

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmakologie a toxikologie

## **Pokroky ve farmakoterapii parkinsonismu**

Diplomová práce

Vypracoval: Tomáš Tahovský

Vedoucí práce: Doc. PharmDr. František Trejtnar, Csc.

Hradec Králové

2010

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracoval samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

V Hradci Králové, dne 5.5.2010

Tomáš Tahovský

## **Poděkování**

Na tomto místě bych rád poděkoval Doc. PharmDr. František Trejtnarovi, Csc., za odborné vedení při vypracování diplomové práce. Dále si také dovoluji poděkovat za jeho všestrannou pomoc a cenné připomínky. V neposlední řadě bych rád poděkoval všem mým blízkým za velkou podporu.

# **Abstrakt**

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Tomáš Tahovský

Školitel: Doc. PharmDr. František Trejtnar, CSc.

Název diplomové práce: Pokroky ve farmakoterapii parkinsonismu

Během několika posledních desetiletí byl vykonán významný pokrok v našem porozumění biologické podstatě Parkinsonovy choroby (PCH), jež přispěl k vývoji celé řady antiparkinsonik. Farmakoterapeutické postupy u pacientů v časném stádiu onemocnění jsou odlišné od postupů u pacientů v pozdní fázi tohoto onemocnění. Současný terapeutický arzenál zahrnuje preparáty s levodopou, inhibitory MAO-B, agonisty dopaminu, inhibitory COMT a několik dalších substancí působících prostřednictvím účinku na non-dopaminergní systémy. Poměrně značná pozornost je soustředěna na potenciální neuroprotektivní efekt v současnosti dostupných léčiv, jakož i na vývoj nových, chorobu modifikujících léčiv. Jedná se zejména o látky působící prostřednictvím blokády receptorů pro kyselinu glutamátovou, působící proti buněčné apoptóze a jako antioxidanty. V budoucnu by poté mohla být farmakoterapie doplněna cílenou aplikací genů, jež jsou zapojeny do patogeneze onemocnění.

## **Abstract**

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of pharmacology and toxicology

Candidate: Tomáš Tahovský

Supervisor: Doc. PharmDr. František Trejtnar, CSc.

Title of diploma thesis: Progresses in pharmacotherapy of parkinsonism

During the last few decades, there has been a remarkable progress in our understanding of the biology of Parkinson's disease (PD), which has been translated into the development of numerous antiparkinsonian drugs. There are different therapeutic strategies for patients in an early stage versus patients in a late stage of the disease. The current therapeutic arsenal includes levodopa preparations, MAO-B inhibitors, dopamine agonists, COMT inhibitors and several other compounds that target non-dopaminergic systems. Much interest is focused on the potential neuroprotective effect of the already available drugs, as well as on new research approaches for the development of disease-modifying agents. These include mainly antiglutamatergic compounds, antiapoptotic and antioxidative agents. Future pharmacotherapy might include targeted delivery of genes involved in the pathogenesis of the disease.

## Seznam použitých zkratk

3-OMD	3-O-methyldopa
COMT	katechol-O-metyl transferáza
DA	agonisté dopaminu
DBS	deep brain stimulation
DDC	dopa-dekarboxyláza
DOPA	dihydroxyfenylalanin
FDA	Food and drug administration
HEB	hematoencefalická bariéra
ICOMT	inhibitory katechol-O-metyl transferázy
IMAOB	inhibitor monoaminoxidázy typu B
L-DOPA	levodopa
MAOA	monoaminoxidáza typu A
MAOB	monoaminoxidáza typu B
MAOs	monoaminoxidázy
MPTP	methylfenyltetrahyropyridin
PET	pozitronová emisní tomografie
PCH	Parkinsonova choroba
SPECT	jedno-fotonová emisní výpočetní tomografie
SSRI	selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

# Obsah

<b>OBSAH</b>	<b>7</b>
<b>1. ÚVOD</b>	<b>9</b>
<b>2. CÍL PRÁCE</b>	<b>10</b>
<b>3. HISTORICKÉ ZMÍNKY O NEMOCI</b>	<b>12</b>
<b>4. DŮLEŽITÉ HISTORICKÉ MEZNÍKY FARMAKOLOGICKÉ LÉČBY</b>	<b>15</b>
<b>5. EPIDEMIOLOGIE</b>	<b>17</b>
<b>6. PATOGENEZE A ETIOLOGIE</b>	<b>19</b>
<b>7. PŘÍZNAKY ONEMOCNĚNÍ</b>	<b>23</b>
<b>8. KOMPLIKACE PROVÁZEJÍCÍ ONEMOCNĚNÍ</b>	<b>26</b>
8.1 MOTORICKÉ PŘÍZNAKY	26
8.2 NON-MOTORICKÉ PŘÍZNAKY	29
<b>9. OBECNÝ POHLED NA LÉČBU</b>	<b>30</b>
<b>10. FARMAKOTERAPIE</b>	<b>31</b>
10.1 AMANTADIN	31
10.1.1 HISTORIE	31
10.1.2 MECHANISMUS ÚČINKU	31
10.1.3 FARMAKOKINETIKA	32
10.1.4 KLINICKÉ VYUŽITÍ	32
10.1.5 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY	33
10.2 ANTICHOLINERGIKA	34
10.2.1 HISTORIE	34
10.2.2 MECHANISMUS ÚČINKU	34
10.2.3 FARMAKOKINETIKA	35
10.2.4 KLINICKÉ VYUŽITÍ	35
10.2.5 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY	36
10.3. LEVODOPA	37
10.3.1 HISTORIE	37
10.3.2 FARMAKOKINETIKA	38
10.3.3 KLINICKÉ VYUŽITÍ	38
10.3.4 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY	40

<b>10.4 AGONISTÉ DOPAMINU</b>	<b>41</b>
10.4.1 HISTORIE	41
10.4.2 MECHANISMUS ÚČINKU	41
10.4.3 FARMAKOKINETIKA	41
10.4.4 KLINICKÉ VYUŽITÍ	41
10.4.5 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY	43
<b>10.5 INHIBITORY MONOAMINOOXIDÁZY</b>	<b>45</b>
10.5.1 HISTORIE	45
10.5.2 MECHANISMUS ÚČINKU	45
10.5.3 FARMAKOKINETIKA	46
10.5.4 KLINICKÉ VYUŽITÍ	46
10.5.5 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY	47
<b>10.6 INHIBITORY KATECHOL-O-METHYLTRANSFERÁZY</b>	<b>48</b>
10.6.1 HISTORIE	48
10.6.2 MECHANISMUS ÚČINKU	49
10.6.3 FARMAKOKINETIKA	49
10.6.4 KLINICKÉ VYUŽITÍ	49
10.6.5 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY	51
<b><u>11. STRATEGIE FARMAKOLOGICKÉ LÉČBY</u></b>	<b><u>52</u></b>
<b>11.1 OBECNÉ ZÁSADY A FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ VOLBU TERAPIE</b>	<b>52</b>
<b>11.2 STRATEGIE LÉČBY V ČASNÉ FÁZI ONEMOCNĚNÍ</b>	<b>55</b>
<b>11.3 STRATEGIE LÉČBY V POZDNÍ FÁZI ONEMOCNĚNÍ</b>	<b>58</b>
11.3.1 MOTORICKÉ KOMPLIKACE PARKINSONOVY NEMOCI A JEJICH LÉČBA	61
<b><u>12. ZÁVĚRY</u></b>	<b><u>64</u></b>
<b><u>13. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</u></b>	<b><u>68</u></b>



# 1. Úvod

Parkinsonova choroba je degenerativní onemocnění bazálních ganglií, při němž dochází k progresivnímu zániku pigmentových buněk, které produkují mediátor dopamin. Vzniká jeho nedostatek a dochází k poruchám v oblasti pohybové, psychické a vegetativní.

Zatímco v roce 1817 byla nemoc popsána Jamesem Parkinsonem v knize *An Essay on the Shaking Palsy* považována za onemocnění do té doby velmi vzácné, patří dnes k vůbec nejčastějším neurologickým chorobám, a to nejen v české populaci. Kontinuální úsilí na poli výzkumu i kliniky, zahájené již v předminulém století, odráží naléhavost řešení nebo kompenzace stavů, vyčleňujících nemocné z běžných (někdy i základních) životních aktivit.

V čem spočívá podstata této tajemné nemoci? Může postihnout každého z nás? Může překvapit naše blízké? Může nám zkomplikovat a změnit život? Jakým způsobem jsme jako lidstvo bojovali a bojujeme s touto nemocí? Dokážeme tuto chorobu zcela vyléčit? Máme naději, že tuto chorobu jednou zcela porazíme?

Toto jsou jen některé z mnoha dalších otázek, na které se pokusí odpovědět tato literární rešerše.

Začíná historickými poznámkami, které mapují některé zmínky o této chorobě. Ve stejné části se pak věnuje jejímu prvnímu skutečnému popisu a tomu, kdo tento popis uskutečnil. Následuje výčet několika historických mezníků farmakologické léčby onemocnění. V dalších částech se lze pak postupně seznámit s epidemiologií, patogenezi, etiologií, příznaky a komplikacemi této nemoci.

Dále se dotýká možností farmakologické intervence na úrovni této choroby. Jednotlivá léčiva jsou zde představena z pohledu historického a blíže farmakologického. Farmakologická část je v tomto smyslu věnována možným mechanismům účinku používaných léčiv a zároveň také představuje jejich farmakokinetiku a klinické využití. V neposlední řadě poukazuje na některé z nežádoucích účinků, jež mohou vlastní klinickou existenci těchto léčiv doprovázet. V závěrečné části je možné se blíže seznámit s farmakologickými postupy ve vztahu k různým fázím a komplikacím onemocnění.

## 2. Cíl práce

Cílem této rešeršní diplomové práce bylo vypracovat přehled zejména o aktuálních možnostech farmakologické intervence ve vztahu k Parkinsonově chorobě. Práce měla vyhodnotit potenciál jednotlivých skupin farmak a poukázat na jejich prokázané, ale také potenciálně užitečné farmakologické vlastnosti. V neposlední řadě měla též nastínit možnosti farmakoterapie Parkinsonovy choroby v budoucnosti.

Za tímto účelem byly ve světové, ale také domácí odborné vědecké literatuře vyhledány, analyzovány a shromážděny dostupné informace o farmakologických profilech jednotlivých skupin léčiv využívaných při léčbě parkinsonismu. Zvláštní pozornost byla věnována také doporučeným postupům k aplikacím farmak v různých fázích onemocnění a při léčbě některých (zejména pozdních hybných) komplikací této choroby.



Obr. 1. Znáznornění muže s Parkinsonovou chorobou

### 3. Historické zmínky o nemoci

Lidé měli vždy určité sklony k nedostatku mediátoru, který hraje klíčovou roli v patogenezi Parkinsonovy choroby (dále v textu PCH). A tak ačkoli k nárůstu její prevalence došlo až v posledních letech, je třeba na ní nazírat jako na nemoc, která je stará jako lidstvo samo. Zde jsou tedy odkazy na symptomy, provázející tuto poruchu napříč historií.

#### Indie

Starověké civilizace v Indii praktikovaly lékařské umění, které se nazývalo Ayurveda. Právě toto umění spolu s těmito civilizacemi pak zřejmě jako první popisuje symptomy a potenciální léčbu PCH, kterou nazývaly Kampavata již 5 000 let př.n.l. K léčbě bylo využíváno tropického lusu s názvem *Mucuna Pruriens*. Semena této rostliny jsou totiž přírodním zdrojem terapeutického množství levodopy (L-DOPA). Tuto rostlinu tak můžeme zcela jistě považovat za jeden z nejstarších známých léčebných postupů, který je navíc používán nadále i v dnešní době (<http://www.viartis.net>).

#### Čína

The Huang di nei jing su wen (častěji známé jako Su wen) je nejstarším existujícím textem čínské medicíny. Byl sepsán okolo roku 500 př.n.l. Je složen ze dvou textů, z nichž dále každý čítá 81 kapitol, nebo pojednání ve formě otázek a odpovědí mezi císařem a jeho rádci. První text, který je známý též pod názvem „Plain Questions“ položil teoretické základy čínské medicíny, jakož i diagnostických a léčebných metod tohoto umění. Zároveň v něm byly také popsány symptomy připomínající PCH (<http://www.viartis.net>).

#### Bible

Náznaky symptomů této poruchy lze nalézt také ve Starém a v Novém zákoně. Jako příklad si lze uvést ukázkou z Nového zákona: „...byla tam žena, která byla po dobu 18 let paralyzována. Byla ohnutá a naprosto neschopná stát vzpřímeně...“ (<http://www.viartis.net>)

## Řecko

V Iliadě, která je spolu s Odyseou prohlášena za Homérovo dílo z 8. století př.n.l., popisuje 70letý král Nestor symptomy, které se zdály být podobné parkinsonismu. Panovník v jednom ze svých dopisů podotýká: „...navzdory skutečnosti, že se i nadále podílím na ozbrojeném boji, nejsem schopen konkurovat v atletických soutěžích. Mé končetiny již nejsou tak klidné, můj příteli...“ (<http://www.viartis.net>)

## Řím

Symptomy PCH byly popsány také starověkým řeckým lékařem Galénem, který pracoval v Římě. Konkrétně zmiňuje klidový třes rukou. Značným způsobem se poruše motorických funkcí věnuje zejména ve svém díle „Book On tremor, palpitation, convulsion and shivering“. Poznává, že třes staré lidi trápí díky chybějící síle ke kontrole pohybu a končetin. Mluví o osobách, které mají doširoka otevřené oči, jsou ztuhlé a v posteli leží jako by byly dřevěné. Ve spojitosti s nimi dále zmiňuje jisté psychické symptomy (<http://www.viartis.net>).

V podobném duchu bychom mohli pokračovat napříč dalšími obdobími a stoletími. Důležité je ovšem to, že s postupujícím časem jsme se jako lidé pomalu blížili k opravdovému ucelenému popisu do té doby neznámého, či velmi vzácného onemocnění.

Velmi zvláštní se např. některým badatelům zdá, že zobrazení člověka trpícího PCH chybí v některé ze Shakespearových her, ve kterých bylo jinak zachyceno množství nemocí s charakteristickým pohybovým projevem, ke kterým PCH nepochybně patří. Zda se nemoc vyskytovala skutečně již před jejím přesným popisem roku 1817, není dosud zcela jasné. Existuje řada jiných onemocnění a stavů, které se mohou projevovat příznaky podobnými PCH, a přesto nejde o tuto chorobu. Jsme zde bohužel odkázáni pouze na spekulace a dohady. Jasné je jedno: teprve od roku 1817 existuje přesný popis onemocnění a teprve od té doby počínají seriózní poznatky a výzkum této choroby. (Roth a kol., 1999)

## **Dr. James Parkinson**

Byl lékařem v Londýně a nesmrtelným se stal zejména díky eseji nazvané „An Essay on the shaking palsy“, která byla publikována roku 1817 a ustanovila PCH jako rozpoznáný medicínský stav. Esej je velice těžké nalézt v její originální verzi z roku 1817, ale i přes tento fakt byla mnohokrát reprodukována. V eseji Parkinson popisuje malou řadu osob (zřejmě 6), se zcela zřetelnou konstelací rysů PCH. Třebaže měl tedy příležitost k pozorování jen několika málo osob, tak některé z jeho důležitých závěrů byly a jsou postaveny výhradně na jeho pozorování. Jeho pozorovací schopnosti byly vážně neuvěřitelné. Popsal nemoc, aniž by tyto „pacienty“ kdy sám vyšetřil a své závěry učinil pouze na základě pozorování těchto „pacientů“, chodících po ulicích Londýna. (<http://www.parkinsons.org.uk>, Pahwa & Lyons, 2007).

Ovšem byl to až francouzský lékař Jean-Martin Charcot, který tuto jeho práci jednak skutečně více pochopil, ale také dále rozšířil. Rozšiřuje ji zejména v tom smyslu, že přidává několik dalších symptomů nemoci (např. mask face) a nakonec tyto skutečně spojuje s pojmem Parkinsonova choroba. Stalo se tomu asi 60 let poté, co James Parkinson píše o „své“ chorobě (<http://www.parkinsons.org.uk>, <http://www.viartis.net>).

