpuštěné levodopy. Efekt může mít i retardovaný agonista dopaminu. Strategii řešení dyskinezi je dosáhnout co nejvyšší hladiny dopaminergní stimulace: co možná nejvyšší podíl dopaminergní medikace krytý agonistou dopaminu, přidat COMT či MAO-B inhibitor s cílem snížení celkové denní dávky levodopy. Lze využít i antidyskinetického efektu amantadinu. Při farmakologicky nezvladatelných fluktuacích hybnosti a/nebo invalidizujících dyskinezách je na místě zvážit možnost neurochirurgické léčby nebo použití přípravku DuoDopa.

### Literatura

- Ruzicka E, Roth J, Kanovsky P. Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy. Praha: Galén; 2000. 293 p.
- Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* 2008; 23(6): 837-44.
- Pierantozzi M, Pietroiusti A, Sancosario G, Lunardi G, Fedele E, Giacomini P, et al. Reduced L-dopa absorption and increased clinical fluctuations in *Helicobacter pylori*-infected Parkinson's disease patients. *Neurol Sci.* 2001; 22(1): 89-91.
- Constantinescu R, Romer M, Kiebertz K, Group DlotPS. Malignant melanoma in early Parkinson's disease: the DATATOP trial. *Mov Disord.* 2007; 22(5): 720-2.
- Vermeij JD, Winogrodzka A, Trip J, Weber WE. Parkinson's disease, levodopa-use and the risk of melanoma. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15(8): 551-3.
- Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kiebertz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004; 351(24): 2498-508.
- 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(20): 1484-91.
- Parkinson Study Group CCI. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2009; 66(5): 563-70.
- Frucht SJ, Greene PE, Fahn S. Sleep episodes in Parkinson's disease: a wake-up call. *Mov Disord.* 2000; 15(4): 601-3.
- Biglan KM, Holloway RG, Jr., McDermott MP, Richard IH, Parkinson Study Group C-PDI. Risk factors for somnolence, edema, and hallucinations in early Parkinson disease. *Neurology.* 2007; 69(2): 187-95.
- Shanak S, Wilkins A, Pilling JB, Dick DJ. Pericardial, retroperitoneal, and pleural fibrosis induced by pergolide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 66(1): 79-81.
- Parkinson Study G. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 2003; 60(12): 1721-8.
- Entacapone to Tolcapone Switch Study I. Entacapone to tolcapone switch: Multicenter double-blind, randomized, active-controlled trial in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007; 22(1): 14-9.
- Baas H, Beiske AG, Ghika J, Jackson M, Oertel WH, Poewe W, et al. Catechol-O-methyltransferase inhibition with tolcapone reduces the „wearing off“ phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 63(4): 421-8.
- Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. *Nomecomt Study Group. Neurology.* 1998; 51(5): 1309-14.
- Kuoppamaki M, Korpela K, Marttila R, Kaasinen V, Hartikainen P, Lyytinen J, et al. Comparison of pharmacokinetic profile of levodopa throughout the day between levodopa/carbidopa/entacapone and levodopa/carbidopa when administered four or five times daily. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65(5): 443-55.
- Parkinson Study G. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol.* 2002; 59(12): 1937-43.
- Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet.* 2005; 365(9463): 947-54.
- Allain H, Pollak P, Neukirch HC. Symptomatic effect of selegiline in de novo Parkinsonian patients. The French Selegiline Multicenter Trial. *Mov Disord.* 1993; 8 Suppl 1: S36-40.
- Rascol O. Rasagiline in the pharmacotherapy of Parkinson's disease—a review. *Expert Opin Pharmacother.* 2005; 6(12): 2061-75.
- Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2009; 361(13): 1268-78.
- Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, Hochschorner G, Ransmayr G, Schwingschuh P, et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010; 25(10): 1357-63.
- Pahwa R. Understanding Parkinson's disease: an update on current diagnostic and treatment strategies. *J Am Med Dir Assoc.* 2006; 7(7 Suppl 2): 4-10.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin vydavatelství Ambit Media.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušíková, CSc.

**Odborní redaktori:** MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lye, Sante; Doc. MUDr. Jitka Patočková, PhD., Ústav farmakologie 3. LF UK; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hlynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12.000 výtisků ISSN 1211 - 0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

**Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).**

