proLékaře.cz | 4.5.2024

Komentár k článku Nevrlý et al. Ovlivnění plazmatické hladiny homocysteinu u pacientů s Parkinsonovou chorobou terapií L-DOPA a entacaponem

MUDr. Peter Valkovič, Ph.D.
II. neurologická klinika LF UK
a FNsP akademika L. Dérera
Limbová 5, 833 05 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: Peter.Valkovic@gmail.com

Zvýšená hladina plazmatického homocysteínu (HCY) je nezávislým rizikovým faktorom periférnej a centrálnej vaskulárnej morbidity, kognitívnej dysfunkcie a osteoporotických fraktúr [1,2]. U pacientov s Pakinsonovou chorobou (PCh) je táto laboratórna abnormita epifenoménom chronickej terapie levodopou. Je známe, že vyššie spomínané patologické syndrómy výrazne negatívne ovplyvňujú priebeh a prognózu Parkinsonovej choroby [3]. Keďže je levodopa, napriek jej desiatky rokov dlhému používaniu, stále najefektívnejším liekom v ovplyvnení motorických príznakov PCh, vyvstáva logická otázka ako zabrániť levodopou indukovanej hyperhomocysteinémii (hyperHCY).

Terapeutické alternatívy sa teoreticky odvodzujú od metabolickej dráhy HCY. Sú nimi predovšetkým zvýšený príjem vitamínov zo skupiny B (B_{12} a folát, menej B6) a inhibícia enzýmu katechol-O-metyltransferázy (COMT). Blokáda COMT zabraňuje metylácii levodopy na inaktívnu 3-OMD, ako aj produkcii HCY (Schéma 1). V súčasnosti sú na našom trhu dva inhibítory COMT. Entakapon je inhibítor periférnej COMT, ktorý nemá efekt na aktivitu enzýmu v mozgu. Na rozdiel od neho, tolkapon inhibuje COMT tak v periférnych tkanivách ako aj v CNS. Výsledky doteraz publikovaných prierezových prác s pacientmi s PCh sú kontroverzné. Tri európske štúdie dokázali, že pacienti na kombinácii levodopa/entakapon mali signifikantne nižšie hladiny HCY ako tí, ktorí boli na levodope samotnej. Tento nález však dve práce pochádzajúce zo Severnej Ameriky nepotvrdili [4].

Práca Martina Nevrlého so spolupracovníkmi z tohoto čísla Cesk Slov Neurol N si dala za cieľ determinovať efekt inhibície periférnej COMT na hladiny plazmatického HCY v cielenom prospektívnom sledovaní pacientov s PCh [5]. Skúmali 2 skupiny parkinsonikov: 1) 30 pacientov na dlhodobej liečbe levodopou, ktorým bol pridaný entakapon, 2) 10 pacientov s PCh, ktorí levodopou liečení neboli a bola im súčasne nasadená kombinácia levodopa/entakapon. Výsledky práce potvrdili skutočnosť, že pacienti na levodope majú vyššiu plazmatickú koncentráciu HCY. Avšak po ôsmich týždňoch liečby entakaponom nedokázali signifikantný efekt na HCY. Napriek tomu v skupine pacientov so súčasným nasadením levodopy a entakaponu nedošlo k hyperHCY, z čoho možno usudzovať istý „preventívny ak už nie priamo kuratívny" potenciál entakaponu. Výsledok kongruentný so závermi Nevrlého práce priniesla aj nedávno publikovaná kanadská 6-týždňová prospektívna randomizovaná štúdia, ktorú dokončilo 32 pacientov [6]. Skúmaný bol plazmatický HCY u parkinsonikov liečených L-dopou, ktorým bolo k levodope pridané a) placebo, b) entakapon, c) 1 mg folátu + 500 µg vitamínu B_{12}. V porovnaní s placebom došlo po 6 týždňoch k signifikantnému poklesu HCY u pacientov na aditívnej terapii folát + vitamín B_{12}, ale nie v skupine s koadministráciou entakaponu.