James Parkinson byl pozoruhodným mužem, který byl průkopníkem nejen na poli medicíny, ale také vědy a politických zájmů. Je např. považován za zakladatele vědecké paleontologie. Nejenže je jako autor podepsán pod několika knihami o geologii, ale byl také jedním ze 13 zakládajících členů Britské geologické společnosti, jež je činná dodnes. Narodil se 11. dubna 1755 jako syn lékárníka a praktického lékaře na 1. Hoxtonském náměstí v Londýně. Většinu svého života žil a později také provozoval lékařskou praxi ve svém rodném domě. V současnosti onen dům již nestojí, avšak můžeme na tomto místě najít modrou vzpomínkovou plaketku, zdobící dům jež se zde nachází nyní. Jeho ženou se roku 1781 stala Mary Dale, se kterou měl 6 dětí. Jeho syn John William Keys Parkinson, se také stává lékařem a nakonec přebírá praxi v Hoxtonu. Po své smrti roku 1824 byl James pochován v kostele Sv. Leoparda v části Londýna Shoreditch. Ačkoli jeho hrob nebyl dlouhou dobu nikterak označen, tak roku 1955 zde byl postaven pomník. Stalo se tak u příležitosti uplynutí 200 let od jeho narození (<http://www.parkinsons.org.uk>).

## 4. Důležité historické mezníky farmakologické léčby

Jak již bylo řečeno, tak skutečně seriózní poznatky a výzkum této choroby počínají rokem 1817, tedy rokem kdy existuje přesný popis onemocnění.

Již roku 1867 se Ordenstein úspěšně pokusil o léčebné ovlivnění příznaků PCH beladonou, přípravkem rostlinného původu. V roce 1911 vyrobil chemik Funk látku L-DOPA, která je základním stavebním kamenem pro syntézu dopaminu. Pochopitelně tou dobou nebyla ještě známa jakákoliv souvislost mezi dopaminem a PCH. V roce 1921 použil Avezzu v léčbě PCH skopolamin a Kleemann v roce 1929 vysoké dávky atropinu. Obě látky se obdobně jako beladona vyskytují v přírodě. Teprve roku 1946 byl na trh uveden první lék vyrobený synteticky, chemickými postupy. Byl jím biperiden - lék s významným anticholinergním účinkem, který jako první lék v historii byl schopen výrazně snížit především třes (Roth a kol., 1999).

V roce 1958 objevil slavný farmakolog a biochemik Carlsson, že látka dopamin se vyskytuje ve velkém množství v bazálních gangliích. Na podkladě jeho prací se podařilo roku 1960 Ehringerovi a Hornykiewiczovi ve Vídni prokázat, že PCH je způsobena nedostatkem dopaminu v určité oblasti mozku, v tzv. *substantia nigra*. V přímé návaznosti na tento zásadní objev, srovnatelný svým významem pouze s prvním popisem nemoci, se Birkmayer ve Vídni a Barbeau v Montrealu pokusili v roce 1961 o léčebné použití L-DOPA u pacientů s PCH. Z počátku velmi skeptický postoj lékařské veřejnosti se během několika let změnil v obrovské nadšení. Objev přinesl radikální změnu nejen na léčbu tohoto onemocnění, ale výrazně ovlivnil i obecný výzkum a představy o funkcích mozku. Prokázaná domněnka, že určitá nemoc je způsobena nedostatkem jedné jediné látky v určitých částech mozku, a fakt, že je možno tuto látku uměle vpravovat do organismu a nahrazovat takto její nedostatek, byly ve své době převratné (Roth a kol., 1999).

V roce 1965 a 1967 byly ve dvou výzkumných centrech nezávisle na sobě objeveny a zkoumány dvě látky, benserazid a karbidopa, které se počátkem 70. let ukázaly být velmi dobré v potlačování vedlejších nežádoucích účinků L-DOPA. Preparáty kombinující L-DOPA s těmito látkami se ukázaly být léky vysoce účinnými a to až do současnosti. V roce 1974 ohlásil Knoll v Budapešti objev selegilinu, léku, který zpomaluje chemický rozpad dopaminu v mozku. O účinnosti této přídatné léčby se dlouho diskutovalo, nicméně objevy z posledních let svědčí o stále stoupajícím významu této látky v léčbě PCH (Roth a kol., 1999).

V pořadí třetí nejdůležitější objev v historii PCH (po 1. popisu choroby a poukázání na souvislost mezi PCH a deplecí dopaminu v určitých oblastech mozku) je objev účinku methylfenyltetrahyropyridinu. Objev této substance byl zveřejněn v roce 1983. Šlo o do té doby nijak zvlášť zkoumanou látku se zkratkou MPTP, kterou se v roce 1979 otrávil skupina narkomanů v USA (nechtěná příměs heroinu v důsledku jeho nedokonalé výroby). U těchto osob se pak velice rychle vyvinuly příznaky klinicky neodlišitelné od PCH. Díky této substanci jsme tedy získali možnost navodit velmi věrný experimentální model, na jehož základě lze ověřovat mechanismy vzniku a vývoje nemoci, způsoby léčby, atd (Roth a kol., 1999).



## 5. Epidemiologie

Základními pojmy (ukazateli) v epidemiologii jsou prevalence a incidence. Oba tyto ukazatele jsou relativní, to znamená, že se vztahují k definované skupině osob. Prevalence udává poměr počtu všech existujících onemocnění z vymezené populace. Většinou je používána prevalence okamžiková, která vyjadřuje stav v určitém časovém okamžiku (datum, určitý den hospitalizace, začátek potíží apod.). Obecně prevalence posuzuje proporce sledovaného jevu. Incidence udává poměr počtu nových onemocnění ke sledované populaci za definované období a dovoluje zachytit nárůst nebo pokles v časových řadách i rychlost vzniku nemoci (Janout & Bouček, 2007).

Díky všeobecnému stárnutí populace, ale také stále se zvyšujícím možnostem v terapii tohoto onemocnění lze předpokládat, že se parametr prevalence bude zvyšovat. V celosvětovém měřítku se prevalence tohoto onemocnění pohybuje v rozmezí od 57 (v Číně) do 371 případů (na Sicílii) na 100 000 obyvatel. Jako region s jednou z nejvyšších hodnot tohoto parametru může být zmíněna Nebraska v USA. Zde se prevalence pohybuje 329,3 případů na 100 000 obyvatel. Je možné, že toto vysoké číslo souvisí s častým užíváním insekticidů v této převážně zemědělské oblasti. Lze ovšem také říci, že USA jako celek, představuje oblast s nejvyššími hodnotami prevalence PCH. Spojené státy mají velice vysokou průměrnou délku života a je známo, že parametr prevalence se zvyšuje s věkem. Navíc nelze opomenout velice vyspělý systém zdravotnictví, který zajistí snazší diagnózu onemocnění. Ona snazší diagnóza posouvá tento parametr zcela jednoznačně k vyšším hladinám (<http://www.viartis.net>, Factor & Weiner, 2008).

Naopak nejnižší hodnoty prevalence byly naměřeny v Etiopii a to pouze 7 případů na 100 000 obyvatel. Jelikož má PCH tendenci se vyskytovat spíše u starších jedinců, může za tento nízký výskyt patrně velice nízká průměrná délka života v této oblasti (<http://www.viartis.net>).

Hrubá roční incidence se u PCH pohybuje mezi 5 (Libye) až 24 (Londýn) osob na 100 000 obyvatel (Factor & Weiner, 2008).

Problémem všech těchto čísel zůstává jednak to, že v určitém procentu (podle některých publikací v 20-30%) případů dochází k diagnostickým omylům, obzvláště v časných stádiích nemoci, kdy příznaky ještě nejsou tak výrazné, a je stanovena jiná diagnóza než PCH. Dále nelze opomenout fakt, že v jednotlivých zemích probíhají tyto studie na různé úrovni podle sociálněekonomických podmínek a tento rozdíl může ovlivnit statistické výsledky (Roth a kol., 1999).

Rozdíl výskytu mezi ženami a muži je malý, nicméně se jeví lehká převaha postižení mužů. PCH obvykle začíná ve středním věku. Průměrný věk pacientů při začátku onemocnění se pohybuje okolo 50-60 let (postihuje až 1% populace starší 60ti let). Počátek před 40. rokem věku je poměrně vzácný a postihuje přibližně 4-10% všech případů (Roth a kol., 1999, Factor & Weiner, 2008).

## 6. Patogeneze a etiologie

Mozek lze bez nadsázky nazvat „chemickou továrnou“. Různé části centrálního a periferního nervstva produkují různé mediátory, tedy posly zpráv, prostřednictvím kterých komunikují mezi sebou, nadřazená centra jimi řídí centra podřízená, centra podřízená jimi informují centra nadřazená, uskutečňují se funkce výkonných orgánů (Orel & Facová, 2009).

Množství, funkční zdatnost, vyváženost mediátorů a jejich receptorů je podmínkou normální funkce a udržení rovnováhy mozku a celého lidského organismu. Nerovnováha mezi mediátory se projeví poruchou funkce. Z pohledu neurologa vznikají charakteristické příznaky, jejich soubory a onemocnění (Orel & Facová, 2009).

Patologicko-anatomickým podkladem PCH je tvorba intracelulárních inkluzí s obsahem alfa-synukleinu (součást Lewyho tělísek) a postupný úbytek dopaminergních neuronů v *pars compacta substantia nigra* (Kollárová a kol., 2007).

PCH je tedy řazena mezi tzv. synukleinopatie, tj. proteinopatie, které se vyznačují patologickým ukládáním proteinu  $\alpha$ -synukleinu v neuronech a gliových buňkách ve specifických oblastech kůry a podkoří. Protein  $\alpha$ -synuklein je obsažen v Lewyho tělískách (patologický marker pro diagnózu PCH), dystrofických Lewyho neuritech a/nebo v neuronálních a gliových inkluzích (<http://www.zdravcentra.cz>).

Nejvýznamnějším biochemickým nálezem je snížení obsahu dopaminu v bazálních gangliích, zejména ve striatu, které je důsledkem atrofie pigmentových neuronů v *substantia nigra*. Dopamin je totiž transmitterem nigrostriální dráhy. Deficit dopaminu je příčinou hlavních parkinsonských syndromů (<http://www.zdravcentra.cz>).

Pokud je dopaminu v synapsích nedostatek, dochází k poruše dopaminergní inervace striata. (mj. ve striatu vzniká také relativní hyperfunkce cholinergních neuronů, jejichž terapeutická korekce anticholinergiky byla zavedena již v předminulém století jako první racionální terapie parkinsonského syndromu). Striatum tak nemůže dobře pracovat, což se projeví porušením funkce zpětnovazebních okruhů zvaných extrapyramidový systém a dochází poruše regulace hybnosti a k projevům PCH (<http://www.zdravcentra.cz>, Roth a kol., 1999).

Toto je tedy základní mechanismus rozvoje nemoci. Avšak všechny projevy onemocnění nelze přičítat výlučně nedostatku dopaminu v bazálních gangliích. Bylo např. zjištěno, že kromě nedostatku dopaminu dochází v mozcích pacientů s PCH i ke změnám některých jiných transmiterů (serotoninu, glutamátu, kys. gama-aminomáselné...), nejsou to však obvykle změny těžkého stupně. U části pacientů, u nichž se vedle parkinsonské symptomatiky vyskytuje i demence, byla zjištěna degenerace cholinergních neuronů v *substantia innominata (nucleus basalis Meynerti)*. K dobrému pochopení nejen vývoje klinických symptomů PCH, ale i předpokladů vzniku této nemoci, je důležité mít na zřeteli následující: (<http://www.zdravcentra.cz>, Roth a kol., 1999).

Aby se PCH projevila, musí být minimálně 50% buněk *substantia nigra*, které vyrábí dopamin, zničeno a dopamin ve striatu musí poklesnout minimálně o 80% (nemoc se tedy projeví u člověka, jenž ztratil již polovinu svých buněk v *substantia nigra* a zbylé buňky nejsou již schopny vyrobit více než 20% původního množství dopaminu.) (Roth a kol., 1999).

Podstata vzniku PCH není v současnosti známa. Ví se již mnohé o mechanismech, které způsobují onemocnění (nedostatek dopaminu v bazálních gangliích), ale spouštěcí moment je nejasný. Nicméně na základě nových informací byly vytvořeny určité představy. Nutno však podotknout, že žádná představa, zde zmíněná, není považována za plné vysvětlení (jde pouze o vědecké hypotézy). Konkrétně v současné odborné literatuře převažují tyto představy (Roth a kol., 1999):

**Exotoxický model** (ze zevního prostředí přichází látka či látky jedovaté pro buňky tvořící dopamin v bazálních gangliích).

Tuto představu podporuje a potvrzuje objev MPTP (viz výše). Postupně bylo zjištěno, že samotný MPTP nepůsobí jako jed, ale že se v metabolismu mozku, kam proniká krevní cestou, přemění v látku poškozující buňky produkující dopamin. Toxin znemožní přeměnu energie a buňky odumírají (Roth a kol., 1999).

Na tomto místě by bylo zcela určitě vhodné připomenout, že poměrně závažným problémem je také tzv. „Drug Induced Parkinsonism“ neboli polékový parkinsonský syndrom, který lze také do jisté míry chápat jako „PCH“ navozenou „toxickými látkami zevního prostředí“.

Tento syndrom vzniká především pod vlivem látek blokujících účinky dopaminu (tzv. antagonisté dopaminu). Možná hlavní příčinou jsou léky používané k léčbě schizofrenie a jiných psychotických poruch (neuroleptika). Neuroleptiky indukovaný parkinsonismus byl poprvé rozpoznán koncem 50. let minulého století. Prevalence této komplikace při léčbě neuroleptiky se pohybuje mezi 15-60%. Poslední studie naznačují, že riziko této komplikace je vyšší u žen než u mužů. Velice často také dochází k tomu, že jsou tyto případy chybně diagnostikovány jako PCH (příznaky syndromu jsou „k nerozeznání“ od PCH). Následně jsou léčeny pomocí dopaminergních látek bez jakéhokoliv zjevného benefitu (<http://www.parkinsons.org.uk>, Pahwa & Lyons, 2007).

Stejně dobře jako neuroleptika mohou tento syndrom vyvolat také některá starší léčiva, používaná ke snížení vysokého krevního tlaku jako např. metyldopa. Podobné obtíže byly hlášeny u celé řady dalších substancí, nicméně zcela jasné důkazy povětšinou chybí. Informace tohoto typu poukazují také např. na amiodaron, metoklopramid, valproát nebo lithium. Některé zprávy dokonce spojují zástupce ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) jako je fluoxetin s komplikací tohoto typu. Faktické důkazy jsou opět neopodstatněné a tak je tento typ látek stále hojněji využívám k léčbě deprese doprovázející PCH (<http://www.parkinsons.org.uk>).

**Endotoxický model** (v mozku samém se vytváří látka či látky toxické pro buňky produkující dopamin).

Podle této hypotézy se v mozku pacientů s PCH zřejmě vytváří nadbytečné množství látek, které působí na zmíněné buňky (buňky bazálních ganglií) jako jed. Za normálních okolností jsou obvykle v rovnováze s látkami, které tomuto účinku zabraňují. Pokud je tato rovnováha narušena, ať již pro nadměrnou tvorbu jedu či nedostatečnou tvorbu ochranných látek, dojde k poškození příslušných oblastí mozku. Tyto látky vznikají především v těch mozkových částech, kde se tvoří dopamin, a proto odumírají především oblasti zodpovědné za vznik PCH (Roth a kol., 1999).

**Genetický model** (dispozice pro nemoc je zabudována v dědičných informacích a přenáší se z generace na generaci).

Je známo, že PCH se občas, ale spíše vzácně (do 10% všech případů), vyskytuje soustředěna v rodinách. Nicméně o tomto rodinném výskytu existuje stále jen velmi málo prospektivních studií. Mimo jiné lze toto odůvodnit poměrně raritním výskytem velkých parkinsonských rodin (je však známa jedna početná, v níž bylo několik desítek osob ve více generacích postiženo PCH). Dalším faktorem je poté nízká *heritabilita* a velká genetická variabilita tohoto onemocnění. Za těchto podmínek je zřejmé, že se ve většině případů neuplatňují Mendelovy zákony dědičnosti. V současnosti známe asi 12 lokusů (tzv. Parkinů-PARK1-13) asociovaných s PCH. Znalost těchto lokusů potažmo genů má pak mimořádný význam pro ozřejmění molekulárního podkladu neurodegenerativních změn (Kollárová a kol., 2007, Roth a kol., 1999)

Učinit závěr v problému příčiny PCH není v současnosti možné. Lze jen pozorně sledovat nové výsledky výzkumných týmů (Roth a kol., 1999).

