proLékaře.cz | 7.5.2024

Doporučený postup při zahájení léčby Parkinsonovy nemoci

Autor:
prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.

Oponenti:
prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.
prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.
doc. MUDr. Jan Roth, CSc.

Schválil:
Výbor Sekce extrapyramidových onemocnění NS ČLS JEP dne 24. 3. 2009
Výbor Neurologické společnosti ČLS JEP dne 19. 6. 2009

Obsah

A) Definice a cíle léčby
A1. Definice Parkinsonovy nemoci
A2. Cíle léčby Parkinsonovy nemoci
B) Přehled léčebných metod
B1. Farmakoterapie
Levodopa
Agonisté dopaminu
Inhibitory katechol-O-metyltransferázy (COMT)
Antagonisté glutamátových receptorů
Inhibitory monoaminooxidázy typu B (MAO-B)
Anticholinergika
B2. Neurochirurgická léčba
B3. Ostatní postupy
C) Doporučené postupy léčby
C1. Časné stadium PN, zahájení léčby u dosud neléčeného pacienta
1. Biologicky mladý pacient, kognitivně intaktní, bez závažné komorbidity
2. Biologicky mladý pacient, kognitivně intaktní, bez závažné komorbidity, předchozí nesnášenlivost agonisty dopaminu nebo naléhavá potřeba rychlého nástupu symptomatického efektu
3. Pacient biologicky starý, s kognitivní poruchou nebo se závažnou komorbiditou
4. Pacient bez závažné komorbidity, lehký stupeň postižení, po poučení si pacient zatím nepřeje užívat dopaminergní léky.
C2. Úpravy léčby po vyčerpání účinku iniciální monoterapie u pacienta bez pozdních hybných komplikací

A) Definice a cíle léčby

A1. Definice Parkinsonovy nemoci

Parkinsonova nemoc (PN) je chronické progresivní onemocnění nervové soustavy. Vzniká na podkladu degenerativního zániku neuronů v pars compacta substantiae nigrae a v dalších jádrech kmene mozkového, v jehož důsledku dochází k nedostatku dopaminu a jiných neuromediátorů v bazálních gangliích mozku. PN se projevuje charakteristickou poruchou hybnosti, extrapyramidovým hypokineticko-rigidním (parkinsonským) syndromem skládajícím se z hypokineze, rigidity, klidového třesu a posturálních poruch. S progresí onemocnění mohou jako jeho další projevy vznikat poruchy vegetativní, senzorické, afektivní a kognitivní.

A2. Cíle léčby Parkinsonovy nemoci

Ideálním cílem léčby je onemocnění vyléčit (kauzální léčba) či alespoň zastavit nebo zpomalit přirozenou progresi nemoci (neuroprotektivní, neurorestorativní terapie). Takovéto postupy nejsou v současnosti u PN k dispozici.

Proto je primárním cílem léčby PN co nejvýrazněji zmírňovat příznaky onemocnění (symptomatická terapie). Zároveň by léčba měla minimalizovat vedlejší účinky terapie, zejména pak tzv. pozdní hybné komplikace (motorické fluktuace a dyskineze) vznikající na terénu dopaminergní denervace a nefyziologické kolísavé farmakologické stimulace.

Sekundárním cílem léčby je tlumit motorické komplikace a případné non-motorické projevy PN.

B) Přehled léčebných metod

B1. Farmakoterapie

Do přehledu jsou zařazena farmaka, jejichž účinnost v léčbě PN byla ověřována klinickými studiemi, jejichž výsledky byly hodnoceny z hlediska medicíny založené na důkazech.

Levodopa (standardní forma)

Levodopa (L-3,4-dihydroxyfenylalanin, L-DOPA) je přirozený prekurzor dopaminu. Jako základní symptomatický lék PN se používá více než 40 let. Ve standardních přípravcích je levodopa v kombinaci s inhibitory periferní DOPA-dekarboxylázy benserazidem nebo karbidopou.

Prokázané účinky: Levodopa je nejúčinnější symptomatický lék PN s účinkem na téměř všechny motorické příznaky PN. Levodopa je účinná samostatně či v kombinaci s agonisty dopaminu a s dalšími antiparkinsoniky. V důsledku symptomatických účinků léčby se významně prodlužuje přežití nemocných a zvyšuje kvalita jejich života. Kolísání hladin dopaminu při perorálním podávání levodopy se podílí na vzniku motorických fluktuací a dyskinezí.

