

Možnosti farmaceutické péče o pacienta s Parkinsonovou chorobou

Mira Hojdarová¹, Jana Vinšová¹, Petr Dušek²

¹Oddělení farmakovigilance, Pfizer spol. s r.o., Praha

²Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd Univerzita Karlova v Praze 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Článek si klade za cíl přehledně zpracovat informace o aspektech terapie a farmaceutické péče u pacientů s Parkinsonovou chorobou.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, terapie, pozdní komplikace, nežádoucí účinky.

Posibilities of the therapy and the pharmaceutical care of patients with Parkinson disease

The aim of the article is to provide an overview of possibilities of the therapy and the pharmaceutical care of patients with Parkinson disease.

Key words: Parkinson disease, therapy, late complications, adverse drug reactions.

Prakt. lékař. 2013; 9(1): 13–15

Úvod

Do péče o pacienty s Parkinsonovou nemocí (PN) vstupuje farmaceut jako odborník na úrovni lékárny nebo oddělení klinické farmacie. Cílem farmaceuta je zajistit, aby pacient užíval svou medikaci správně s maximální compliance a aby byl dostatečně informován o nežádoucích účincích (NÚ) a možných komplikacích léčby. Zároveň může pacientovi poradit s režimovými opatřeními a doporučit, kam se obrátit v případě potřeby další pomoci. Kontrolou preskripce může předejít chybnému dávkování, nevhodné kombinaci kontraindikovaných léčivých přípravků a dále zajistit, aby v případě zájmu pacienta o nákup volně prodejných léčivých přípravků nebo doplňků stravy byla pacientova volba racionální a vhodná.

Parkinsonova nemoc

Ve věku nad 60 let je PN postiženo více než 1 % populace. V ČR je zhruba 10–15 tisíc pacientů s tímto onemocněním. Jde o onemocnění neznámé etiologie, jehož hlavním patologickým znakem jsou neurodegenerativní změny v substantia nigra způsobující úbytek dopaminu v bazálních gangliích. Pacienti trpí motorickými a non-motorickými symptomy. Hlavními hybnými příznaky jsou třes (tremor), ztuhlost (rigidita), zpomalení (bradykineze) a omezení pohybu (akineze, hypokineze) a posturální poruchy. Mezi non-motorické příznaky patří mimo jiné únavnost, svalové a kloubní bolesti, zácpa, sfinkterové obtíže, úbytek váhy, úzkosti, deprese, poruchy spánku a psychotické komplikace.

Pacient s PN patří do péče neurologa. V Praze, Brně a Olomouci navíc existují specializovaná nadregionální centra, která zajišťují nejen

základní, ale také specializovanou diagnosticko-terapeutickou péči pacientům s PN.

Farmakoterapie

Volba farmakoterapie je vždy individuální a závisí na přítomnosti a tíži jednotlivých symptomů a komorbidit. Do farmakoterapie ovlivňující primárně hybné příznaky patří L-DOPA, agonisté dopaminu, amantadin, inhibitory monoaminooxidázy B (IMAO-B) a anticholinergika. Jako přídatná terapie se užívají například antidepresiva, anxiolytika, kognitiva, atypická antipsychotika a další farmakoterapeutické skupiny v závislosti na symptomatologii.

Vlastní dopamin neprechází přes hematoencefalickou bariéru (HEB), proto se substituue podáváním L-DOPA, prekurzorem katecholaminů. L-DOPA je na trhu k dispozici ve formě tablet, tablet s prodlouženým uvolňováním a intestinálního gelu pro kontinuální podávání do střeva. Všechny dostupné léčivé přípravky kombinují L-DOPA spolu s inhibitorem periferní DOPA-dekarboxylázy, benserazidem nebo karbidopou, který omezí nežádoucí přeměnu L-DOPA na dopamin na periférii a tím vedlejší účinky, jako je nevolnost a ortostatická hypotenze. L-DOPA se užívá v nejnižší možné dávce, která uleví od hybných příznaků. Počáteční dávkování bývá 75–150 mg rozdělené do 3 denních dávek, postupně se zvyšuje o 50–100 mg po 2–5 dnech, využívá se preparátů s větším podílem inhibitoru periferní DOPA-dekarboxylázy (1 : 4) a k minimalizaci NÚ se navíc načas do terapie přidává blokátor periferních dopaminových receptorů, domperidon. L-DOPA má krátký poločas, proto nižší frekvence podávání není racionální. Naopak s dlouhodobým užíváním