## 7. Příznaky onemocnění

Ve své práci (*An Essay on the shaking palsy*) z roku 1817 Dr. James Parkinson popsal mnoho charakteristických rysů onemocnění, které v současnosti nese jeho jméno. Parkinson ve svém díle zdůraznil především klidový třes, sehnuté držení těla, chůzi o drobných, šouravých krůčcích, dysartrii, dysfagii a zácpu (Pahwa & Lyons, 2007).

První obtíže pacientů trpících PCH jsou obvykle necharakteristické. Jsou to především bolesti ramen a zad, pocity tíže končetin, pocity ztráty výkonnosti, poruchy spánku, zácpa, tichost a monotónnost hlasu, zhoršení písma, deprese, pocit snížení sexuální výkonnosti atd. Tyto příznaky doprovázejí mnohá onemocnění a nejsou tedy příliš specifické (Roth a kol., 1999).

Teprve později, a to o řadu měsíců či dokonce let, se objevují čtyři typické a základní příznaky nemoci, tj. třes (tremor), svalová ztuhlost (rigidita), celková zpomalenost pohybů (bradykineze) a poruchy stoje a chůze (Roth a kol., 1999).

### **Bradykineze**

Bradykineze nebo zpomalenost pohybů je nejcharakterističtější příznakem dysfunkce basálních ganglií u PCH a asi nejvíce ze všech hlavních symptomů PCH koreluje s deficitem dopaminu ve striatu. Projevuje se ztrátou či snížením schopnosti především začít pohyb (např. vyrazit ze stoje do chůze, postavit se ze sedu atd.). Také tzv. automatické pohyby, tj. pohyby, které vykonáváme, aniž bychom na ně mysleli (např. výkyvy horními končetinami při chůzi) jsou omezeny, sníženy. Jiná manifestace bradykineze zahrnuje chudou obličejovou mimiku, řídké mrkání, monotónní řeč, nebo micrographii (Pahwa & Lyons, 2007, Roth a kol., 1999).

### **Tremor**

Ačkoli je daleko méně specifickým příznakem oproti bradykinezi (ne každý třes znamená, že pacient trpí PCH), bývá klasickou, nejcharakterističtější, nejčastější a i mezi ne odborníky nejznámější obtíž. Nicméně jen asi u 50 % pacientů je tato komplikace prezentována jako počáteční manifestace PCH a u celých 15 % pacientů se nevyskytne nikdy. Biochemický podklad této komplikace je v zásadě nejasný. Někteří autoři však poukazují na to, že by mohla souviset s úbytkem kyseliny homovanilové

v pallidu. Typický parkinsonský tremor se také jak u lidí, tak u zvířat objeví po aplikaci MPTP, která ovlivňuje významně selektivně zejména nigrostriálně-dopaminergní systém (Pahwa & Lyons, 2007, Roth a kol., 1999).

Třes typický pro PCH má několik základních vlastností: objevuje se především na končetinách, hlava je postižena zřídka. Obvykle začíná na prstech horních končetin, a to typicky nesymetricky, tj. výrazněji buď pouze vlevo, nebo vpravo. Vývojem onemocnění se postupně rozšíří i na stejnostrannou dolní končetinu a poté přechází na druhou stranu těla, nemusí to však být pravidlem (existují pacienti, u kterých k rozšíření na jiné části těla nedochází). Třes je charakterizován obvykle malou frekvencí (asi 4-6 kmitů/sec) a zpravidla je klidového charakteru, tj. objevuje se především v situacích, kdy se pacient nehýbe a ruce mu spočívají nečinně na podložce. Jakmile však pacient rukama aktivně pohybuje, třes se obvykle zmírní či úplně vymizí. Podobně blahodárny vliv má na zmírnění třesu spánek, či duševní relaxace. V pokročilejších případech se však jeho charakter může měnit, obvykle přetrvává i při pohybech (Roth a kol., 1999).

### **Rigidita**

Ani tento příznak není zcela typický jen pro PCH. Ztuhlý sval klade zvýšený odpor při jakémkoliv pohybu. Někteří pacienti přirovnávají tento odpor k pohybům v hluboké vodě. Jde o velice nepříjemný symptom znesnadňující normální hybnost a nemocní ho obvykle těžko snášejí. Mechanismem je poté zřejmě souvislost mezi tímto symptomem a nedostatkem dopaminu v bazálních gangliích (Roth a kol., 1999).

### **Poruchy chůze a stoje**

Tyto symptomy velice často doprovázejí PCH a jsou také nejvíce komplikujícím faktorem života pacientů. Charakteristické je především sehnuté držení trupu, šíje a pokrčení končetin. U pacientů s pokročilejší PCH je typická chůze o drobných, šouravých krůčcích s nejistými, pomalými otočkami. Mnoho pacientů také popisuje, že při chůzi (zvláště v předklonu), mají pocit náhlého tahu dopředu či dozadu, který vychyluje těžiště těla. Pacient následně může ztratit rovnováhu a upadnout (Roth a kol., 1999).



### **Další příznaky**

Často se vyskytující u pacientů s touto chorobou jsou: maskovitý obličej, tj. nedostatečné vyjadřování pacientů ve výrazu tváře, porucha řeči, tj. především ztišení hlasu, nedostatečná melodičnost a sklon k šeptání, porucha písma, kdy dochází především ke zmenšování písma, někdy již od prvních písmen textu, někdy až ke konci řádky, sklon k zácpě, která je mnohdy ještě zhoršována léky používanými při léčbě PCH, sklon k náhlým poklesům krevního tlaku, který může vést až k pádu a omdlení. I tento navíc problém může být zesílen léky, které pacient užívá. Psychické problémy jsou reprezentovány zejména depresemi atd. (viz. dále kap. č. 8) (Roth a kol., 1999).

## **8. Komplikace provázející onemocnění**

Po několika letech léčby PCH se kromě klasické triády hlavních příznaků (klidový třes, hypokinéza a rigidita), začínají objevovat další příznaky, které postupně mění její původní klinický obraz. Příznaky se objevují v několika doménách, především motorické a ne-motorické (Bareš, 2008).

### **8.1 Motorické příznaky**

Komplikace tohoto typu mohou být děleny do dvou základních kategorií a to konkrétně na: fluktuace a dyskineze (Bareš, 2008).

#### **Fluktuace**

Fluktuace, neboli kolísání stavu hybnosti se objevuje po určitém trvání (může být variabilní, obecně po pěti a více letech, ale fluktuace se mohou objevit i mnohem dříve) průběhu onemocnění ve stabilizovaném stavu při užívání L-DOPA a jiné antiparkinsonské medikace (Bareš, 2008).

Patogeneze fluktuací není prozatím zcela objasněna, hovoří se jednak o periferních farmakokinetických mechanismech (zpožděné vyprazdňování žaludku, interference léků s proteiny), centrálních farmakokinetických mechanismech (kolísání hladin L-DOPA na striatální úrovni, postižení dopaminergních neuronů toxickými produkty metabolismu dopaminu) a centrálních farmakodynamických mechanismech (snížení produkce a zásob dopaminu a jeho tvorby z L-DOPA, postižení senzitivity dopaminergních receptorů), jako o možném původu fluktuací. Stručně vzato, původ fluktuací klinického stavu je komplexní a hlavním léčebným záměrem je zvýšení celkového času bdělé části dne stráveného v „on stavu“ hybnosti (stavu dobré hybnosti), při minimu nežádoucích účinků (Bareš, 2008).

Mezi motorické fluktuace klinického stavu PCH jsou řazeny:

**Wearing-off fenomén:** pravidelně se objevující, předvídatelný fenomén. Objevuje se zhruba 2–4 hodiny po požití jednotlivé dávky L-DOPA jako zkracování (vyčerpávání) původně dlouhodobého účinku jednotlivých dávek L-DOPA. Wearing-off fenomén může mít především motorické (klidový třes, zvýraznění ztuhlosti, nehybnosti), ale i sensorické, psychiatrické a autonomní příznaky (brnění, mravenčení, bolest, tachykardie, pocení, pocit zkrácení dechu, úzkost, strach, nervozita) (Bareš, 2008).

**„On-off“ fluktuace:** náhlé, nepředvídatelné změny stavu hybnosti ze stavu „on“ (dobrý stav hybnosti) do stavu „off“ (špatný stav hybnosti s třesem, rigiditou, akinezí, často doprovázený depresí). Tento fenomén je nepřímým důsledkem postižení presynaptických dopaminergních terminálů působícím fluktuací hladin neurotransmiterů (Bareš, 2008).

**Akinetický freezing:** „zamrznutí“, pacient není schopen volního pohybu, vážne např. vykročení, otočení, potíže projít zúženým prostorem – např. dveřmi apod.). Může se objevit jak při „on“ stavu hybnosti, tak i při „off“ stavu hybnosti, či zcela nezávisle na aktuální dávce dopaminergní léčby. Freezing je velmi málo ovlivnitelný terapií levodopou, protože tento typ pozdní komplikace je zřejmě způsoben postižením jiných než dopaminergních neurotransmiterových systémů. V poslední době se v této souvislosti diskutuje zejména úloha noradrenalinového systému (Bareš, 2008).

## **Dyskineze**

Jsou abnormní, vůlí neovlivnitelné pohyby, choreaticko-athetoidního-dystonického charakteru (tj. kroutivé, trhavé, připomínající tanec aj.) (Bareš, 2008).

Patogeneze dyskinezí není doposud, podobně jak je tomu u fluktuací stavu hybnosti, dostačujícím způsobem objasněna. Spekuluje se o podobných mechanismech (viz fluktuace) (Bareš, 2008).

Dyskineze se mohou objevit:

**V souvislosti s časovým podáním L-DOPA:** na vrcholu dávky L-DOPA (peak-of-dose dyskineze), na začátku a na konci účinku dávky L-DOPA (bifázické dyskineze), end-of-dose (off-dystonie – na konci účinku dávky L-DOPA) (Bareš, 2008).

**Bez souvislosti s časovým podáváním L-DOPA:** fokální dystonie (abnormní lokalizované postavení např. končetiny při psaní – grafospazmus; sevření víček – blefarospazmus, apod.), obtíže připomínající akatizii (pocit vnitřního neklidu, tenze, nutkání k provedení pohybů), syndrom neklidných nohou (restless legs syndrom), periodické pohyby a abnormní chování ve spánku (Bareš, 2008).

## 8.2 Non-motorické příznaky

Kromě typických motorických komplikací (tremor, rigidita, bradykineze, poruchy chůze a stoje) PCH, představují také non-motorické komplikace značný zdroj obtíží zejména pro starší pacienty s touto chorobou. Typicky tyto komplikace reprezentují zejména poklesy kognitivních funkcí, psychiatrické rozlady (deprese, psychózy), poruchy autonomních funkcí (gastrointestinálních, kardiovaskulárních, urinárních, sexuálních), spánkové obtíže a bolesti (Hou & Lai, 2007).

Díky různorodosti těchto symptomů je určení jejich přesné prevalence poměrně obtížné. Odhaduje se, že asi 16-70% pacientů trpí neuropsychiatrickými problémy, jež zahrnují – deprese, anxieta, apatii nebo psychózy. Poklesem kognitivních funkcí je poté postiženo 20-40% pacientů. Spánkové poruchy se vyskytují u více jak 1/3 pacientů. Dysautonomie jsou hlášeny u více jak 1/2 pacientů s touto chorobou (Hou & Lai, 2007).

PCH je charakterizována degenerací dopaminergních neuronů na úrovni substantia nigra. Toto má za následek funkční rozvrat na úrovni basálních ganglií. Vzhledem k tomu, že symptomy tohoto typu (non-motorické) mají různorodý charakter, tak i jejich patofyziologický podklad zřejmě souvisí s poruchou nejrůznějších systémů v nejrůznějších částech mozku. Halucinace a psychózy mohou souviset s dopaminergním systémem. Deprese pravděpodobně souvisí se sníženou hladinou serotoninu. Porucha kognitivních funkcí může souviset deplecí dopaminu. Urinální dysfunkce může vyplývat z degenerace mozkové kůry, nebo dysfunkce autonomního nervového systému (Hou & Lai, 2007).

## 9. Obecný pohled na léčbu

Léčba PCH patří mezi ty nejsložitější, ale také nejnadějnější úkoly soudobé medicíny. V současné době neznáme její kauzální léčbu. Doposud nebyl spolehlivě prokázán ani neuroprotektivní účinek žádného z používaných preparátů. Máme však k dispozici širokou paletu účinných symptomatických prostředků, které při správném užívání umožňují významné zlepšení kvality života pacientů s touto nemocí. Její léčba však zdaleka neznamena pouze užívání léků (ikdyž by taková léčba byla asi nejjednodušší). Ve skutečnosti je nejúspěšnější takové léčení, ve kterém se kombinuje léčba farmakologická s postupy nefarmakologickými (např. režimová opatření, rehabilitace, cvičení a pohybová reedukace). Své místo má i léčba neurochirurgická, která může pomoci v určitých případech, kde jsou ostatní postupy málo účinné. Zcela novými terapeutickými přístupy k onemocnění jsou poté genová terapie, využívající genů jako léčiv a léčba kmenovými buňkami (Dušek & Roth, 2006, <http://www.parkinsons.org.uk>, Roth a kol., 1999).

## **10. Farmakoterapie**

### **10.1 Amantadin**

#### **10.1.1 Historie**

Amantadin byl „Food and drug administration“ (FDA) schválen v roce 1966 a na trh byl uveden jako antivirotikum. Jeho použití jako antiparkinsonika bylo poprvé popsáno v roce 1969, kdy u ženy s pokročilou formou PCH došlo po náhodné indikaci amantadinu (původně jí byl podáván profylakticky proti sezónní chřipce typu A) k přechodnému zmírnění tremoru, bradykinese a svalové rigidity. K onomu zlepšení došlo v průběhu 6 týdnů. Od té doby další studie potvrdily mírný efekt amantadinu u pacientů s PCH. Širší využití amantadinu bylo a je ovšem omezené. Zejména v důsledku nástupu agonistů dopaminu a daleko snesitelnější (díky objevu karbidopy apod.) terapie s využitím látky L-DOPA (Pahwa & Lyons, 2007).

#### **10.1.2 Mechanismus účinku**

Skutečný mechanismus účinku amantadinu není zcela znám. Zdá se velice pravděpodobné, že onen mechanismus bude kombinací efektů dopaminergních a non-dopaminergních. Z dopaminergních efektů lze uvažovat zejména o zvýšení syntézy dopaminu, o inhibici jeho zpětného vychytávání a o zvýšení citlivosti D2 receptorů k tomuto mediátoru. Z účinků na úrovni dalších mediátorů se mu přisuzují účinky serotoninergní, noradrenergní, anticholinergní či dokonce nejnovější studie ukazují, že blokuje receptory pro kyselinu glutamovou (NMDA rcp.). Tento poslední mechanismus může být základem předpokládaných neuroprotektivních účinků amantadinu (Pahwa & Lyons, 2007, Roth a kol., 1999).

### 10.1.3 Farmakokinetika

Po perorálním podání jsou maximální koncentrace v plazmě dosaženy během 1-4 hodin a většina léčiva je vylučována nemetabolizována močí. Biologická dostupnost pro perorální lékové formy amantadinu je závislá na věku pacienta (86% u starších a více jak 90% u mladších jedinců). Amantadin má také schopnost prostoupit hematoencefalitickou bariérou, placentou a je vylučován do mateřského mléka (Pahwa & Lyons, 2007, Katzung, 1994).

### 10.1.4 Klinické využití

Pro vlastní klinickou praxi máme k dispozici jednak amantadinchlorid vhodný k formulaci perorálních lékových forem (např. Viregyt K®), tak parenterální amantadinsulfát (např. PK-Merz infusion®). V časně fázi onemocnění je tato látka podávána pro svůj dobrý symptomatický účinek, na počáteční příznaky onemocnění (tremor, rigidita, bradykineze) a velice dobře tolerovatelný profil vedlejších účinků (viz. dále). Je účinná zejména v situacích, kdy tyto symptomy mají mírný charakter a nevyžadují tak agresivnější terapii (Pahwa & Lyons, 2007, Roth a kol., 1999).