Vedlejší účinky a kontraindikace: Kolísání krevního tlaku, srdeční arytmie, nauzea, vomitus v důsledku působení na periferní dopaminové receptory, zvláště na počátku léčby a při neadekvátním dávkování. Levodopa může vyvolávat psychotické projevy, hlavně u pacientů s kognitivním deficitem. Jedinou absolutní kontraindikací levodopy je glaukom s úzkým úhlem. Při náhlém vysazení nebo prudkém sní-

proLékaře.cz | 7.5.2024

žení dávek levodopy u pacienta s pokročilou PN může vzniknout syndrom z vysazení levodopy, s příznaky těžké akineze (akinetická krize), případně hypertermie a rabdomyolýzy.

Neprokázané účinky: Nebyl prokázán žádný přímý vliv levodopy na progresi PN.

Léčebné doporučení: Levodopa (standardní forma) je nejúčinnější symptomatický lék PN. Je lékem první volby v indikovaných případech pacientů v časném stadiu PN.

Levodopa (se zpomaleným uvolňováním)

Preparáty levodopy se zpomaleným uvolňováním byly zavedeny s cílem prodloužit účinek dávek léku a tlumit pozdní motorické komplikace PN.

Prokázané účinky: Preparáty se zpomaleným uvolňováním mají účinky srovnatelné se standardními preparáty levodopy, avšak vzhledem k nižší biologické dostupnosti levodopy v retardované formě je k dosažení stejného účinku nutno podávat dávky asi o 30 % vyšší oproti standardním preparátům.

Vedlejší účinky a kontraindikace: Totožné se standardní formou levodopy.

Neprokázané účinky: Léčba preparáty levodopy se zpomaleným uvolňováním neoddaluje vznik motorických komplikací PN.

Léčebné doporučení: Levodopa (se zpomaleným uvolňováním) není lékem volby v časném stadiu PN. Používá se v indikovaných případech u pacientů s pozdními komplikacemi PN.

Agonisté dopaminu

Látky, které procházejí hematoencefalickou bariérou a účinkují přímo na receptory pro dopamin ve striátu jsou alternativou levodopy v substituční léčbě PN. V současnosti jsou u nás registrovány non-ergotové deriváty *pramipexol, ropinirol, ropinirol s prodlouženým uvolňováním, rotigotin v náplasťové formě* a ergotové deriváty *bromokriptin* a *pergolid.*

Prokázané účinky: Symptomatické účinky agonistů dopaminu jsou srovnatelného rázu s levodopou, potlačují téměř všechny motorické projevy PN. Zahájení léčby PN samostatným podáváním agonisty dopaminu prokazatelně oddaluje vznik hybných komplikací (fluktuací a dyskinezí) ve srovnání se zahájením léčby samotnou levodopou. Vznik komplikací lze také oddálit, když se léčba zahájí kombinací levodopy s agonistou dopaminu. U pacientů s motorickými fluktuacemi (zkrácení efektu dávek levodopy, stavy off, on/off) se po přidání agonisty dopaminu prodlužují období dobrého stavu hybnosti. Dyskineze vznikající při léčbě levodopou se mohou zmírnit přidáním agonisty dopaminu s delším trváním účinku (a po snížení dávek levodopy).

Vedlejší účinky a kontraindikace: Totožné s levodopou. Při léčbě ergotovými deriváty je navíc riziko vzniku orgánových fibrotických komplikací (kardiální valvulopatie, plicní intersticiální fibróza, retroperitoneální fibróza). Proto jsou první volbou non-ergotové deriváty. Případné podávání ergotových agonistů dopaminu musí být monitorováno podle příslušných doporučení. Riziko vzniku psychotických projevů může být u agonistů dopaminu poněkud vyšší než u levodopy. Všechny preparáty ze skupiny agonistů dopaminu mohou u části nemocných vyvolávat zvýšenou denní spavost a náhlá usnutí při různých činnostech, včetně např. řízení automobilu. Při léčbě agonisty dopaminu mohou vznikat nespecifické úporné otoky dolních končetin.