se účinek jednotlivých dávek zkracuje („wearing off“) a někdy je nutné podávat až 6 i vícekrát denně. Přípravky s prodlouženým účinkem mají nižší biologickou dostupnost, což znamená, že dávku retardované L-DOPA je třeba cca o třetinu navýšit pro zachování efektu neretardované formy. Mimo již zmiňované periferní NÚ má L-DOPA i nežádoucí účinky centrální způsobené nefyziologickou dopaminergní stimulací, zejména se jedná o psychotické projevy (živé sny, vizuální halucinace a bludnou produkci), spavost a poruchy kontroly impulsů. L-DOPA může zvýšit nitrooční tlak, a proto je kontraindikována u glaukomu s úzkým úhlem.

Dlouhodobé podávání L-DOPA spolu s progresí onemocnění vede u většiny pacientů k pozdním komplikacím, ke kterým patří „wearing off“ a náhlé „on-off“ fluktuace hybnosti, kdy pacient rychle přechází ze stavu dobré kompenzace hybnosti („on“), do stavu hypokineticky-rigidního („off“), dále dyskineze a psychotické komplikace.

Možným řešením fluktuací hybnosti může být přidání agonistů dopaminu, které vyrovňávají pulzní dopaminergní stimulaci, použití retardovaného preparátu nebo přidání inhibitoru katechol-O-methyltransferázy (entakapon, tolkapon), který zpomalí odbourávání L-DOPA na periférii a tím zvýší její dostupnost. Pacient by měl být upozorněn, že entakapon může způsobovat oranžové zabarvení moči. Při podávání tolkaponu je třeba kontrolovat jaterní testy pro jeho potenciální hepatotoxicitu. Ranní akinezi lze ovlivnit užitím rozpustné L-DOPA, těžký „off“ stav podáním apomorfínu subkutánně (pozn. není v ČR k dispozici). Kolísání účinku L-DOPA může být také u některých pacientů ovlivněno

užíváním s potravou. Užití tablet s jídlem může sice snižovat nauzeu, ale proteiny mohou interagovat s L-DOPA na úrovni absorpce ze zažívacího traktu a prostupu přes HEB. Pacientovi nelze doporučit omezit příjem bílkovin, ale je vhodné užít L-DOPA 45 minut před jídlem nebo s potravou bohatou na sacharidy a přesunout konzumaci bílkovinné stravy na večer. „On-off“ fluktuace lze farmakoterapeuticky ovlivnit velmi obtížně, někdy může pomoci podání 8–10 infuzí amantadinu.

Mimovolní pohyby lze někdy ovlivnit snížením dávky L-DOPA. Toho lze dosáhnout snížením jejich jednotlivých dávek spolu se zkrácením dávkovacího intervalu nebo nahrazením části dávky agonistou dopaminu. Další možností je přidání amantadinu do terapie.

Psychotické komplikace postihují v průběhu choroby 20–40 % parkinsoniků. Počátečním příznakem mohou být živé barevné sny či noční můry a je velmi důležité je odhalit a zasáhnout ještě před výskytem závažných projevů, které se obtížněji řeší a mají nepříznivý vliv na kvalitu života i prognózu pacienta. Základním opatřením je vysazení přídatných léčiv, jako jsou anticholinergika, selegilin, amantadin a snížení nebo vysazení agonistů dopaminu za současné úpravy dávky L-DOPA. Pacienti s výraznějšími psychotickými projevy by měli být vytitrováni pouze na nejnížší možnou dávku L-DOPA. Pokud nedojde k úpravě stavu, je nutné přistoupit k antipsychotické léčbě. Zde je potřeba postupovat velmi obezřetně vzhledem k možnosti vyvolání NÚ, zejména zhoršení hybnosti, nevhodně zvolenou látkou či dávkou. Klíčovou roli zde hraje afinita k D2 receptorům ve striatu. Lékem volby u pacientů s PN s psychotickými projevy jsou látky ze skupiny multireceptorových antagonistů (MARTA) – klozapin (s nutností monitorace krevního obrazu pro riziko rozvoje agranulocytózy) a quetiapin. Pro zvládnutí akutních stavů lze použít tiapridal v tabletové či injekční formě. Vždy je však dobré před nasazením antipsychotik uvažovat o dalších spouštěcích mechanismech psychotických projevů, které lze řešit (jako je například infekce či demence). U pacientů s kognitivním deficitem lze využít inhibitory acetylcholinesterázy (donepezil, rivastigmin, galantamin) nebo memantin, aniž by došlo ke zhoršení hybnosti.