U pokročilých forem PCH jsou opodstatněným důvodem pro podání této látky pozdní hybné komplikace (fluktuace hybnosti, dyskineze), které může lék tlumit. Jako zvláště výhodná se zde jeví infúzní forma amantadinsulfátu, který je také jedním z mála dostupných injekčních léků pro řešení náhlých stavů s nedostatkem dopaminu (pooperační aj. těžké stavy s nemožností podávání léků ústy). Někteří autoři poukazují např. na to, že v průběhu tří týdnů, kdy byla pacientovi podávána infúze amantadinu došlo u tohoto pacienta ke snížení dyskineze o 60%. Obdobným způsobem je pak redukována délka trvání a závažnost off periody (tedy fluktuace hybnosti). U pacientů, kteří chronicky užívali levodopu, pak orální forma amantadinu (většina studií pracuje s dávkami 200-400mg/den) signifikantně (v průměru o 45%) snížila, levodopou indukované dyskinetické komplikace a zdá se být tedy dostatečně efektivní při kontrole těchto komplikací (tento efekt amantadinu v této lékové formě byl ovšem u všech pacientů udržen v rozmezí 3-8 měsíců). (Horstink a kol., 2006, Pahwa & Lyons, 2007, Roth a kol., 1999).



Nedávné zjištění poukazují na to, že antidyskinetický afekt amantadinu souvisí s antagonismem na receptorech pro glutamát. Tento mechanismus, který je nezávislý na dopaminu, je zvažován zejména proto, že dochází ke zlepšení dyskinetických komplikací bez negativního ovlivnění PCH (Pahwa & Lyons, 2007).

Tato léčiva je tedy vhodné využít zejména v časných fázích rozvoje PCH s lehkým hybným postižením a u fluktuujících, kognitivně intaktních pacientů s dyskinezemi. V infuzní formě za hospitalizace v pozdním stadiu nemoci k léčbě fluktuací a dyskinezí a snížené odpovědi na levodopu (umožní výrazné snížení levodopy během infuzní kúry, tzv. „drug holiday“) (Dušek & Roth, 2006, <http://www.zdravcentra.cz>).

### **10.1.5 Nežádoucí účinky**

Amantadin je látkou zpravidla velice dobře tolerovanou. Gastrointestinální diskomfort, nausea, poruchy spánku, edém chodidel a nervozita představují nejčastější typ akutních vedlejších účinků. V závislosti na velikosti dávky se mohou vyskytnout také anticholinergní vedlejší účinky (rozmazané vidění, sucho v ústech). Chronická léčba touto substancí poté může vyústit v tzv. livedo reticularis, jež je charakterizováno červeno-purpurovými skvrnami na kůži. Livedo reticularis obecně není spojeno s vážnými důsledky. Někteří autoři však popisují případ, kdy se u pacienta vyskytla amantadinem indukovaná neuropatie sdružená s poměrně závažným livedo reticularis (Dušek & Roth, 2006, Pahwa & Lyons, 2007, Factor & Weiner, 2008).

## **10.2 Anticholinergika**

### **10.2.1 Historie**

Anticholinergika představují nejranější terapeutickou skupinu léčiv, jež byla k terapii PCH užívána. Přírodně se vyskytující anticholinergika, jako např. alkaloidy z rulíku, jsou již po staletí využívána k léčbě nejrůznějších komplikací. V léčbě PCH představovala od poloviny 19. století až do objevu dopaminergně aktivních látek majoritní složku terapie. Roku 1940 byl připraven syntetický, anticholinergně účinný trihexyfenidyl. On a látky podobného typu poté začaly nahrazovat v terapii PCH bylinné směsy alkaloidů rulíku. Zejména pro svůj selektivní a dobrý symptomatický účinek byla anticholinergika v léčbě PCH velice oblíbenými po celá desetiletí. V současné době jsou tato léčiva v terapeutickém plánu stavěna do daleko méně prominentní role. Za tento fakt mohou zejména jejich značné nežádoucí účinky a pokroky ve farmakoterapii PCH (nástup levodopy a dalších dopaminergních léčiv) (Dušek & Roth, 2006, Kaňovský a kol., 2006, Pahwa & Lyons, 2007).

### **10.2.2 Mechanismus účinku**

Využití těchto látek je založeno na představě nerovnováhy mezi jednotlivými přenašeči nervových signálů v mozku, kde při nedostatku dopaminu dochází k relativnímu nadbytku jiného přenašeče - acetylcholinu. Po podání anticholinergika se funkční rovnováha mezi přenašeči obnoví na nižší úrovni, a tím dojde ke zmírnění příznaků. Dalšími možnými mechanismy, jejichž klinický význam je ovšem třeba dále prošetřit, jsou inhibice reuptaku dopaminu a mírný antagonismus na receptorech pro kyselinu glutamovou (Pahwa & Lyons, 2007, Roth a kol., 1999).

### 10.2.3 Farmakokinetika

Z farmakokinetického hlediska představují anticholinergika poměrně různorodou skupinu léčiv. Většina léčiv z této skupiny se vyznačuje velice dobrou absorpcí po perorálním podání, avšak zcela přesné hodnoty nejsou u většiny zástupců známy. V návaznosti na jejich biologické poločasy počítají terapeutické plány u těchto léčiv povětšinou s dávkováním 2-3x denně. Dávkování je individuální a je v rukou praktického lékaře. Obecnou zásadou léčby je pomalu nasazovat a zvyšovat dávku anticholinergika podle účinku a výskytu nežádoucích účinků (Pahwa & Lyons, 2007, Roth a kol., 1999).

### 10.2.4 Klinické využití

V současné době jsou prakticky dostupné pouze 3 preparáty této skupiny: biperiden, benztropin a procyklidin, přičemž biperiden existuje i v injekční formě a je opět rezervován zejména pro těžší stavy s nemožností podat léky ústy (Roth a kol., 1999, Růžička, 2009).

Využití těchto látek v terapii PCH zaznamenalo s nástupem L-DOPA v 60. letech minulého století dramatický pokles. Nicméně existují zcela jasné důkazy o tom, že tyto látky zlepšují všechny základní motorické funkce u pacientů s touto chorobou a to jak v monoterapii, tak také jako adjuvantní léčiva. Z praktických zkušeností vyplývá, že anticholinergika daleko lépe ovlivňují třes (tzn. v souvislosti s těmito látkami je zmiňována selektivní velmi dobrá účinnost u tremor-dominantních forem PCH), nežli rigiditu a akinezi (tento fakt je ovšem spíše empirický a nebyl dosud provedenými studii jednoznačně prokázán). Na počátku onemocnění může jejich podání oddálit potřebu levodopy. V počátečních fázích onemocnění, pokud není jejich podání z různých důvodů nevhodné, mohou tyto látky také přispět k potlačení třesu přetrvávajícího i při léčbě levodopou, vyhlazovat fluktuace hybnosti a někdy mohou lépešit i poruchy stoje a chůze (Kaňovský a kol., 2006, Pahwa & Lyons, 2007, <http://www.zdravcentra.cz>, Roth a kol., 1999, Růžička, 2009).

Pozitivem této skupiny látek může být jejich snadné podávání a nebo ovlivnění vegetativních symptomů onemocnění, např. hypersalivace. Negativem naopak poměrně vysoká incidence nežádoucích účinků z psychiatrické oblasti, zejména halucinací a kognitivních poruch. Z tohoto důvodu se nedoporučuje podávání anticholinergik u pacientů starších 60 let. Podle většiny autorů nejsou indikována jako první lék anebo jako adjuvans tam, kde lze dosáhnout zlepšení dopaminergní terapií. Obecně jsou tedy tato léčiva vnímána jako antiparkinsonika „poslední volby“ (Kaňovský a kol., 2006, <http://www.zdravcentra.cz>, Růžička, 2009).

Sekundární efekt léčby anticholinergiky může být využit při léčbě některých non-motorických komplikací PCH, jako např. močová inkontinence (Pahwa & Lyons, 2007, Horstink a kol., 2006).

Léčiva této skupiny je tedy vhodné využít zejména u mladších, kognitivně intaktních pacientů s dominantním třesem, či s freezingem nereagujícím na dopaminergní léčbu. Určitý efekt vykazují také u PCH spojené s dystonií. Jak již bylo řečeno, dnes jsou ovšem vnímána zejména jako antiparkinsonika „poslední volby“ (Dušek & Roth, 2006, Pahwa & Lyons, 2007, Růžička, 2009).

### **10.2.5 Nežádoucí účinky**

Vedlejší účinky celé této terapeutické skupiny mají signifikantní dopad na její užitečnost v klinické praxi (v současné době je jejich léčebné využití omezeno, zejména pro tyto vedlejší nežádoucí účinky). Lze jmenovat jednak periferní - tachykardie, retence moči, rozmazané vidění, xerostomie, sucho v ústech, zažívací obtíže, ale také centrální - kognitivní deficit, delirium, psychotické projevy. U starších nemocných, nebo u kognitivně postižených pacientů poté mohou anticholinergika indukovat poruchy paměti, zmatenost a další nežádoucí duševní projevy. Proto se vyhýbáme podávání anticholinergik u osob starších 65 let nebo tam, kde byly známky duševního úbytku. (Dušek & Roth, 2006, Pahwa & Lyons, 2007, Roth a kol., 1999).

## 10.3. Levodopa

### 10.3.1 Historie

Objev léčebného účinku levodopy lze pokládat za jeden z velkých vynálezů moderní medicíny, který v posledních letech způsobil nejen zásadní změnu osudu a kvality života pacientů s PCH, nýbrž otevřel také naději, že se podobně podaří vyřešit i jiné předtím neléčitelné choroby centrální nervové soustavy. Použití této látky v terapii PCH navazovalo na předchozí důležité objevy nejrůznějších badatelů a je datováno na konec 50. popř. počátek 60. let minulého století. K léčbě byla tato látka nakonec schválena FDA roku 1970 (60 let od jejího objevu a 10 let od poznání že klíčovou anomálií PCH je deplece dopaminu v určitých oblastech mozku) (Pahwa & Lyons, 2007, Roth a kol., 1999).

Zavedení levodopy do léčby PCH v šedesátých letech minulého století však nebylo bez počátečních překážek. K příznivému ovlivnění hybnosti bylo nutno podávat velké dávky, protože většina podané levodopy se spotřebovala v krevním oběhu mimo mozek. Nadbytečný dopamin vzniklý mimo mozek poté působil celou řadu oběhových (hypotenzi) a zažívacích (nauzeu, vomitus) obtíží. Roku 1973 ohlásil George Cotziaz použití kombinovaného přípravku levodopy a inhibitoru periferní amino-kyselinové dekarboxylázy. Použití takového přípravku mělo za následek snížení periferní transformace levodopy na dopamin a tím i odbouráním periferních nežádoucích účinků. Výsledný název přípravku Sinemet (kombinace levodopa/karbidopa) znamená bez zvracení (Pahwa & Lyons, 2007, Roth a kol., 1999).

### 10.3.2 Farmakokinetika

Levodopa je prekurzorem dopaminu. Na rozdíl od něj je aktivně transportována přes střevní stěnu (vstřebává se v duodenu a hlavně jejunu), a prostupuje přes hematoencefalickou bariéru. Levodopa je také molekula značně fragilní, neboť je na periférii i v CNS metabolizována několika enzymy. V zažívacím traktu je štěpena na neúčinné metabolity pepsinem a rozkládána kyselinou chlorovodíkovou (Kaňovský a kol., 2006).

V periferním oběhu je metabolizována (podle pořadí) dopa-dekarboxylázou (DDC), katechol-O-metyl transferázou (COMT) a monoaminoxidázou B (MAO-B). V oblasti CNS je metabolizována (podle pořadí) COMT, MAO-B, DDC a monoaminoxidázou A (MAOA). Nemetabolizovaný objem levodopy se pomocí krevního a extracelulárního transportu dostává k buňkám v substantia nigra, kde je metabolizována na dopamin a působí na dopaminergních receptorech (všech tříd, zejména ale D2) jako náhrada za dopamin endogenní (Kaňovský a kol., 2006).

Absorpce probíhá v tenkém střevě a je ovlivněna mnoha faktory: pH žaludku, žaludečním vyprazdňováním, aktivním transportem z tenkého střeva do krve a transportem přes hematoencefalickou bariéru (HEB) do CNS. Na obou bariérách existuje kompetice mezi aminokyselinami v potravě a levodopou o přenašečové systémy (proto by tedy měla být užívána nalačno nebo s minimálně 30minutovým odstupem od bílkovinného jídla). Maximálních plazmatických hladin dosahuje za 30–120 minut a její plazmatický poločas je 1–3 hodiny (Dušek & Roth, 2006, <http://www.zdravcentra.cz>).

### 10.3.3 Klinické využití

Levodopa je stále tzv. „zlatým standardem“ léčby PCH, a to zejména v pokročilém stadiu. Spíše výjimečně je používána při zahájení léčby (obvykle není prvním lékem, kterým se zahajuje léčení PCH, podáváme ji poté, co prvně nasazené léky nejsou dostatečně účinné, nebo v případě, že kognitivní deficit či přítomnost jiných psychiatrických komplikací neumožňuje nasazení zejména agonisty dopaminových receptorů v úvodu), ale v pokročilém stadiu onemocnění užívají L-DOPA užívají prakticky všichni nemocní (Kaňovský a kol., 2006, <http://www.zdravcentra.cz>).

U pacientů s PCH potlačuje levodopa zejména základní příznaky onemocnění tj. bradykinezi, rigiditu a třes (přestože ovlivnění třesu není vždy dokonalé). Prvá zkušenost s užíváním levodopy je u mnoha nemocných spojena se zážitkem „zázraku“, kdy jejich obtíže téměř nebo zcela vymizely, vrátila se ztracená tělesná výkonnost a pocit zdraví (Roth a kol., 1999).

Další příznaky onemocnění však levodopa neovlivňuje ve všech případech stejně dobře. Existují dokonce některé projevy, které, pokud jsou přítomny, na léčbu touto látkou odpovídají špatně nebo neodpovídají vůbec (např. zácpa) (Roth a kol., 1999).

Léčbu levodopou zahájíme nízkou celkovou denní dávkou (cca 50–100 mg/den). Dávku zvyšujeme o 100 mg za 4–7 dnů, do dosažení uspokojivého symptomatického efektu (optimum jemně vyladíme titrací léčby). Obvyklá denní dávka je 200–800 mg, maximální denní dávka je 2000 mg užitých rozděleně ve 3–4 dávkách podaných v cca 5hodinových intervalech. Klinický efekt by měl být jasně patrný při aplikaci dávky 600–750 mg. (Dušek & Roth, 2006, <http://www.zdravcentra.cz>).

Oproti ostatním preparátům používaným v léčbě PCH, má L-DOPA výhodu výborného a rychle nastupujícího symptomatického efektu, bezpečnosti vzhledem k rozvoji psychotických komplikací a relativně nezávažných nežádoucích účinků. Naopak její nevýhodou je především riziko indukce pozdních hybných komplikací při dlouhodobém podávání (Dušek & Roth, 2006)

Levodopu je záhodno podávat zejména jako monoterapii u pacientů s hybnými symptomy vyžadujícími léčbu, kteří vykazují kognitivní poruchu či prodělali psychotickou epizodu. Jako monoterapii při nesnášenlivosti nebo závažných nežádoucích účincích agonisty dopaminu a jako adjuvantní terapii při nedostatečném symptomatickém efektu agonisty dopaminu (Dušek & Roth, 2006)

### 10.3.4 Nežádoucí účinky

Léčba levodopou může vyvolat různé vedlejší projevy a komplikace, z nichž většinu lze velmi snadno odstranit vhodným postupem při nasazování a dalším vedením léčby (Roth a kol., 1999).

Časné vedlejší účinky, jako je kolísání krevního tlaku a srdeční činnosti, nevolnost, zvracení, se nejčastěji objevují na počátku léčby levodopou. Obtíže vyplývají z již zmíněných účinků dopaminu v tělním krevním oběhu mimo mozek – problém v podstatě tkví v tom, že na počátku léčby není benserazidem nebo karbidopou dostatečně blokována dopa-dekarboxyláza mimo mozek (Dušek & Roth, 2006).