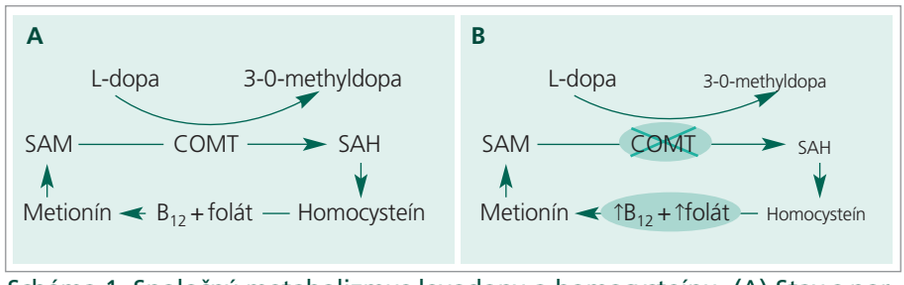

Schéma 1. Spoločný metabolizmus levodopy a homocysteínu. (A) Stav s normálnou aktivitou COMT, kedy dochádza k nadmernej tvorbe homocysteínu. (B) Inhibícia COMT, ako aj zvýšená substitúcia folátu a vitamínu B_{12} sú reálnymi liečebnými stratégiami v prípade hyperhomocysteinémie u pacientov liečených L-dopou.

SAM – S-adenozylmetionín; SAH – S-adenozyl-homocysteín; COMT – katechol-O-metyltransferáza; 3-OMD – 3-O-metyldopa; L-DOPA – levodopa

Napriek nepopierateľnej originálnosti a aktuálnosti, so zreteľom na niektoré metodické slabiny, je potrebné k záverom oboch prác (českej aj kanadskej) pristupovať s istou rezervou. Jedná sa hlavne o spochybnenie efektu entakaponu v ovplyvnení hyperHCY. Vyvstáva jednoznačná potreba dlhšieho ako 8-, resp. 6-týždňového sledovania. Pacienti v európskych prierezových prácach boli na entakapone aspoň 6 mesiacov [7–9]. Nízke počty pacientov (10 resp. 12) v skupinách na aktívnej liečbe nedovoľujú, pri sledovaní tak variabilného parametra akým HCY je, uplatnenie „efektu štatistickej signifikancie". Zaujímavým je aj fakt, že

proLékaře.cz | 4.5.2024

v Nevrlého práci, nemal ani jeden pacient deficit vitamínu B_{12}, resp. folátu [5]. V populácii slovenských parkinsonikov na liečbe levodopou, nezávisle na prijme entakaponu, malo až 45% pacientov laboratórnu hypovitaminózu B_{12} [8].

Práca Martina Nevrlého s kolegami z olomouckej neurologickej kliniky prináša zaujímavé pozorovania a otvára nové otázky v komplexnej starostlivosti o pacientov s PCh. Verím, že čitateľa tohoto čísla zaujme.

Literatúra

1. Valkovič P, Blažíček P, Benetin J, Kukumberg P. Homocysteín, levodopa a Parkinsonova choroba. Cesk Slov Neurol N 2006; 67/100(5): 347–353.

2. van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, van der Klift M, de Jonge R, Lindemans J et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. N Engl J Med 2004; 350(20): 2033–2041.

3. Růžička E. Parkinsonova nemoc. Cesk Slov Neurol N 2006; 69/102(4): 241–258.

4. Zesiewicz TA, Wecker L, Sullivan KL, Merlin LR, Hauser RA. The controversy concerning plasma homocysteine in Parkinson disease patients treated with levodopa alone or with entacapone: effects of vitamin status. Clin Neuropharmacol 2006; 29(3): 106–111.

5. Nevrlý M, Kaňovský P, Vranová H, Nestrašil I, Langová K. Ovlivnění plazmatické hladiny homocysteinu u pacientů s Parkinsonovou chorobou terapií L-DOPA a entacaponem. Cesk Slov Neurol N 2007; 70/103: 55–60.

6. Postuma RB, Espay AJ, Zadikoff C, Suchowersky O, Martin WR, Lafontaine AL et al. Vitamins and entacapone in levodopa-induced hyperhomocysteinemia: a randomized controlled study. Neurology 2006; 66(12): 1941–1913.

7. Lamberti P, Zoccolella S, Iliceto G, Armenise E, Fraddosio A, de Mari M et al. Effects of levodopa and COMT inhibitors on plasma homocysteine in Parkinson's disease patients. Mov Disord 2005; 20(1): 69–72.

8. Valkovič P, Benetin J, Blažíček P, Valkovičová L, Gmitterová K, Kukumberg P. Reduced plasma homocysteine levels in levodopa/entacapone treated Parkinson patients. Parkinsonism Relat Disord 2005; 11(4): 253–256.

9. Zoccolella S, Lamberti P, Armenise E, de Mari M, Lamberti SV, Mastronardi R et al. Plasma homocysteine levels in Parkinson's disease: role of antiparkinsonian medications. Parkinsonism Relat Disord 2005; 11(2): 131–133.

www.kardiologickarevue.cz