Nejzávažnější komplikací PN je vznik akinetické krize, což je akutní hypodopaminergní stav, který může vzniknout buď následkem podání nevhodného léčiva (zejména typického antipsychotika) nebo náhlého snížení či vysazením antiparkinsonské medikace. Tento stav

se projevuje těžkou ztuhlostí, křečemi svalů, rhabdomyolýzou, může nastat i porucha polykání a dýchání, až s postupným rozvojem příznaků nerozeznatelných od neuroleptického maligního syndromu. K léčbě akinetické krize se používá injekční amantadin a pacient se co nejdříve převádí na podání L-DOPA. V těchto případech se podávají rozdrcené tablety L-DOPA do nazogastriční sondy. Kromě ireverzibilního zhoršení motorických funkcí je pacient tímto stavem přímo ohrožen na životě, proto nesmí být nikdy antiparkinsonská léčba náhle vysazena a mělo by být i v povědomí lékařů i lékárníků riziko spojené s podáním určitých léčiv.

V léčbě PN se pro svůj symptomatický účinek dále běžně užívají nonergolinové agonisté dopaminu ropinirol (ve formě tablet a tablet s prodlouženým uvolňováním), pramipexol (ve formě tablet a tablet s prodlouženým uvolňováním), rotigotin (ve formě transdermální náplasti). Agonisté dopaminu se u mladších pacientů bez kognitivního deficitu užívají v monoterapii jako léčiva první volby, neboť oddalují nasazení L-DOPA a vznik pozdních komplikací. L-DOPA a agonisty dopaminu ale lze podávat i společně a je tak možné docílit snížení dávky L-DOPA. Podobně jako L-DOPA se jejich dávka postupně titruje podle účinnosti a tolerance k NÚ. Ropinirol se zahajuje nasazením retardovaného preparátu v dávce 2 mg denně a zvyšuje se rychlostí 2 mg za týden. Pramipexol se zahajuje také retardovaný od dávky 0,26 mg denně, zvyšuje se po týdnu a běžná denní dávka je 1,5–4,5 mg. Rotigotin se zahajuje dávkou 2 mg za 24 h a postupně se navyšuje, týdně o 2 mg/24 h. Doporučená dávka v časných stádiích je 6–8 mg/24 h, v pozdních stádiích do 16 mg/24 hodin. V porovnání s L-DOPA mají agonisté dopaminu slabší účinek a obdobné, ale častěji a výrazněji vyjádřené periferní i centrální NÚ vyjmenované výše. Při jejich užívání je větší riziko vzniku polékových psychotických NÚ a řidiči by měli být upozorněni na riziko náhlého usínání a spavosti. Do této skupiny léčiv patří ještě apomorfín, který se využívá v terapii nejzávažnějších pozdních hybných komplikací léčby L-DOPA.

IMAO-B (selegilin, rasagilin) inhibují enzym, který je zodpovědný za odbourávání dopaminu, a tím zvyšují jeho dostupnost. Účinek těchto látek je symptomatický, neuroprotektivní vliv doposud nebyl potvrzen. Přidáním do terapie může být zlepšen „wearing off“. Užívání komplikuje léčbu pacientů s depresí, neboť před nasazením antidepresiv ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu by měla být

dodržena vymývací perioda 3–4 týdny od vysazení IMAO-B.

Účinnost anticholinergik u PN je vysvětlována vyrovnáním nerovnováhy mezi striatální dopaminovou a acetylcholinovou transmisí. Jejich užití v léčbě je velmi omezené. Anticholinergika (biperiden, procykolidin) mají oproti L-DOPA pouze slabý symptomatický účinek. Důkazy, že mají zvláštní efekt na tremor, jsou nejednoznačné. Používání je limitováno jejich bezpečnostním profilem. Mezi nejčastější NÚ patří rozmazané vidění, retence moči, nauzea, zácpa, sucho v ústech. Anticholinergika jsou špatně tolerována seniory, a proto je jejich užívání omezeno pouze na mladší pacienty. Jsou mimo jiné kontraindikovány pro pacienty s kognitivním deficitem a demencí. Nejsou podloženy důkazy, že by podávání léčivých přípravků z této skupiny oddalovalo pozdní motorické komplikace.