Postup, kterým se v naprosté většině případů zabrání těmto nežádoucím účinkům levodopy, je poměrně snadný. Léčba by měla být zahájena co nejnižšími dávkami preparátu, který obsahuje vyšší podíl (1:4) benserazidu nebo karbidopy (Madopar®, Isicom 100®, Nakom mitte®) (Dušek & Roth, 2006).

Pokud u zvláště citlivých nemocných přesto dojde k projevům nežádoucích účinků, je možno tyto projevy odstranit lékem domperidonem (Motilium®), který zablokuje čidla zažívacího traktu, srdce, cév a centra zvracení proti působení dopaminu (Dušek & Roth, 2006).

Větším problémem je však léčba levodopou z hlediska déleodobé perspektivy léčby PCH. Soustavná léčba levodopou pomocí tzv. standardních preparátů stimuluje dopaminergní receptory tzv. pulzním způsobem. To je příčinou situace, kdy po několikaleté léčbě dochází k habituaci efektu levodopy a tzv. re-settingu (přestavení) dopaminergních receptorů. Podobně jsou ovlivňovány receptory zpětnovazebné v oblasti substantia nigra. To je příčinou vzniku tzv. wearing-off fenoménu (zkracování efektu dávky) a fluktuací, nejčastěji charakteru on-off, a dyskinezií. Tento již delší dobu známý fakt byl řešen vývojem tzv. „controlled-release“ preparátů s levodopou, nicméně výsledky jejich klinického použití byly v důsledku spíše zklamáním (nevýhodou je např. opožděný nástup jejich účinku). Přesné dávkování, vhodné vedení léčby a časná kombinace s jinými přípravky také omezují nežádoucí účinky, zejména rozvoj pozdních hybných komplikací. Nástup např. dyskinezií lze jednoznačně oddálit nasazením agonistů dopaminových receptorů v úvodu léčby. (Horstink a kol., 2006, Kaňovský a kol., 2006, <http://www.zdravcentra.cz>, Roth a kol., 1999).



## **10.4 Agonisté dopaminu**

### **10.4.1 Historie**

Jde o mladší skupinu léčiv určených k léčbě PCH (začaly být využívány koncem roku 1970), jež byla z počátku představena jako adjuvantní terapie doplňující levodopu. V pozdějších letech poté léčba touto skupinou látek prokázala jasný benefit u všech forem PCH a to jak v kombinaci s levodopou, tak v monoterapii (Kaňovský a kol., 2006, Pahwa & Lyons, 2007).

### **10.4.2 Mechanismus účinku**

Jedná se o látky, které mají po L-DOPA v léčbě PCH druhý nejsilnější symptomatický účinek. Vlastním mechanismem účinku je u nich přímé působení na dopaminových receptorech typu D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub> ve striatu (některé vykazují afinitu i k třídě kortikálních D<sub>3</sub> receptorů). Aktivace receptorů tohoto typu je poté na molekulární úrovni spojena s aktivací adenylátcyklázy (Kaňovský a kol., 2006, Pahwa & Lyons, 2007).

### **10.4.3 Farmakokinetika**

Profil této skupiny je alespoň co se týká poločasů velice různorodý a pohybuje se od 45-90min (Apomorfin) do 27hod (Pergolid). Metabolismus těchto látek poté probíhá zejména na úrovni jater a ledvin (Pahwa & Lyons, 2007).

### **10.4.4 Klinické využití**

Arbitrárně jsou preparáty děleny do dvou skupin podle chemické struktury molekuly, na 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 (Kaňovský a kol., 2006).

Hlavní léčebné využití agonistů dopaminu je při kolísání stavů hybnosti (dokáží redukovat trvání off periody) a u dalších komplikací PCH. Navíc se v některých pracích ukazuje, že podávání agonistů dopaminu již v časné fázi onemocnění později snižuje výskyt komplikací (Horstink a kol., 2006, Roth a kol., 1999).

Jsou-li podávány v kombinaci s levodopou, snižují především celkovou délku „off“ stavů, zlepšují hybnost ve stavu „on“, ale snižují i frekvenci a tíži levodopou indukovaných dyskinezií (pravděpodobně hlavně proto, že umožňují výrazné snížení celkové denní dávky levodopy, ačkoliv přesný mechanismus tohoto účinku není znám) (Horstink a kol., <http://www.zdravcentra.cz>).

Agonisté dopaminu (DA) mají navíc oproti L-dopa další spíše teoretické výhody. Působí většinou přímo na postsynaptické receptory ve striatu, v CNS se již dále nemetabolizují a nebyla u nich prokázána kompetice s bílkoviny potravy. In vitro se prokazuje a studuje jejich neuroprotektivní účinek, který by měl podle předpokladů vznikat snížením obratu dopaminu. Ten je ovšem skutečně teoretický a v klinice se jej zatím nepodařilo potvrdit, přestože v současnosti existuje snaha tento neuroprotektivní účinek prokázat pomocí funkčních zobrazovacích technik jako jsou PET a SPECT (Dušek & Roth, 2006, <http://www.zdravcentra.cz>).

Pro praxi je dobré vědět, že při zahajování léčby musíme provést titraci daným přípravkem, která trvá zpravidla 4–8 týdnů, popřípadě kombinovat s domperidonem (odstraňuje periferní vedlejší účinky léčby). Snížení účinku jednoho agonisty nesnižuje pravděpodobnost dobrého účinku jiného DA agonisty, je třeba zkusit jednotlivá léčiva vystřídat. Toto můžeme provést ze dne na den (tzv. „overnight switch“), zachováme-li obdobné dávkování (<http://www.zdravcentra.cz>, Roth a kol., 1999).

Poněkud výjimečným agonistou dopaminových receptorů je apomorfín, který má krátký plazmatický poločas 20–40 minut a je dostupný v injekční formě k subkutánní aplikaci (Apo-go inj ®). Při tomto způsobu podání má neobyčejně rychlý nástup účinku (během několika minut), takže se nabízí k akutnímu řešení hybných komplikací PCH (k tomuto byly vyvinuty tzv. autoinjektory v podobě plnicího pera, kterými si mohou pacienti sami podat potřebnou dávku léku v případě náhle vzniklé poruchy hybnosti). (Dušek & Roth, 2006, Roth a kol., 1999).

Používá se např: při těžkých „off“ stavech (rescue terapie) a „on-off“ fluktuacích, nereaguje-li pacient dostatečně na perorální léčbu, nebo s velkým úspěchem ve formě kontinuální pumpy. Indikací jsou těžké pozdní hybné komplikace léčby L-dopa, ať již fluktuace či dyskineze, nebo často kombinace obou, které se nepodařilo zvládnout jinak, a to zejména u pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro chirurgickou léčbu PN (jedná se hlavně o starší pacienty (věk nad 70 let), pacienty s anamnézou halucinací a s kognitivní poruchou, která již kontraindikuje zařazení pacienta do DBS – deep brain stimulation programu) (Kaňovský a kol., 2006, <http://www.zdravcentra.cz>).

Obecně se DA agonisté nasazují ve třech různých situacích. Jako první lék u denovo pacientů - především u mladých pacientů, u kterých je vyšší riziko časného vzniku dyskinezií, ale i u starších pacientů bez přítomnosti výrazného kognitivního deficitu. Při této strategii léčby byla prokázána prevence a oddálení vzniku pozdních hybných komplikací. Dále při nedostatečnosti stávající dávky L-dopa, při „wearing off“ v časném stadiu onemocnění (namísto zvýšení denní dávky levodopy). K vlastní terapii hybných komplikací při dlouhodobé léčbě levodopou v pozdní fázi onemocnění (Dušek & Roth, 2006, <http://www.zdravcentra.cz>).

#### **10.4.5 Nežádoucí účinky**

Nevýhodou agonistů dopaminu je vyšší riziko nežádoucích účinků. Jejich užívání je zatíženo rizikem psychotických komplikací, měly by být proto nasazovány u kognitivně intaktních pacientů a nemocných bez anamnézy psychotické epizody. Pomocným kritériem pro nasazení je věk do 65 let (ačkoliv bylo prokázáno, že téměř polovina pacientů starších 85 let může léčbu agonisty dobře snášet a profitovat z ní). Mezi nežádoucí účinky patří nauzea, zvracení a ortostatická hypotenze. Tyto příznaky vznikají stimulací periferních receptorů D<sub>2</sub> a obvykle se výrazně zmírňují po podání domperidonu – antagonisty těchto receptorů. Mezi další nežádoucí účinky patří otoky dolních končetin a zvýšená denní spavost (excessive daytime sleepiness (EDS)). EDS je způsobena pravděpodobně hlavně zhoršením poruchy REM spánku v noci. Na rozvoji EDS se ale nejspíše podílejí jak medikace, tak i vlastní progresse onemocnění (podobně jako v případě pozdních hybných komplikací) (Dušek & Roth, 2006, <http://www.zdravcentra.cz>).

Ergotové preparáty (bromokriptin, cabergolin, pergolid) působí navíc vzácné, ale velmi závažné fibrotické komplikace, které se mohou projevit jako fibróza srdečních chlopní nebo plicní, či retroperitoneální fibróza (tyto komplikace byly hlášeny u 2-5% pacientů exponovaných těmito preparáty). Při započetí léčby novým agonistou by se proto mělo volit výhradně mezi non-ergotovými preparáty, které mají výrazně nižší riziko fibrotických komplikací. Pokud je ergotový preparát pacientovi již podáván a je dobře účinný, je možno jej ponechat, pacient ovšem musí být poučen a musí podepsat informovaný souhlas s léčbou. (Dušek & Roth, 2006, Pahwa & Lyons, 2007).

Relativně nedávno popsáným nežádoucím účinkem dopaminomimetické terapie obecně a pravděpodobně častěji v důsledku užívání DA agonistů je tzv. syndrom poruchy dopaminové regulace (DDS – dopamine dysregulation syndrome, v literatuře také pod názvem hedonistic homeostatic dysregulation). Jedná se o poruchu chování, charakterizovanou kompulzivním nadužíváním dopaminergní medikace, která má rysy závislosti na psychostimulanciích (<http://www.zdravcentra.cz>)

## 10.5 Inhibitory monoaminooxidázy

### 10.5.1 Historie

Monoaminové neuromediátory zahrnují katecholaminy dopamin, noradrenalin a serotonin. Monoaminooxidázy (MAOs) jsou intracelulární enzymy lokalizovány na vnější membráně mitochondrií, kterými jsou tyto mediátory katabolizovány. První identifikovanou MAO byla roku 1928 tyraminoxidáza. V 50. a 60. letech minulého století byl popsán u několika pacientů léčených antituberkolotiky tzv. “dance in the hall”. U jednoho léčiva z této skupiny (izoniazidu), byly zjištěny poměrně silné vlastnosti inhibitoru MAO. Následné testy této substance skutečně prokázaly signifikantní zlepšení nálady u depresivních pacientů (později byl isoniazid představen jako jedno z prvních antidepresiv) (Pahwa & Lyons, 2007).

Z inhibitorů MAO dosáhl v minulosti velké popularity zejména ireverzibilní inhibitor monoaminooxidázy typu B selegilin. Jeho objev byl ohlášen Knollem v Budapešti roku 1974 (původně byl také vyvinut jako antidepresivum) (<http://www.zdravcentra.cz>, Roth a kol., 1999).

### 10.5.2 Mechanismus účinku

Selegilin působí zejména tím, že inhibicí (blokuje MAO B – je považován za „sebevražedný inhibitor“ – vazba s enzymem má ireversibilní charakter) odbourávání dopaminu zvyšuje jeho hladinu. Současně brzdí zpětné vychytávání dopaminu ze synaptické štěrbině do presynaptického zakončení. Byl také vážným kandidátem na lék s neuroprotektivní funkcí (lék zpomalující progresi nemoci), která však nebyla prokázána. Potenciální neuroprotektivní efekt zřejmě nesouvisí jen s inhibicí MAO B, ale odpovědným se zdají být také metabolit selegilinu desmethylselegilin a schopnost selegilinu inhibovat apoptózu buněk popř. podporovat hojení poškozených buněk, či působit jako antioxidant (Kaňovský a kol., 2006, Pahwa & Lyons, 2007, <http://www.zdravcentra.cz>, Roth a kol., 1999).

### 10.5.3 Farmakokinetika

Selegilin je lipofilní, poměrně selektivní inhibitor MAO B, který je velice dobře absorbován z gastrointestinálního traktu. Maximálních koncentrací dosahuje za 30 – 120 min po užití léku. Na plazmatické bílkoviny je vázán z více než 90 %. Po průchodu hematoencefalitickou bariérou se hromadí zejména v mozkových oblastech bohatých na MAO B (tj. striatum, thalamus, mozková kůra a mozkový kmen). Na úrovni metabolismu selegilin podléhá primárně dekompozici jaterním systémem P-450. V séru a moči lze poté identifikovat tři jeho metabolity: l-metamfetamin, l-amfetamin a desmetylselegilin (l-amfetamin a l-metamfetamin facilitují uvolňování dopaminu) (Dušek & Roth, 2006, Pahwa & Lyons, 2007).

### 10.5.4 Klinické využití

Velké klinické studie (např. DATATOP - Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism) prokázaly, že léčba selegilinem (jeli zahájena a započata ihned po vzniku podezření na PCH) skutečně oddaluje potřebu zahájení léčby L-DOPA (přibližně o 9 měsíců) a snižuje pak nutnou dávku levodopy (Kaňovský a kol., 2006, Pahwa & Lyons, 2007, Roth a kol., 1999).

Klinická zkušenost také ukázala, že selegilin má při samostatném podávání vlastní mírný účinek na příznaky PCH lehčího stupně. V kombinaci s levodopou prodlužuje účinek jednotlivých dávek, umožňuje snížit celkovou dávku levodopy a zmírňuje pozdní fluktuace hybnosti. Redukce trvání off-periody byla prokázána např. u orálně disperzibilní lékové formy selegilinu-zydis, je-li použita jako adjuvans k léčbě levodopou a derivátu rasagilinu, který oproti selegilinu není metabolizován na amfetamin a postrádá tak sympatomimetické účinky. (Horstink a kol., 2006, <http://www.zdravcentra.cz>, Roth a kol., 1999).

Do nedávna byl selegilin zřejmě nejčastěji používaným preparátem při zahájení medikamentózní léčby PCH. 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. Výsledky této práce jsou v současnosti zpochybňovány nejen proto, že se tolik liší od

dosavadních zkušeností, ale i s ohledem na možné zkreslení nevhodným výběrem nemocných a některými nejasnostmi statistického zpracování. Proto se v současnosti doporučuje léčba maximální dávkou 5 mg/den, která by toto riziko měla, když ne eliminovat, tak alespoň minimalizovat. Při vyšších dávkách než 10mg/den se může zvýraznit antidepressivní účinek selegilinu, kterého někdy využívají psychiatři, zároveň však nebezpečí nejrůznějších komplikací) (Kaňovský a kol., 2006, Roth a kol., 1999).

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 (Kaňovský a kol., 2006)

Podobným problémem je možná kombinace se selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, 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. Není na rozdíl od selegilinu metabolizován na amfetamin a nemá tak sympatomimetické účinky, vykazuje asi 10x větší účinnost, přináší větší symptomatický benefit a je velice dobře tolerován jak v časně tak v pozdní fázi onemocnění. (Kaňovský a kol., 2006, Pahwa & Lyons, 2007, <http://www.zdravcentra.cz>).

Selegilin se podává v časných fázích rozvoje PCH s lehkým hybným postižením u osob mladších 60 let věku. I zde je však význam jeho užití sporný a není zcela opodstatněn podle zásad medicíny založené na důkazech (Dušek & Roth, 2006).

### **9.5.5 Nežádoucí účinky**

Perorální forma selegilinu je obecně velice dobře tolerována. Potenciální nežádoucí účinky zahrnují: nauzeu, závratě, zmatenost, anxieta, suchost v ústech a halucinace. Při nesprávném načasování dávkování (po odpoledni), hrozí riziko nespavosti (díky metabolitům amfetaminu). Jeli selegilin užíván současně s levodopou může se objevit ortostatická hypotenze, popř. může dojít k vyvolání nebo zhoršení dyskineze. Dopaminergní vedlejší účinky včetně dyskineze lze obvykle dobře zvládnout snížením dávky levodopy (Horstink a kol, 2006, Pahwa & Lyons, 2007).