Neprokázané účinky: Nejsou k dispozici žádné výsledky, které by prokazovaly vyšší účinnost kteréhokoli agonisty dopaminu samostatně nebo v kombinaci s levodopou ve srovnání s ostatními agonisty. Výsledky klinických studií s funkčním zobrazením dopaminergního systému naznačují možný neuroprotektivní efekt agonistů dopaminu. Zpomalení progrese onemocnění při léčbě agonisty dopaminu však nebylo potvrzeno.

Léčebné doporučení: Agonisté dopaminu (non-ergotové deriváty) jsou symptomatické léky první volby v indikovaných případech pacientů v časném stadiu PN. Používají se dále v kombinaci s levodopou u pacientů s pozdními komplikacemi PN.

Inhibitory katechol-O-metyltransferázy (COMT)

Inhibicí COMT se brzdí odbourávání levodopy, zvyšuje se její dostupnost pro mozek a prodlužuje se účinek jednotlivých dávek. Inhibitory COMT se podávají pouze v kombinaci s levodopou. Momentálně jsou u nás dostupné *entakapon* a *tolkapon*.

Prokázané účinky: Inhibitory COMT prokazatelně zvyšují intenzitu a prodlužují účinek jednotlivých dávek levodopy. U pacientů s pozdními komplikacemi PN se podáváním inhibitorů COMT zmírňují motorické fluktuace a prodlužuje doba strávená v průběhu dne ve stavu dobré hybnosti.

Vedlejší účinky a kontraindikace: Při podávání inhibitorů COMT se mohou zvýraznit všechny nežádoucí účinky levodopy. Inhibitory COMT však nemají vlastní centrální účinky, a mohou se tedy podávat i rizikovým pacientům (polymorbidní, dementní, s psychotickými projevy). *Entakapon* je dnes inhibitor COMT první volby. *Tolkapon* je potenciálně hepatotoxický a při jeho podávání je nutno pravidelně kontrolovat hladiny jaterních enzymů.

Neprokázané účinky: Na základě výsledků studií byl zamítnut hypotetický předpoklad, že se při podávání inhibitorů COMT spolu s levodopou od časných stadií PN snižuje riziko (oddaluje vznik) pozdních komplikací PN.

Léčebné doporučení: Inhibitory COMT nejsou léky volby v časném stadiu PN. Používají se v kombinaci s levodopou u pacientů s pozdními komplikacemi PN.

Amantadin

Amantadin je antagonista glutamátových receptorů typu NMDA v bazálních gangliích. Dále má účinky anticholinergní a nepřímé dopaminergní.

Prokázané účinky: Amantadin je účinný v kombinované léčbě pozdních hybných komplikací PN, zejména byl prokázán jeho antidyskinetický účinek. Samostatné podávání amantadinu v časné fázi PN může mít mírný symptomatický účinek.

Vedlejší účinky a kontraindikace: Amantadin může mít zvláště ve vyšších dávkách vedlejší účinky podobné periferním nežádoucím účinkům anticholinergik (viz dále). Amantadin v kombinaci s levodopou a jinými antiparkinsoniky zvyšuje u rizikových pacientů nebezpečí vzniku psychotických projevů.

Neprokázané účinky: Hypotetický neuroprotektivní účinek amantadinu nebyl prokázán.

Léčebné doporučení: Amantadin může být použit jako lék první volby v indikovaných případech pacientů v časném stadiu PN. Používá se dále jako adjuvantní lék u pacientů s pozdními komplikacemi PN.

Inhibitory monoaminooxidázy typu B (MAO-B)

Inhibicí MAO-B se brzdí odbourávání levodopy a dopaminu. Inhibitor MAO-B *selegilin* má navíc účinky zprostředkované ak-

proLékaře.cz | 7.5.2024

tivními metabolity amfetaminového typu. U *rasagilinu* se udává čistý účinek inhibitoru MAO-B.

Prokázané účinky: Při podávání *selegilinu* i *rasagilinu* v monoterapii byl prokázán mírný symptomatický účinek u pacientů v časném stadiu PN. Rasagilin v kombinaci s levodopou vykázal v pozdním stadiu PN symptomatickou účinnost srovnatelnou s inhibitory COMT.

Vedlejší účinky a kontraindikace: Selegilin v kombinaci s levodopou a jinými antiparkinsoniky zvyšuje u rizikových pacientů nebezpečí vzniku psychotických projevů. Selegilin zvyšuje nebezpečí vzniku kardiálních příhod u rizikových pacientů. U rasagilinu se v publikovaných výsledcích studií ukazuje nižší výskyt vedlejších účinků. Kombinace inhibitorů MAO-B s antidepresivy (s výjimkou dystymika amisulpridu) je kontraindikována, před zahájením léčby je nutný předepsaný časový odstup.