Amantadin má vícečetný mechanismus účinku. Blokuje NMDA receptory, má anticholinergní efekt a uvolňuje dopamin z presynaptických zásob. Má obecně mírné NÚ – livedo reticularis, závratě, anxieta, nespavost a nauzeu. Podobně jako anticholinergika má potvrzen symptomatický efekt, ale není podloženo, že by jeho užití oddalovalo pozdní motorické komplikace. Amantadinu lze využít k řešení opakovaných „off“ stavů nebo k zmírnění dyskinezií.

Farmakoterapie je pouze součástí komplexní terapie a péče o pacienta s PN. Spolu s ovlivněním symptomů onemocnění přináší i NÚ. Pacient by měl být poučen, že vznik NÚ je třeba hlásit ošetřujícímu lékaři nebo farmaceutovi. Farmaceut je, stejně jako lékař, povinen ze zákona 378/2007 Sb. hlásit podezření na závažné a neočekávané NÚ na Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Pacient by měl být poučen, že farmakoterapie nesmí být náhle vysazena a dávkování by nemělo být měněno bez vědomí předepisujícího neurologa vzhledem k tomu, že následkem může dojít k rebound fenoménu (anticholinergika), akinetické krizi a ohrožení pacienta na životě. Je vhodné, aby měl pacient u sebe vždy informační kartičku, že je parkinsonik, jaké léčivé přípravky a v jakém dávkování užívá a kontakt na svého lékaře.

Kontraindikované léčivé přípravky

Pro pacienty s PN jsou kontraindikovány léčivé přípravky s antidopaminergním účinkem. Patří mezi ně antipsychotika 1. generace (haloperidol, chlorpromazin, levopromazin, flufenazin, prochlorperazin, perfenazin, fluspirilen), prokinetikum metoklopramid, antiemetikum thiethylperazin, vazodilatancia ze skupiny bloká-

torů kalciových kanálů (cinnarizin, flunarizin), antihistaminikum promethazin a některá nepřímá antihypertenziva (reserpin, methyl dopa). Podáním kontraindikovaného přípravku může dojít u pacienta k zhoršení stavu hybnosti a někdy i k život ohrožující komplikaci, akinetické krizi.

Rehabilitace a režimová opatření

Fyzioterapie může napomoci udržet a zlepšit pacientovu svalovou sílu, zachovat rozsah pohybu v jednotlivých kloubech a posturální stabilitu a tím samozřejmě prodloužit období jeho nezávislosti ve vykonávání denních činností. Důležitý je například nácvik chůze, stability, překonání zárazů pohybu a startovacích hesitací, zvedání ze židle nebo po pádu. Fyzioterapeut může pacientovi ulevit od bolesti a ztuhlosti pomocí masáže a do rehabilitace patří také dechová gymnastika a rehabilitace řeči a polykání, neboť akineza i rigidita postihují i dýchací svalstvo, svaly hrtanu a hlasivek. Fyzioterapie však nenahradí pravidelné cvičení, které, jak je obecně známo, uvolňuje stres, zlepšuje náladu a napomáhá předcházet depresi.

Některým z non-motorických potíží pacientů s PN se dá předcházet pomocí režimových opatření. Pacientům se sklonem k zácpě lze doporučit 3 následující opatření – dostatečný příjem tekutin, dostatek pohybu, zařazení potravin s vyšším obsahem vlákniny do jídelníčku. Úbytek váhy u parkinsoniků může být způsoben polékovou nauzeou, nechutenstvím, které je dáno psychickými příčinami (depresí, úzkostí), choreatickými pohyby, poruchou polykání (dysfagie) a žvýkání, ale také problémy spojenými s přípravou jídla, manipulací s příborem a udržením vhodné teploty pokrmu během jedení. Je tedy doporučováno, aby pacienti dodržovali režim 3 hlavních jídel denně, doplněných o 2–3 svačiny. Pacienti by měli jíst každé 3 hodiny. Příprava hlavního jídla by měla být načasována na dobu, kdy pacientovi plně zabírá medikace. Pacient by měl jíst ve vzpřímeném sedu, po malých soustech, k uvolnění hrdla napomáhá zívnutí před zahájením jídla a zapíjení studeným nápojem, preferenčně hustší konsistence,

stimuluje polykání. Ujištěním, že každé sousto bylo spolknuto, se předchází nechtěné aspiraci a následné potenciální aspirační pneumonii. Jako doplněk k normální stravě lze přidat kompletní energeticky obohacenou enterální výživu.