## 10.6 Inhibitory katechol-O-methyltransferázy

### 10.6.1 Historie

Rok 1957 přinesl zjištění, že v inaktivaci dihydroxyfenylalaninu (DOPA) a dopaminu by mohl hrát poměrně důležitou roli enzym katechol-O-methyltransferáza (COMT). Do roku 1964 již byly všechny klíčové enzymy metabolismu těchto látek identifikovány a tyto metabolické cesty popsány. Jako enzymy zodpovídající za transformaci DOPA na dopamin a 3-O-methyldopa (3-OMD), byly označeny AAAD (aromatic amino acid decarboxylase) a COMT. Ve stejném roce (1964) bylo dále navrženo, že látky blokuující COMT by mohly umocňovat účinky DOPA (Pahwa & Lyons, 2007).

Během 60. a 70. let minulého století byla identifikována a studována celé řada inhibitorů COMT. Prvním takovým inhibitorem, který ovšem nebyl pro značné nevýhody (krátkodobý, nedostatečně specifický účinek, toxicita na úrovni methemoglobinémie a renálních funkcí) klinicky využit, se stal pyrogallol (1,2,3-trihydroxybenzen). Seznam dalších inhibitorů tohoto enzymu, které byly studovány jako potenciální terapeutika a od jejichž klinického využití bylo opuštěno, je poměrně dlouhý. Část onoho seznamu zahrnuje např. katechol sám o sobě, adnamin, noradnamin, různé flavonoidy, tropolon a jeho deriváty, 8-hydroxyquinoliny, S-adenosylhomocystein atd. (Pahwa & Lyons, 2007).

Několik z těchto raných inhibitorů COMT podstoupilo pilotní testování na lidech. N-butyl gallan (derivát kyseliny gallové) byl podán asi 10 pacientům a ukázal se u nich jako látka schopná mírnit určité symptomy PCH. Terapie touto látkou umožnila snížit dávky levodopy v průměru o 29% a navíc se tato substance ukázala jako potenciální léčivo zmírňující nauzeu a vomitus. Počáteční stádium testování navíc neukazovalo ani na žádné signifikantní nežádoucí účinky. Od dalšího testování však bylo nakonec kvůli zjištěné toxicitě odstoupeno (Pahwa & Lyons, 2007).

Během 80. let minulého století byla těmto látkám věnována poměrně malá pozornost, avšak od 90. let byl zájem o potenciální klinickou využitelnost celé této skupiny opět obnoven. Tato opětovná vlna zájmu o tyto látky byla vyvolána zejména zájmem o vývoj druhé generace inhibitorů COMT. Látky tohoto typu by měly vykazovat jednak daleko silnější a selektivnější účinek a oproti svým předchůdcům by měly být i méně toxické. Klinické a laboratorní testy se nakonec zaměřily zejména na



několik derivátů nitrokatecholu (např. nitekapon, entakapon a tolkapon) (Pahwa & Lyons, 2007).

### **10.6.2 Mechanismus účinku**

Inhibitory COMT (ICOMT) brzdí jednu z cest odbourávání L-dopa a brání vzniku 3-OMD, tedy látky, která vzniká při odbourávání L-dopa za přítomnosti inhibitoru dekarboxylázy, a která snad má škodlivé účinky. Blokáda COMT může u PCH zajistit zvýšení hladiny levodopy v krvi a mozku a tím i zvýšené množství dopaminu v mozku. Lékem první volby je entakapon (<http://www.zdravcentra.cz>, Roth a kol., 1999).

### **10.6.3 Farmakokinetika**

Entakapon se velice dobře absorbuje ze střevní mukózy a není ani nikterak výrazně ovlivněn účinkem prvního průchodu játry. Vazba na bílkoviny z 98% je poměrně značná. Metabolismus probíhá zejména přes glukuronidizaci. Entakapon nemá schopnost přestupovat hematoencefalitickou bariérou, a tak jeho mechanismus účinku a klinický efekt souvisí s blokádu COMT na periférii, přestože testy u potkanů prokázaly určitou inhibici COMT také ve striatu. Míra inhibice klíčového enzymu touto látkou je u lidí dávkově závislá. Studie se 100mg entakaponu podávaného spolu s levodopou/4-6x/den ukázala ve srovnání s placebem snížení aktivity enzymu o 25%, navýšení dávky na 200mg poté vedlo ke snížení jeho aktivity o 33%, maximální dávka, která byla podávána, byla 800mg a znamenala snížení aktivity enzymu o 82% (Pahwa & Lyons, 2007).

### **10.6.4 Klinické využití**

Entakapon je v současné době jediným běžně používaným periferním inhibitorem katechol-o-methyl transferázy a lze jej označit za lék první volby. Na základě jejich mechanismu účinku by měly být ICOMT podávány vždy s levodopou. Inhibitory COMT se tedy uplatňují jako přídatek k terapii L-DOPA, užívají se většinou s každou dávkou. Zvyšují její plazmatický poločas, dostupnost pro mozek, a tím prodlužují dobu

účinku. U fluktuujících pacientů navíc nasazení těchto látek umožní snížení celkové denní dávky L-DOPA (Dušek & Roth, 2006, Horstink a kol., 2006, <http://www.zdravcentra.cz>).

Pilotní výsledky ukazují, že snížení celkové dávky L-DOPA (bývá až 30–40 %) a menší kolísání jejích hladin při použití COMT inhibitoru vede k oddálení nástupu pozdních hybných komplikací. Entakapon snižuje celkovou denní dobu v „off“ stavu při současném užívání s L-dopa, srovnatelně s inhibitory MAO-B. Potvrzení tohoto předpokladu ve velkých studiích bude současně pádným důvodem k zahájení léčby inhibitory COMT zároveň s podáváním L-DOPA v počátku terapie. Na výsledky těchto studií je však zatím nutno počkat (Dušek & Roth, 2006, Horstink a kol., 2006, Kaňovský a kol., 2006).

V České republice byl registrován nový preparát, který kombinuje L-DOPA, inhibitor dopa-dekarboxylázy a inhibitor COMT pod názvem Stalevo®. Preparát je indikován a hrazen při podávání u pacientů s již počínajícími fluktuacemi klinického stavu. Jeho výhodou je, že ho lze nasazovat i u pacientů starších a s kognitivním deficitem. V současné době probíhá klinická studie, jejímž cílem je ověřit efektivitu a bezpečnost podávání preparátu Stalevo® u pacientů ve stabilizovaném stavu bez fluktuací, kteří jsou léčeni L-DOPA. Je možné, že v budoucnu budeme podávat inhibitor COMT spolu s inhibitorem dekarboxylázy a s L-DOPA hned v úvodu terapie PCH - dvojité slepé studie u de novo pacientů s PCH již probíhají. Pro pacienta je užívání L-DOPA v této formě velmi komfortní, protože odpadá nutnost několikrát denně polykat 2 tablety, protože účinné látky jsou soustředěny do tablety jediné (Kaňovský a kol., 2006, <http://www.zdravcentra.cz>).

Inhibitory COMT by měly být použity u pacientů léčených L-DOPA s počínajícím wearing-off. U pacientů léčených kombinací L-DOPA a agonisty dopaminu s nedostatečným symptomatickým efektem a u pacientů s kognitivní dysfunkcí s nedostatečným efektem L-DOPA. V rámci komplexních změn terapie při pozdních hybných komplikacích různého typu (Dušek & Roth, 2006).

### 10.6.5 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky ICOMT mají mírný a velice dobře zvládnutelný charakter. Mohou mít charakter zvýšené dopaminergní aktivity jako např: dyskineze, nuazea, závratě. Podle dvojité zaslepené studie SEESAW (The Safety and Efficacy of Entacapone Study Assessing Wearing-Off, kde byl lék podáván více jak 6 měsíců u 205 fluktuujících pacientů léčených levodopou), která hodnotila entakapon z hlediska jeho bezpečnosti a účinnosti, byl např. nežádoucí účinek dyskineze daleko častější (53%) ve skupině užívající entakapon nežli ve skupině užívající placebo (32%) (Horstink a kol., 2006, (Pahwa & Lyons, 2007).

ICOMT však mohou být zdrojem i daleko závažnějších (znamenalý stažení přípravku z trhu) nežádoucích účinků. Tolkapon další z ICOMT, byl na čas stažen ve většině zemí EU z trhu pro možnou hepatotoxicitu (způsobil fulminantní jaterní nekrózu). Nyní ho lze použít jako lék druhé volby (rezervní preparát, který by měl být indikován pouze při intoleranci či selhání entakaponu). Ovšem v průběhu léčby je třeba velmi pečlivě (1× týdně) monitorovat jaterní testy v séru. (Dušek & Roth, 2006, Kaňovský a kol., 2006, <http://www.zdravcentra.cz>)

Pacienty je třeba také před začátkem léčby inhibitory COMT upozornit na oranžové zbarvení moči, které tato skupina léčiv způsobuje (jedná se o benigní nežádoucí účinek). (Dušek & Roth, 2006, <http://www.zdravcentra.cz>)

# 11. Strategie farmakologické léčby

## 11.1 Obecné zásady a faktory ovlivňující volbu terapie

PCH nelze vyléčit, je však možno dlouhodobě a účinně potlačovat její příznaky. Léčebné postupy by měly oddalovat pozdní komplikace léčby PCH. Cílem všech léčebných postupů je dosáhnout co nejlepšího funkčního výsledku, jímž je kvalita života pacienta. Léčbou není jen farmakoterapie (seznam hlavních u nás registrovaných léčivých přípravků viz. tab. 1) a event. neurochirurgický zákrok, ale i fyzioterapie, psychosociální podpora atd. (Růžička, 2004).

Před nasazením terapie je nutno zvážit především následující faktory: věk pacienta, stav kognitivních funkcí, pracovní a sociální okolnosti a konečně ekonomické okolnosti (viz. obr. č. 2) (Růžička, 2004).

### **Věk pacienta**

U mladších a středně starých nemocných (do cca 65–70 let věku) se léčba orientuje na perspektivu relativně dlouhého dalšího života s PCH. Pokus o monoterapii agonisty dopaminu či o časnou kombinaci agonistů s levodopou je plně na místě. U starých nemocných (nad 65–70 let věku) je vyšší riziko vzniku psychických komplikací a dalších nežádoucích polékových účinků. Monoterapie L-dopou u nich bývá nevhodnější volbou (Růžička, 2004).

### **Stav kognitivních funkcí**

U nemocných se známkami kognitivní poruchy (deficit paměti, těžší stupeň exekutivní dysfunkce ap.) je bez ohledu na věk nutno pro nebezpečí vzniku psychotických projevů vyloučit podávání rizikových léků jako jsou anticholinergika, selegilin, agonisté dopaminu. Zpravidla se u nich volí monoterapie L-dopou (Růžička, 2004).

### **Pracovní a sociální okolnosti**

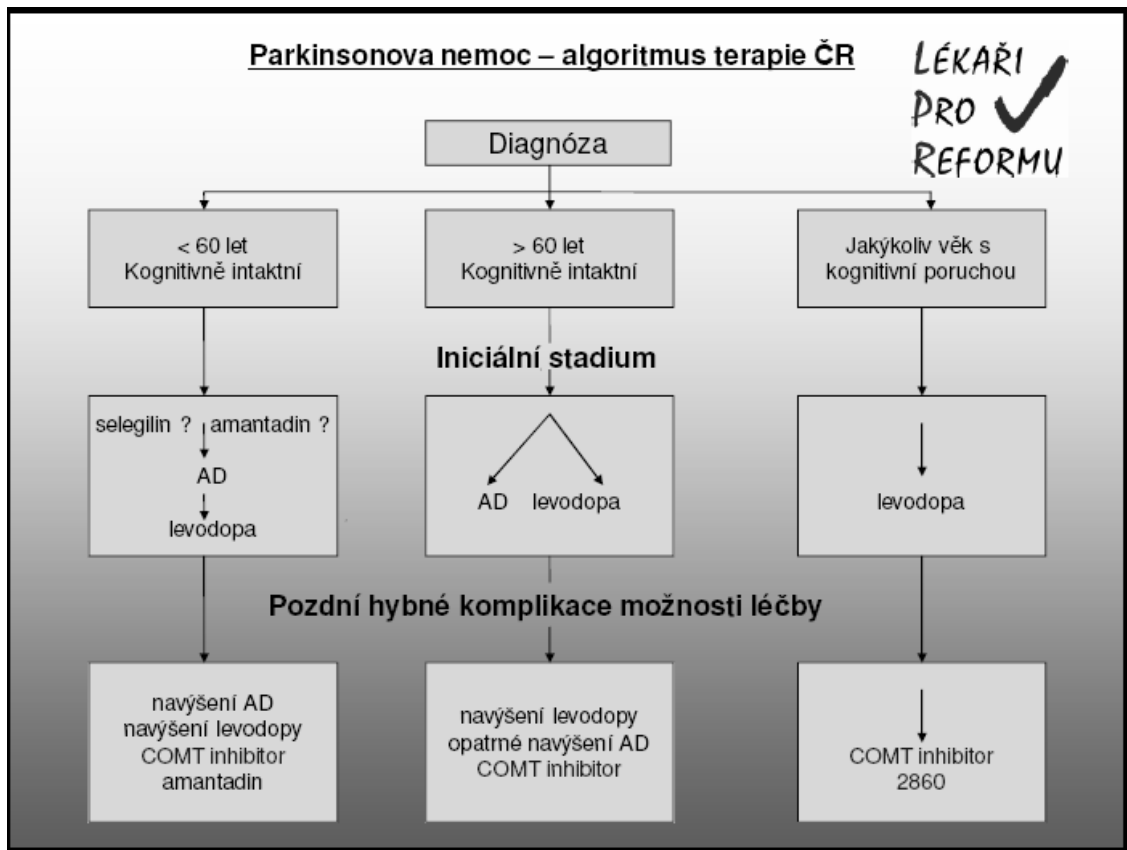
Pracovně aktivní osoby obvykle vyžadují výrazný a rychlý symptomatický efekt léčby, díky níž by si mohli zachovat své pracovní a sociální postavení. Brzké nasazení L-dopa může přinést žádaný efekt i za cenu rizika dřívějšího vzniku pozdních hybných komplikací (Růžička, 2004).

## Ekonomické okolnosti

Ačkoli léčba agonisty dopaminu je nákladnější než klasické postupy, jejich účinek bývá pro správně vybrané nemocné prokazatelně výhodnější. Dlouhodobý efekt a hospodárnost léčby agonisty dopaminu vyplývají z oddálení pozdních komplikací léčby PCH (zvýšení kvality života, prodloužení průčeschnosti a soběstačnosti nemocných) (Růžička, 2004).

Tab.1 Seznam hlavních u nás registrovaných léčivých přípravků

<b>účinná látka</b>	<b>chráněný název</b>	<b>alternativa</b>
amantadin	<i>Viregyt K</i>	<i>PK-Merz</i> <i>PK-Merz infusion</i>
biperiden	<i>Akineton</i>	
procyklidin	<i>Kemadrin</i>	
levodopa + karbidopa	<i>Duodopa</i>	<i>Nakom</i> <i>Nakom mite</i> <i>Isicom</i> <i>Lecardop SR</i> <i>Sinemet CR</i>
levodopa + benserazid	<i>Madopar</i>	<i>Madopar 62,5</i>
ropinirol	<i>Adartel</i>	<i>Requip</i> <i>Requip-modutab</i>
pramipexol	<i>Mirapexin</i>	<i>Oprymea</i>
retigotin	<i>Neupro</i>	
pergolid	<i>Permax</i>	
selegilin	<i>Apo-seleg</i>	<i>Cognitiv</i> <i>Jumex</i> <i>Selegilin-ratiopharm</i>
rasagilin	<i>Azilect</i>	
entakapon	<i>Comtan</i>	
tolkapon	<i>Tasmar</i>	
levodopa + karbidopa + entakapon	<i>Stalevo</i>	



Obr. 2. Algoritmus léčby PCH (<http://www.lekariproreformu.cz>)

## 11.2 Strategie léčby v časně fázi onemocnění

Je vůbec otázkou, co lze nazvat počátečním stadiem PCH. 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 (klidový třes, rigidita, bradykineze-akineze, postižení posturálních reflexů), výsledků pomocných vyšetření (laboratorních, zobrazovacích, neurofyzilogických, genetických) a výsledků farmakologických testů (L-dopa test a apomorfínový test) souzeno, že v daném případě je parkinsonský syndrom způsoben počínající PCH (Kaňovský a kol., 2006a, Bareš, 2001).