Neprokázané účinky: Neprokázala se účinnost selegilinu v pokročilých stadiích PN a u motorických fluktuací. Hypoteticky předpokládaný neuroprotektivní účinek inhibitorů MAO-B nebyl u pacientů s PN potvrzen.

Léčebné doporučení: Inhibitory MAO-B mohou být použity jako symptomatické léky první volby v indikovaných případech pacientů v časném stadiu PN. Používají se dále jako adjuvantní léky u pacientů s pozdními komplikacemi PN.

Anticholinergika

Přípravky s antimuskarinovým účinkem (momentálně u nás dostupné *biperiden, benzatropin, procyklidin*) byly až do objevu levodopy jedinými účinnými léky PN. Jejich účinek je ověřen dlouhodobou klinickou zkušeností, ale chybí u nich studie umožňující hodnocení podle medicíny založené na důkazech.

Prokázané účinky: Anticholinergika zmírňují všechny základní motorické příznaky PN. Jsou účinná při potlačování úporného třesu přetrvávajícího i při léčbě levodopou. Jejich léčebné využití je omezeno vedlejšími účinky, takže se používají jen jako antiparkinsonika „poslední volby".

Vedlejší účinky a kontraindikace: Periferní parasympatolytické působení může vést k poruchám zraku (rozmazané vidění, zhoršená akomodace), zažívacím obtížím (sucho v ústech, zácpa), retenci moči, vazodilataci a tachykardii. Jako centrální vedlejší účinky se vyskytují poruchy paměti, zmatenost a psychotické projevy. Pro tato rizika je nutno zásadně se anticholinergikům vyhnout u osob starších 60 let nebo tam, kde již jsou známky kognitivního úbytku. Při náhlém vysazení nebo prudkém snížení dávek anticholinergika může dojít k podstatnému zhoršení hybnosti či projevům akinetické krize podobným syndromu z vysazení levodopy.

Léčebné doporučení: Anticholinergika mohou být použita jen výjimečně, v úzce indikovaných případech PN.

B2. Neurochirurgická léčba

Neurochirugická léčba je indikována u vybraných pacientů s pozdními motorickými komplikacemi PN. Indikace se řídí mezinárodními doporučeními a stanovenými pravidly.

B3. Ostatní postupy

Z klinické zkušenosti a z řady odborných sdělení vyplývá význam podpůrných non-medikamentózních léčebných postupů u PN (cvičení, fyzioterapie a léčebná rehabilitace, logopedická terapie poruch řeči a polykání, senzorická stimulace a mechanické pomůcky pro ovlivňování poruch chůze apod.). Pro většinu těchto postupů chybějí studie umožňující zhodnotit jejich účinnost podle zásad medicíny založené na důkazech.

C) Doporučené postupy léčby

C1. Časné stadium PN, zahájení léčby u dosud neléčeného pacienta

V současnosti není k dispozici prokazatelně účinný neuroprotektivní léčebný postup, který by zastavil nebo zpomalil progresi onemocnění. K dispozici jsou pouze symptomatické léčebné postupy, jejichž cílem je zmírnění příznaků PN. Okamžik pro zahájení symptomatické léčby nelze jednotně určit. Závisí na řadě faktorů subjektivních (ráz a tíže příznaků, věk, stav kognitivních funkcí, fyzické a sociální potřeby a očekávání pacienta, komorbidita atd.) a objektivních ve vztahu k léčebnému postupu (účinnost, dostupnost, cena atd.).

Léčba PN by se obecně měla zahájit v okamžiku, kdy motorické příznaky PN začínají omezovat každodenní aktivity pacienta. Měla by být vedena tak, aby co nejúčinněji mírnila příznaky onemocnění a zároveň vyvolávala co nejméně pozdních komplikací.

V praxi nejčastěji vznikají čtyři níže uvedené klinické situace, kdy příznaky PN natolik omezují každodenní aktivity pacienta, že vyžadují zahájení symptomatické léčby:

1. Biologicky mladý pacient, kognitivně intaktní, bez závažné komorbidity

Non-ergotový agonista dopaminu ve stoupající dávce až do optimálního účinku (postup nasazení, počáteční a maximální dávky se liší podle použitého preparátu). Nutné je poučení o možných vedlejších účincích, zejména o riziku zvýšené denní spavosti a náhlého usínání.