Doplňky stravy

Nebylo prokázáno, že by doplňky stravy s vitamínem E, antioxidanty nebo koenzymem Q10 měly vliv na zlepšení motorických projevů nebo zpomalení rychlosti progresu PN. Podávání vazomotorických přípravků s extraktem Ginkgo biloba nebo nootropik (piracetam) je neopodstatněné a vede pouze k zbytečné polypragmazi.

Vitamín B6 urychluje konverzi L-DOPA na dopamin na periférii. Vzhledem k tomu, že se dnes L-DOPA, vždy kombinuje s inhibítozem enzymu, který se na této přeměně podílí, není interakce vitamínu B6 přijímaného v běžné potravě a L-DOPA významná. Není však doporučována suplementace vysokými dávkami tohoto vitamínu během léčby.

L-DOPA a entakapon mohou v trávicím traktu utvářet cheláty s železem, proto by přípravky obsahující železo měly být užívány v odstupu alespoň 2–3 hodin.

Zdravotnické prostředky

Zacházení s medikací usnadní půličky tablet a dávkovače léků. Pacientům lze také doporučit zakoupení ergonomicky upravených zdravotnických pomůcek pro zlepšení sebeobsluhy, které mohou kompenzovat ztrátu svalové síly, přesnost pohybu a jeho koordinaci. Na trhu je množství pomůcek, které mohou pacientům pomoci s běžnými denními činnostmi, jako je hygiena, oblékání, příprava jídla a stravování. Jako příklad lze uvést uzpůsobené příbory, hrnky, talíře, otvírače lahví, držáky klíčů, navlékače ponožek, zapínače knoflíků. Mezi zdravotnickými pomůckami, které pacientům s PN usnadňují chůzi a zlepšují stabilitu, jsou hole (včetně trekingových) a chodítka.

Pacientské organizace

Pacientům a jejich rodinám mohou pomoci informace a materiály prezentova-

né na webových stránkách organizací pro PN. Na evropské úrovni je to The European Parkinson's Disease Association (www.epda.eu.com), jejímž členem je česká společnost Parkinson, o.s. (www.parkinson-cz.net), která sdružuje parkinsoniky, pořádá rekondiční pobyty, vydává vlastní časopis a provozuje internetové stránky s fórem a věnuje se osvětě ve společnosti.

Závěr

Vzhledem k významným rizikům spojeným s nesprávným užíváním antiparkinsonik či nevhodně zvolenou konkomitantní léčbou je velmi důležité, aby byl farmaceut s touto problematikou obeznámen a pomohl zajistit účelnou a bezpečnou farmakoterapii pacientů s PN.

Literatura

1. Růžička E, Roth J, Kaňovský P. Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy. Extrapyramidová onemocnění. I. Galén, Praha 2000.
2. Ulmanová O, Růžička E. Parkinsonova nemoc – základy terapie a diferenciální diagnostiky. Psychiatrie pro praxi 2007; 2: 60–62.
3. Oertel WH, et al. Chapter 14. Parkinson's disease: joint efns/mds-es guidelines on early (uncomplicated) parkinson's disease, European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd edition. Blackwell Publishing Ltd., 2011: 217–236.
4. Oertel WH, et al. Chapter 15. Parkinson's disease: joint efns/mds-es guidelines on late (complicated) parkinson's disease: European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd edition. Blackwell Publishing Ltd., 2011: 237–267.
5. Publikace společnosti Parkinson's Disease Society of the United Kingdom. Dostupné na WWW: <http://www.parkinsons.org.uk/advice/publications.aspx>.

Článek přijat redakcí: 10. 12. 2012

Článek přijat k publikaci: 16. 1. 2013

PharmDr. Mira Hojdarová

Oddělení farmakovigilance, Pfizer spol. s r. o.
Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5
mira.hojdarova@seznam.cz