Další otázkou je, co a jak v této fázi léčit. Obvykle se v tomto stadiu u pacienta setkáváme s nevýraznými příznaky charakteru drobné hypokinezy, lehce zvýšeného plastického tonu, hypomimie, a v některých případech i s vyvinutým třesem (třes je počátečním příznakem PCH pouze v 20–30 % případů). Léčbu zahájíme v okamžiku, kdy příznaky PCH pacienta omezují, obtěžují (Kaňovský a kol., 2006a, Růžička, 2004).

Volba iniciálního preparátu se odvíjí především od věku a kognitivního stavu nemocného a dále od tíže postižení (Růžička, 2004).

**Nemocný do 65-70 let věku** (bez kognitivního deficitu, s příznaky pravděpodobné PCH, s jasně vyjádřeným funkčním omezením):

V současnosti jsou symptomatickým lékem první volby agonisté dopaminu či L-DOPA. Agonisté dopaminu se podávají v postupně stoupající dávce podle doporučení k příslušnému preparátu, obvykle z výrobcem dodaných startovních balení. Pro zmírnění periferních vedlejších účinků lze použít domperidon (Motilium® 10 mg) v dávce 3×2 tbl. alespoň po dobu titrace (obvykle se pohybuje mezi 4-8 týdny) dávky agonisty. Je nutné stoupat až do skutečně účinné dávky (např. ropinirol – ReQuip® 15 mg/24 h rozděleně ve 3 denních dávkách) (Dušek & Roth, 2006, <http://www.zdravcentra.cz>, Růžička, 2004).

V situaci, kdy je zapotřebí rychle zahájit účinnou léčbu ke zmírnění či odstranění příznaků (hrozící ztráta zaměstnání ap.), nasazujeme L-DOPA. V tomto a ve všech následujících případech volíme přípravky levodopy ve standardní lékové formě. Lékové formy se zpomaleným uvolňováním byly zavedeny k tlumení pozdních motorických komplikací PCH a nejsou tedy lékem volby v časném stádiu. Zvláště na počátku léčby nízkými dávkami L-DOPA je nutno volit preparát s vyšším obsahem inhibitorů (např.

Isicom® 100/25 mg, čímž zabráníme nežádoucím účinkům levodopy). L-DOPA nasazujeme od dávky 50 mg jedenkrát denně a stoupáme v cca tří denních intervalech o 50 mg podle potřeby až do minimální plně účinné dávky, jež bývá v počátečních stadiích onemocnění 300–600 mg L-DOPA/24 h. Případné periferní vedlejší účinky lze opět omezit pomocí domperidonu – viz výše (Růžička, 2004, Růžička, 2009).

Situaci nedostatečné kompenzace léčbou či postupné zhoršování stavu např. dochází ke zhoršování hybnosti u tohoto typu pacienta lze řešit různými způsoby. Pokud má nemocný nasazené agonisty dopaminu v monoterapii, pokusíme se stav upravit zvýšením dávek podle snášenlivosti léčby. Jestliže pacient netoleruje zvyšování agonisty dopaminu pro periferní vedlejší účinky nebo se během jinak úspěšné léčby objevila nadměrná denní spavost, je na místě změna agonisty – v první řadě jiným non-ergotovým preparátem, při neúspěchu pak ergotovým preparátem (Růžička, 2004, Růžička, 2009).

Jestliže je léčba zahájena levodopou, lze jí podle výše uvedených zásad dále zvyšovat nebo doplnit agonistou dopaminu (Růžička, 2009).

Pokud byla léčba zahájena inhibitorem MAO-B nebo amantadinem (v monoterapii lze tyto léky využít u lehkého klinického postižení u pacienta bez významné komorbidity) a porucha hybnosti se zhoršuje, je dobré rozhodnout o přidání agonisty dopaminu nebo levodopy (opět podle výše uvedených zásad) (Dušek & Roth, 2006, Růžička, 2009).

Anticholinergika (Akineton®, Apo-Benzotropin®, Kemadrin®) byla dlouho jedinými účinnými symptomatickými léky PCH. Dnes se považují za obsoletní z důvodu řady nežádoucích účinků a rizik, zvláště u starých a polymorbidních nemocných. Jedinou zbývající indikací anticholinergik je úporný obtěžující klidový třes, který se nedaří potlačit přímou dopaminergní terapií (L-DOPA, agonisty dopaminu) či amantadinem. Anticholinergní preparáty nesmějí být podávány nemocnému nad 65 let věku, či nemocnému s kognitivním deficitem. Je nutno je nasazovat postupně a vysazovat velmi pozvolna pro nebezpečí vzniku akinetické krize při náhlém snížení dávky či vysazení léku. Pacienta je nutno také pravidelně sledovat a v případě výskytu nežádoucích účinků léky vysadit (Růžička, 2004, Růžička, 2009).



**Nemocný starší 65–70 let** (*\*a/nebo s kognitivním deficitem*)

L-DOPA (standardní preparát např: Isicom® 100 mg, Nakom mite®, Nakom®, Madopar® 250 mg) nasazujeme obvykle ve 3–4 denních dávkách, a to od dávky 50 mg jedenkrát denně a stoupáme v třídenních intervalech o 50 mg podle potřeby až do výše uvedené celkové dávky 750–1000 mg/24 h. Periferní nežádoucí účinky lze omezit volbou vhodného preparátu L-DOPA a přídatkem domperidonu (viz. výše). Plně účinná dávka L-DOPA bývá 750 až 1000 mg/24 h. Pokud se nedosáhne zlepšení příznaků PN po jednom měsíci léčby, je vhodné přezkoumat oprávněnost diagnózy PCH (Růžička, 2004, Růžička, 2009).

Situaci při řešení nedostatečné kompenzace léčbou či postupné zhoršování stavu v tomto případě komplikuje fakt, že jakákoli polypragmatie je u těchto pacientů značně riskantní. Nezbyvá než individuálně modifikovat množství a velikost dávek L-DOPA. Jediná bezpečná kombinace L-DOPA je s entakaponem (Comtan®), jež je však indikována až u pozdních hybných komplikací (Růžička, 2004,).

### 11.3 Strategie léčby v pozdní fázi onemocnění

Prvních 3–5 let léčby pacient prožívá tzv. honey moon (líbánky) s L-DOPA, resp. s agonisty dopaminových receptorů. Postupně s progresí choroby je však nutné dávkování léků stále zvyšovat (Rektor, 2004).

PCH je, na rozdíl od řady dalších neurodegenerativních onemocnění, charakterizována nejen progresí per se, ale i progresí ovlivněnou léčbou. Terapie, která nejvíce modifikuje průběh a klinický charakter PCH, je terapie dopaminergní. Nejen že působí přímo na dopaminové receptory ve striatu, ale zpětnovazebně ovlivňuje i nigrální neurony, kde je dopamin syntetizován (Kaňovský a kol., 2006b)

Postupně vznikají hybné a psychické komplikace, které jsou po 5 letech přítomny u více než 50 % pacientů léčených L-DOPA, avšak mohou se objevit již i po několika měsících. Dopaminergní terapie ztrácí svou efektivitu. Zužuje se terapeutické okno, tedy dávka, při které je lék účinný a není ještě příčinou závažných nežádoucích účinků (Rektor, 2004).

Pokročilá PCH, jak ji známe dnes, je tedy kombinací progresu vlastního onemocnění s nežádoucími účinky léků (Rektor, 2004).

Komplexní terapie pokročilého stadia PCH je komplikovaná záležitost, která vyžaduje velmi dobrou spolupráci pacienta a trvalý monitoring jeho motorického i mentálního stavu. Důvodem je to, že v tomto stadiu se PCH manifestuje nejenom motorickou symptomatologií, ale také příznaky psychiatrickými (halucinace, bludy), behaviorálními, vegetativními a v neposlední řadě demencí (Kaňovský a kol., 2006b).

Při léčbě pacienta s pokročilou PCH musíme při každé kontrole pečlivě odebírat anamnézu a aktivně se ptát na potíže. Nestačí zajímat se jen o hybnost, protože např. zácpa, hypersalivace, ortostatická hypotenze, poruchy paměti, řeči, spánku ap. mohou výrazně ovlivnit kvalitu života. Platí, že léčba PCH nesmí být schematická, ale zcela individuální, přizpůsobená potřebám jednotlivého pacienta. Pro jemné vyladění optima užíváme výraz „titrování léčby“. Důležité je sledovat dynamiku jednotlivých příznaků v průběhu dne a jejich vztah k jednotlivým dávkám léků. K tomu nám slouží Deník nemocného (Rektor, 2004).

Terapeuticky v pozdním stadiu nemoci přistupují k základní léčbě (agonisté dopaminových receptorů, L-DOPA-standard) tyto možnosti (viz. tab. 2)

Preparáty L-DOPA s prodlouženým účinkem (s prodlouženým uvolňováním, slow-release) – u nás jsou k dispozici Madopar HBS® a Sinemet CR®. Nevýhodou je jejich nižší biologická dostupnost a kolísání plazmatických hladin, a tudíž nutná vyšší celková denní dávka (až o třetinu) a pomalejší nástup účinku. To řešíme kombinací se standardní formou či s jiným preparátem. Naopak rychlý účinek přináší „disperzibilní“ forma L-DOPA (u nás Madopar 62,5®), která nástup účinku zkracuje (efekt po 15–20 min.) a lze jí užít k řešení akutních hypodopaminergních stavů (Rektor, 2004).

Agonisté dopaminových receptorů jsou lékem volby v časné fázi PN. Jejich účinek je sice menší než u L-DOPA, avšak dlouhodobé studie ukázaly signifikantně nižší výskyt pozdních hybných komplikací proti terapii L-DOPA. Vznik hybných komplikací, zejména dyskinezií, je oddálen a komplikace jsou zřejmě mírnější. V pokročilých stádiích kombinujeme agonisty dopaminových receptorů s dalšími léky, které nám umožňují jemně titrovat optimální terapii. Psychické komplikace jejich použití limitují. Asi nejpříznivější profil nežádoucích účinků má ze všech agonistů dopaminu Ropinirol (ReQuip®). Jde patrně o nejmodernější, široce užívaný perorálním preparátem z této skupiny (Rektor, 2004).

Apomorfín (Apo-Go®) je patrně nejstarší klinicky užívaný preparát z této skupiny, jedná se o velmi potentního a přímého agonistu receptorů D1 a D2. Jeho nevýhodou je nutnost parenterálního podání (velmi rychle je totiž metabolizován v trávicím systému) a velmi krátký biologický poločas, udávaný mezi 50 a 70 minutami. Lze jej použít ve formě kontinuálních subkutánních infúzí nebo ve formě jednorázových, tzv. „rescue“ injekcí u pacientů s častými, nepředvídatelnými a invalidizujícími „off“ zvraty. Vzhledem k výše uvedenému je jeho použití omezeno na nejzávažnější stavy pokročilé PCH (Rektor, 2004).

Inhibitory katechol-O-metyltransferázy je třeba podávat pouze v kombinaci s L-DOPA, neboť samostatné podávání nemá význam. V minulých letech byly do klinické praxe zaváděny dva preparáty:

Tolkapon (Tasmar®) má mít kromě periferního efektu i efekt centrální. Preparát byl vysoce účinný, nicméně zřejmě nedokonalý design tzv. safety fází klinického zkoušení způsobil, že po uvedení do praxe s ním byly spojeny čtyři případy úmrtí na fulminantní jaterní nekrózu. V celé Evropě byl preparát stažen z trhu, v současné době je podáván za speciálních podmínek (kritéria, časté kontroly ap.) ve Spojených státech a některých státech Jižní Ameriky (Rektor, 2004).

Entakapon (Comtan®) působí jako inhibitor COMT pouze periferně, nicméně jeho účinnost je vysoká. Redukce dávky L-DOPA při podávání entacaponu bývá až 30–40%. Nežádoucí účinky jsou minimální, častěji je popisováno jen oranžové zbarvení moči. Na trh je postupně uváděn nový preparát, který kombinuje L-DOPA, dopa-dekarboxylázu a inhibitor COMT pod názvem Stalevo® (Rektor, 2004).

Amantadin (PK-Merz®) podáváme v infúzní formě za hospitalizace v pozdním stadiu nemoci k léčbě fluktuací, dyskinezií a snížené odpovědávosti na L-DOPA (umožní výrazné snížení L-DOPA: „drug holiday“). Psychické komplikace jsou relativní kontraindikací této léčby. Účinek trvá několik týdnů až měsíců. Perorálně lze zkusit k tlumení dyskinezií.

Tab. 2 Obvyklá terapie pokročilé PCH (Rektor, 2004).

<b>Léky působící na dopaminergní systém</b>	
• prekursor dopaminu: L-DOPA, včetně forem s prodlouženým účinkem	ANO
• agonisté dopaminových receptorů, včetně s.c. apomorfinu	ANO
• léky inhibující odbourávání dopaminu:	
– inhibitory monoaminoxidázy B (MAO-B)	obvykle NE
– inhibitory karboxyl-O-metyltransferázy (COMT)	ANO
<b>Léky působící na cholinergní systém</b>	
• anticholinergika	NE
<b>Léky působící na excitační aminokyseliny</b>	
• amantadin, zejména infúze	ANO
<b>Chirurgická terapie – stimulační</b>	
<b>Komplementární postupy</b>	
• rehabilitace	ANO
• adjuvantní terapie (léčba poruch vegetativního systému a poruch spánku, léčba senzitivních příznaků, psychiatrických symptomů a syndromů atd.)	ANO

### 11.3.1 Motorické komplikace Parkinsonovy nemoci a jejich léčba

Vznikají obvykle po 5 a více letech od zahájení terapie levodopou, avšak mohou se objevit i po několika měsících. Dělíme je na fluktuace a dyskinezy. Etiologie pozdních komplikací není přesně známa. Pravděpodobně se jedná o kombinaci různých faktorů: krátký poločas L-dopa, ztráta schopnosti syntézy a skladování dostatečného množství dopaminu v pozdní fázi onemocnění, zpožděné vyprazdňování žaludku, zhoršená absorpce, kompetice s aminokyselinami v potravě, receptorové změny vzniklé v důsledku pulzní terapie exogenně dodávanou levodopou, sekundární změny v okruzích a na receptorech používajících další neurotransmitery, např. opiáty, excitační aminokyseliny (Rektorová, 2004).

Komplikace tohoto typu mohou být děleny do dvou základních kategorií a to konkrétně na: fluktuace a dyskineze (viz. výše).

Terapie pozdních komplikací (algoritmus léčby viz. tab. 3) je často velmi obtížná a jsou to často právě ony, které invalidizují pacienta. V současnosti asi neúčinnější léčbou pozdních hybných komplikací PCH je oboustranná chronická stimulace nucleus subthalamicus (Rektor a kol, 2004).

#### Doporučení pro symptomatickou léčbu motorických komplikací

##### FLUKTUACE

Při vzniku „wearing off“ (zkracování délky účinku jednotlivých dávek) a lehkých fluktuací lze modulovat vlastní terapii levodopou (tj. zvýšit frekvenci podávání standardní L-dopa, event. převést na monoterapii retardovanou formou nebo kombinovanou léčbu preparáty standardní, solubilní a retardované L-dopa). Doporučujeme však spíše včasnou kombinovanou terapii preparáty L-dopa + agonisté dopaminu nebo L-dopa+ inhibitor COMT. U některých (mladších) pacientů se zdá být efektivní také přidání anticholinergik (Rektorová, 2004, Horstink a kol., 2006).

Mezi další účinná opatření (u wearing off fenoménu) patří nízkobílkovinná dieta (v současnosti se doporučuje především snížit celkové množství jednorázově požitě stravy a posunout podání L-DOPA o 0,5–1 hodinu před jídlem, event. mezi jídly – tzn. nalačno) (Rektor a kol, 2004).

Při neúspěchu výše zmíněných postupů (per os farmakoterapie) lze u wearing off doporučit podávání levodopy v jiné lékové formě. Touto může být např. přípravek Duodopa® (viz. výše), který je podáván jako intestinální gel pomocí perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG) (Horstink a kol., 2006).

U těžkých stavů „off“ pomáhá rychle působící agonista dopaminu apomorfín podaný subkutánně, buď jako injekce akutně, anebo chronicky pomocí apomorfinové pumpy (Rektor a kol, 2004).