2. Biologicky mladý pacient, kognitivně intaktní, bez závažné komorbidity, předchozí nesnášenlivost agonisty dopaminu nebo naléhavá potřeba rychlého nástupu symptomatického efektu

Levodopa ve stoupající dávce od 50 mg denně až do optimálního účinku, od začátku nejméně ve třech denních dávkách. Pokud je třeba stupňovat léčbu po dosažení denní dávky levodopy 500–600 mg, je vhodné přidat agonistu dopaminu.

3. Pacient biologicky starý, s kognitivní poruchou nebo se závažnou komorbiditou

Levodopa (standardní preparát) ve stoupající dávce od 50 mg denně až do optimálního účinku, od začátku nejméně ve třech denních dávkách. Symptomatická léčba kognitivní poruchy nebo komorbidity.

4. Pacient bez závažné komorbidity, lehký stupeň postižení, kdy se ještě lze obejít bez dopaminergní terapie, případně po poučení si pacient zatím nepřeje užívat dopaminergní léky

Lze využít symptomatický efekt selegilinu (max. 10 mg v jedné ranní dávce), rasagilinu (1 mg v jedné ranní dávce) a/nebo amantadinu (max. 3 × 100 mg).

C2. Úpravy léčby po vyčerpání účinku iniciální monoterapie u pacienta bez pozdních hybných komplikací

Pacient má být po zahájení léčby pravidelně sledován a léčba nasazená dle C1.1–4 upravována a případně doplňována o další přípravky podle jeho stavu a potřeby. Obecně platí, že přídavek levodopy mívá rychlejší a mohutnější účinek, ale s vyšším rizikem vzniku pozdních hybných komplikací. Přídavek agonisty dopaminu má po-

proLékaře.cz | 7.5.2024

maleji nastupující účinek, s menším rizikem pozdních hybných komplikací, ale s vyšším rizikem psychotických projevů a dalších komplikací u starého nebo komorbidního pacienta.

1. Jestliže byla léčba zahájena monoterapií agonistou dopaminu a porucha hybnosti se zhoršuje, přestože bylo dosaženo maximální dávky agonisty, je vhodné přidat postupně levodopu, nejméně ve třech denních dávkách. Další dávkování léčby by se za pravidelných kontrol mělo přizpůsobovat stavu a potřebám pacienta.
2. Jestliže pacient netoleruje zvyšování dávek agonisty dopaminu pro periferní vedlejší účinky nebo se během jinak úspěšné léčby objevila nadměrná denní spavost, je na místě záměna agonisty – v prvé řadě jiným non-ergotovým preparátem, při neúspěchu pak ergotovým preparátem. Záměnu lze provést ze dne na den, v přibližném dávkovém poměru ropinirol : pramipexol : pergolid : bromokriptin 5 : 0,7 : 1 : 10.
3. Jestliže byla léčba zahájena levodopou, lze ji podle výše uvedených zásad dále zvyšovat nebo doplnit agonistou dopaminu.
4. Jestliže byla léčba zahájena inhibitorem MAO-B nebo amantadinem a porucha hybnosti se zhoršuje, je vhodné rozhodnout o přidání agonisty dopaminu nebo levodopy podle výše uvedených zásad.
5. Jestliže při jinak úspěšné léčbě agonistou dopaminu nebo levodopou přetrvává úporný obtěžující třes, lze přidat anticholinergikum – pouze u kognitivně intaktního pacienta mladšího 60 let, bez závažné komorbidity. Pacienta je nutno pravidelně sledovat a v případě výskytu nežádoucích vedlejších účinků anticholinergikum pomalu vysadit.

Literatura

1. 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(5): 523––539.

2. Management of PD: An evidence-based review. Task force, the Movement Disorder Society. Mov Disord 2002; 17 (Suppl 4): 1–166.

3. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. Eur J Neurol 2006; 13(11): 1170–1185.

5. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Initiation of treatment for PD: an evidence-based review. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2002; 58(1): 11–17.

6. NICE clinical guideline 35. Parkinson's disease: diagnosis and management in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence: June 2006.

www.urologickelisty.cz