

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

Zvýšená hladina plazmatického homocysteínu (HCY) je nezávislým rizikovým faktorem periférnej a centrálnej vaskulárnej morbidity, kognitívnej dysfunkcie a osteoporotických fraktúr [1,2]. U pacientov s Parkinsonovou chorobou (PCh) je táto laboratórna abnormalita 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  $B_6$ ) 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

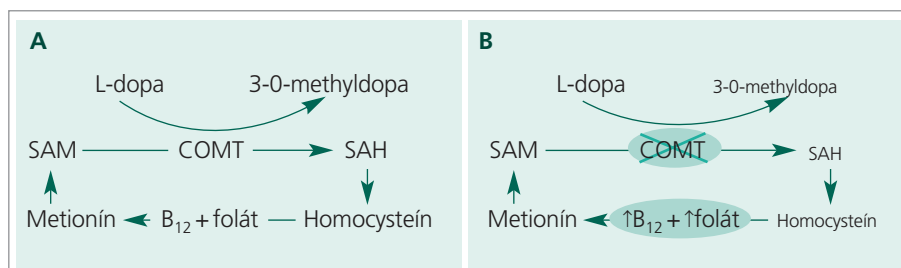
aktivitu enzýmu v mozgu. Na rozdiel od neho, tolkapon inhibuje COMT tak v periférnych tkanivách ako aj v CNS. Výsledky doteraz publikovaných prierezových prác s pacientmi s PCh sú kontroverzné. Tri európske štúdie dokázali, že pacienti na kombinácii levodopa/entakapon mali signifikantne nižšie hladiny 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 cielelom 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

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

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  $\mu$ g 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.

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



**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 stratégiemi v prípade hyperhomocysteinémie u pacientov liečených L-dopou.**

SAM – S-adenozylmetionín; SAH – S-adenozylhomocysteín; COMT – katechol-O-metyltransferáza; 3-OMD – 3-O-methyl dopa; L-DOPA – levodopa

v Nevrlého práci, nemal ani jeden pacient deficit vitamínu B<sub>12</sub>, resp. folátu [5]. V populácii slovenských parkinsonikov na liečbe levodopou, nezávisle na prijme entakaponu, malo až 45% pacientov laboratórnu hypovitaminózu B<sub>12</sub> [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, Blažiček 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, Nestršil I, Langová K. Ovlivnění plazmatické hladiny homocysteinu u pacientů s Parkinsonovou chorobou terapií L-DOPA a entacapone. *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, Blažiček 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](http://www.kardiologickarevue.cz)