Z nefarmakologických opatření lze použít například metodu hluboké mozkové stimulace (DBS) subtalamického jádra, která je v současnosti již rutinním funkčním neurochirurgickým výkonem, který je indikován především k terapii pozdních hybných komplikací PCH, které neodpovídají na úpravy farmakoterapie (Horstink a kol., 2006, Baláž & Rektor, 2008)

## DYSKINEZE

Zatímco „peak-of-dose“ dyskineze jsou poměrně dobře ovlivnitelné léčbou, terapie bifázické dyskineze zůstává často oříškem i pro specializované neurology (Rektor a kol, 2004).

Mimovolní pohyby na vrcholu dávky reagují na rozdělení L-DOPA do většího množství nižších dávek během dne nebo na nasazení retardované (slow-release) formy. V současnosti nejvíce užívanou možností je přidávání agonisty dopaminu či COMT inhibitoru – v obou případech docílíme výrazného snížení celkového množství L-DOPA (Rektor a kol, 2004).

U bifázických dyskinezí retardovaná forma situaci většinou zhorší, proto jsme nuceni zvýšit jednotlivé dávky podávané klasické L-DOPA nebo zkusíme nasazovat agonisty dopaminu, inhibitory COMT, amantadin p.o. anebo provádíme „drug holidays“ (viz infúze amantadinu) (Rektor a kol, 2004).

Bolestivá dystonie může být léčena chemickou denervací botulotoxinem (Horstink a kol., 2006)

Tab.3. Algoritmus léčby hybných komplikací léčby Parkinsonovy nemoci – při vzniku motorických komplikací (fluktuace, dyskineze) (Rektorová, 2004).

**Při vzniku „wearing off“ (zkracování délky účinku jednotlivých dávek)**

**a lehkých fluktuací lze:**

- modulovat vlastní terapii L-DOPA, tj. zvýšit frekvenci podávání standardní L-DOPA
- kombinovat lékové formy L-DOPA standardní, disperzibilní a s prodlouženým uvolňováním,
- doporučujeme však spíše včasnou kombinovanou terapii preparáty L-DOPA + agonisty dopaminu nebo L-DOPA + inhibitoru COMT.

**Při vzniku těžších fluktuací a/nebo dyskinezí:**

- kombinovaná p.o. terapie L-DOPA + agonista dopaminu a/nebo inhibitor COMT,
- amantadin (formou infúzní kúry, tzv. lékových prázdnin),
- apomorfín s.c. bolusově autoinjektorem nebo kontinuálně pumpou,
- chirurgická léčba – oboustranná chronická stimulace nucleus subthalamicus je v indikovaných případech nejúčinnější léčbou hybných symptomů a komplikací léčby PN.

## 12. Závěry

1. Díky všeobecnému stárnutí populace, ale také stále se zvyšujícím možnostem v terapii tohoto onemocnění dochází celosvětově k nárůstu klíčových epidemiologických parametrů.

2. Podstata vzniku onemocnění nebyla doposud uspokojivě objasněna. V patogenezi a etiologii onemocnění byl za skutečně klíčový podklad nemoci označen snížený obsah dopaminu v bazálních gangliích, zejména ve striatu. Nicméně ne všechny projevy onemocnění souvisí s touto „odchylkou“ – bylo dokázáno, že dochází ke změnám také na úrovni dalších klíčových mediátorů.

3. Nejzávažnější komplikací vlastní nemoci jsou kromě klasické triády hlavních příznaků (klidový třes, hypokinéza a rigidita) další příznaky, které postupně mění původní klinický obraz PCH. Jde především o motorické a non-motorické symptomy.

4. Farmakologický arzenál současné doby při léčbě PCH zahrnuje širokou paletu léčiv. Jde o preparáty s levodopou, inhibitory MAO-B, agonisty dopaminu, inhibitory COMT a několik dalších substancí působících prostřednictvím účinku na non-dopaminergní systémy. Jde o symptomatické prostředky, které při správném užívání umožňují významné zlepšení kvality života pacientů s touto nemocí.

5. Léčba PCH však zdaleka neznamena pouze užívání léků. Ve skutečnosti je nejúspěšnější takové léčení, ve kterém se kombinuje léčba farmakologická s postupy nefarmakologickými, jakými jsou např. režimová opatření, rehabilitace, cvičení a pohybová reedukace, popř. léčba neurochirurgická).

6. Symptomatickým lékem první volby (jak v časném tak pozdním stádiu nemoci) jsou agonisté dopaminu či L-DOPA. Před jejich nástupem měly další skupiny látek (amantadin, anticholinergika, IMAOB) v terapii PCH významnější postavení. Nicméně ani dnes nejsou tyto zcela bez využití a mají v terapii své místo.



7. Novější skupinu terapeutik pak představují ICOMT (zejména Entacapon). Jde primárně o léky volby užívané zásadně spolu s levodopou ke zvládnutí (oddálení) klinické manifestace pozdních hybných komplikací v pokročilém stádiu onemocnění. Kombinovaná léčba zachovává rychlý nástup účinku levodopy a prodlužuje její účinnost. V klinické praxi to znamená prodloužení "on-time". Dvojitě zaslepené studie, které by potvrdily možnost použití této látky také u de novo pacientů, ihned v úvodu jejich terapie PCH stále probíhají.

8. Rasagilin v kombinaci s levodopou vykázal v pozdním stádiu PCH symptomatickou účinnost srovnatelnou s ICOMT.

9. Jednou z nejnovějších lékových forem používaných ve farmakoterapii PCH, je preparát kombinující L-DOPA, inhibitor dopa-dekarboxylázy a inhibitor COMT. Užívání je pro pacienta velmi komfortní. Komfortnost vyplývá z odpadnutí nutnosti několikrát denně polykat 2 tablety, protože účinné látky jsou soustředěny do tablety jediné.

10. Nově se v léčbě pokročilé PCH jeví slibným intrajejunální podání L-DOPA ve formě gelu (Duodopa®). Přípravek vyžaduje zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG). Díky tomu, že obchází jaterní metabolismus, zajišťuje nastavení vyrovnanější hladiny L-DOPA. Indikací jsou zejména těžké pozdní motorické komplikace, pokud dostupné kombinace antiparkinsonik neposkytují uspokojivé výsledky.

11. Relativně nedávno byla uvedena na trh rychle rozpustná forma levodopy (Madopar 62,5®), kterou lze využít při akutním hypodopaminergním stavu (např. nahlý „off“ stav vzniklý v důsledku vynechání nebo nedostatečné účinnosti dopaminergní medikace).

12. Ve skupině agonistů dopaminu byly u nás v roce 2007 registrovány dvě nové lékové formy. Šlo o ropinirol tbl. s prodlouženým uvolňováním (Requip-Modutab®) a náplasti s rotigotinem (Neupro®). Výhodou první novinky je možnost podávání přípravku 1x denně oproti klasické lékové formě, jež byla užívána 3x za den. Druhá by měla zajistit kontinuálnější stimulaci dopaminergních receptorů a zároveň může být alternativou při gastrointestinální intoleranci, či nedostatečné absorpci perorálních forem dopa agonistů.

13. Neuroprotektivní (chorobu modifikující – který by zastavil nebo zpomalil progresi onemocnění) účinek nebyl doposud jednoznačně u žádné látky prokázán, avšak v podezření jsou v této souvislosti: amantadin, agonisté dopaminu, inhibitory monoaminoxidázy.

14. Vlastní mechanismus neuroprotektivního efektu (výše zmíněných látek), by mohl souviset např. s bloádou receptorů (NMDA rcp.) pro kyselinu glutamovou, se snížením obratu dopaminu, s inhibicí apoptózy, nebo antioxidačním efektem.

15. Včasná diagnóza nemoci ještě v předklinickém stadiu je asi největší nadějí do budoucna, která se může stát klíčem k efektivní ochraně nervových buněk u PCH.

16. Volba preparátu pro vlastní farmakoterapii se odvíjí především od věku, kognitivního stavu nemocného popř. od tíže postižení. Nutno je ovšem zohlednit také další faktory jako např. pracovní, sociální a ekonomické okolnosti.

17. Lékem první volby u pacientů v časném stádiu, mohou být v indikovaných případech preparáty obsahující levodopu ve standardní lékové formě, agonisty dopaminu (zejména non-ergotové preparáty), amantadin a inhibitory monoaminoxidázy typu B.

18. U pacientů v pozdním stádiu PCH se kromě DA, ICOMT a L-DOPA v klasické podobě uplatní také preparáty s modifikovanou liberací levodopy. Vývoj retardovaných forem L-DOPA směřoval primárně k potlačení pozdních hybných komplikací.

19. Parenterální léčba apomorfinem musí být bezpodmínečně doprovázena domperidonem (blokuje jeho ematogenní efekt) a měla by být rezervována pouze pro léčbu pacientů ve velmi pokročilém stadiu PCH. Zásadní (a nyní již i ověřenou) indikací léčby apomorfinem jsou těžké invalidizující dyskineze, které jsou navozeny progresí nemoci a léčbou levodopou. Je v zásadě užívána tam, kde byly možnosti ostatních medikamentózních druhů léčby vyčerpány.

20. Perorální forma amantadinu vykazuje schopnost redukce levodopou indukovaných dyskinetických komplikací. Lze ho tak využít jako adjuvantní lék u pacientů s pozdními komplikacemi. Antidyskinetický afekt amantadinu zřejmě souvisí s antagonismem na receptorech pro glutamat.

21. Podobně jako apomorfin lze podat amantadin také parenterálně. Kontinuální infuze této látky jsou podávány za hospitalizace v pozdním stadiu nemoci k léčbě fluktuací, dyskinezí a snížené odpovídavosti na L-DOPA (umožní výrazné snížení L-DOPA tzv. drug holiday).

22. Současná doporučení pro symptomatickou léčbu motorických komplikací se opírají zejména o včasnou kombinovanou terapii preparáty L-DOPA + agonisty dopaminu nebo L-DOPA + inhibitoru COMT. Další možností je modifikace vlastní terapie levodopou popř. neurochirurgický výkon DBS.

23. Zcela novými terapeutickým přístupem by se v budoucnu mohla stát genová terapie, využívající jako léčiv genů, jež jsou zapojeny do patogeneze onemocnění.

### 13. Seznam použité literatury

BALÁŽ, M.; REKTOR, I. Neuropsychologické a kognitivní vlivy hluboké mozkové stimulace subthalamického jádra u pacientů s Parkinsonovou nemocí. *Neurol. pro praxi*, 2008; 9(5): 305–307

BAREŠ, M. Pozdní Diagnostika a klinické příznaky Parkinsonovy nemoci. *Neurol. pro praxi*, 2001; 1: 22–24

BAREŠ, M. Pozdní hybné komplikace Parkinsonovy nemoci – wearing-off a další motorické fluktuace. *Neurol. pro praxi*, 2008; 9(2): 96–99

DJALDETTI R.; MELAMED E. New drugs in the future treatment of Parkinson's disease. *J Neurol* 2002; II/30–II/35

*Dr. James Parkinson – Information Sheet* [online]. Poslední revize 24.3.2010 [cit. 2009-07-20]. Dostupné z: <[http://www.parkinsons.org.uk/PDF/FS75\\_DrJamesParkinson\\_0308.pdf](http://www.parkinsons.org.uk/PDF/FS75_DrJamesParkinson_0308.pdf) >

*Drug Induced Parkinsonism – Information Sheet* [online]. Poslední revize 24.3.2010 [cit. 2009-10-20]. Dostupné z: <[http://www.parkinsons.org.uk/PDF/FS38\\_druginducedparkinsonism.pdf](http://www.parkinsons.org.uk/PDF/FS38_druginducedparkinsonism.pdf) >

DUŠEK, P.; ROTH, J. Současná strategie léčby Parkinsonovy nemoci. *Remedia*, 2006; 4: 382-387

FACTOR, S.A.; WEINER, W.J. *Parkinson's Disease – Diagnosis and Clinical management*. 2nd edition. New York, NY 10016: Demons Medical Publishing, 2008, 819 stran. ISBN-13:-978-1-933864-00-6

*Gene Therapy for Parkinson's – Information Sheet* [online]. Poslední revize 24.3.2010 [cit. 2009-11-20]. Dostupné z: <[http://www.parkinsons.org.uk/PDF/FS49\\_GenetherapyforParkinsons\\_0309.pdf](http://www.parkinsons.org.uk/PDF/FS49_GenetherapyforParkinsons_0309.pdf) >

*History of Parkinson's Disease* [online]. Poslední revize 24.3.2010 [cit. 2009-07-20].  
Dostupné z: < <http://www.viartis.net/parkinsons.disease/history.htm> >

HORSTINK M.; TOLOSA E.; BONUCELLI I. a kol. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006;13:1186–202.

HOU, J-G.G.; LAI, E.C. Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *International Journal of Gerontology* 2007; 1(2): 53–64

JANOUT, V.; BOUČEK, J. Epidemiologie a psychiatrie. *Psychiat. pro Praxi*; 2007; 1: 22–26

KAŇOVSKÝ, P.; NESTRAŠIL, I.; NEVRLÝ, M.; RESSNER, P. Farmakoterapie pokročilé Parkinsonovy nemoci. *Neurol. pro praxi*, 2006; 2: 108–110

KAŇOVSKÝ, P.; NESTRAŠIL, I.; NEVRLÝ, M.; RESSNER, P. Léčba počátečního stádia Parkinsonovy nemoci. *Neurol. pro praxi*, 2006; 1: 32–35

KATZUNG, B.G. *Základní a klinická farmakologie*. Praha: Nakladatelství a vydavatelství H&H, 1994, s.404. ISBN 80-85787-35-0

KOLLÁROVÁ, K.; RESSNER, P.; KAŇOVSKÝ, P. Genetika Parkinsonovej Choroby. *Neurol. pro praxi*, 2007; (8)6: 357–359

OREL, M.; FACOVÁ, V. a kolektiv. *Člověk a jeho mozek*. 1. vydání. Praha: Grada Publishing a.s, 2009. 256 stran. ISBN 978-80-247-2617-5

PAHWA, R.; LYONS, K.E. *Handbook of Parkinson's Disease*. 4th edition. New York: Informa Healthcare USA, Inc, 2007, 500 stran. ISBN 10:-0-8493-7621-1

*Prevalence of Parkinson's Disease* [online]. Poslední revize 24.3.2010 [cit. 2009-08-20]. Dostupné z: < <http://www.viartis.net/parkinsons.disease/prevalence.htm>>

REKTOR, I. a kol. *Parkinsonova nemoc - doporučené postupy diagnostiky a léčby II. pozdní stádium*. Praha: Galén, 2004. stran 59. ISBN 80-7262-298-6

REKTOROVÁ, I. *Farmakoterapeutické postupy: Farmakoterapie Parkinsonovy nemoci* [online]. Poslední revize 24.3.2010 [cit. 2009-12-15]. Dostupné z: < <http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xbcr/zc/Farmakoterapie-6-2007-799-Farmakoterapie-Parkinsonovy-nemoci.pdf>>

REKTOROVÁ, I. Parkinsonova nemoc: Diagnostika a klinický obraz heterogenního onemocnění. *Čes Ger Rev*, 2004; 3: 24–33

ROTH, J.; SEKYROVÁ, M.; RŮŽIČKA, E. a kol. *Parkinsonova nemoc*. 2. rozšířené vydání. Praha: Maxdorf, 1999, 142 stran. ISBN 80–85800 –63 –2.

RŮŽIČKA, E. a kol. *Parkinsonova nemoc - doporučené postupy diagnostiky a léčby I. časná stádium*. Praha: Galén, 2004. stran 60. ISBN 80-7262-298-6

RŮŽIČKA, E. Doporučený postup při zahájení léčby Parkinsonovy nemoci. *Cesk Slov Neurol N*, 2009; 72/105 (5): 487-490

*Standart pro léčbu Parkinsonovy nemoci v zahraničí a současná praxe u nás-úvod do panelové diskuse* [online]. Poslední revize 24.3.2010 [cit. 2010-03-24]. Dostupné z: < [http://www.lekariprereformu.cz/gallery/1657/pdf\\_flasar\\_-\\_standard\\_parkinsonovy\\_nemoci.pdf](http://www.lekariprereformu.cz/gallery/1657/pdf_flasar_-_standard_parkinsonovy_nemoci.pdf)>