



Antiparkinsonika, psychické poruchy u pacientů s Parkinsonovou nemocí a lékové interakce

Michal Prokeš, Josef Suchopár

DrugAgency, a. s., Praha

Pacienti s Parkinsonovou nemocí (PN), která je častou neurodegenerativní poruchou, trpí nejen poruchami hybnosti, ale též duševními poruchami, včetně poruch chování a psychózou. Tyto poruchy jsou těsně spojeny s dopaminergní léčbou PN. I když příznaky těchto poruch jsou známy, řada pacientů pravděpodobně není včas diagnostikována. Dalším problémem jsou lékové interakce, neboť pacienti s PN jsou léčeni pro přidružená onemocnění obvykle jinými lékaři, kteří si nemusejí být vždy vědomi lékových interakcí antiparkinsonik nebo antipsychotik s jinými běžně předepisovanými léky. Tento článek seznamuje lékařskou veřejnost s těmito problémy a ukazuje možná řešení.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, antiparkinsonika, antipsychotika, lékové interakce, kvetiapin.

Antiparkinsonian drugs, mental disorders in patients with Parkinson's disease and drug-drug interactions

Patients with Parkinson's disease (PN), a common neurodegenerative disorder, suffer not only from movement disorder, but also from mental disorders including behavioral disorders and psychosis. These disorders are closely related to dopaminergic treatment of PN. Despite knowledge of the clinical features of these disorders, many patients may not be diagnosed in time. Another issue are drug-drug interactions, because

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Michal Prokeš, Prokes@drugagency.cz
DrugAgency, a.s., Praha
Klokotská 833/1a, 142 00, Praha 4

Převzato z: Klin Farmakol Farm 2018; 32(2): 13–19
Článek přijat redakcí: 31. 1. 2018
Článek přijat k publikaci: 25. 4. 2018



patients with PN are treated for associated diseases usually by other physicians, who may not always be aware, that the antiparkinsonian or antipsychotic drugs interact with other commonly prescribed drugs. This article introduces the medical public to these problems and shows possible solutions.

Key words: Parkinson's disease, antiparkinsonian drugs, antipsychotics, drug interactions, quetiapine.

Úvod

Parkinsonova nemoc (PN) je neurodegenerativní onemocnění, které postihuje extrapyramidové složky regulace hybnosti. PN je příčinou parkinsonského syndromu až v 80 % případů, zbylých 20 % má sekundární etiologii nebo se jedná o jiné neurodegenerativní onemocnění CNS (1). PN se projevuje svalovou rigiditou, klidovým třesem, bradykinezi a v pozdějších stadiích i posturální instabilitou. Hlavním podkladem poškození CNS je degenerace dopaminergních buněk v pars compacta substantiae nigrae s následným deficitem dopaminu ve striatu, což zapříčiňuje základní poruchu hybnosti. Uvádí se, že PN postihuje 1 % obyvatel nad 60 let (2), na základě údajů o počtu obyvatel podle věku dle Českého statistického úřadu by tedy v ČR mělo být zhruba 25 000 pacientů s touto nemocí. Diagnózu PN sice provádí neurolog a vede i terapii tohoto onemocnění, člověk s PN však obvykle trpí i jinými nemocemi, a tak se často obrací na svého praktického lékaře nebo na lékaře jiných oborů, kteří mu předepisují léky pro ostatní „přidružené“ choroby. Tento článek by měl těmto lékařům připomenout charakteristiky onemocnění PN, upozornit je na psychiatrickou problematiku PN a seznámit je s problematikou léků, které pacient pro PN užívá, včetně jejich lékových interakcí a nežádoucích účinků.

Současné způsoby terapie Parkinsonovy nemoci (PN)

Strategie léčby časného stadia PN (3) spočívá v podávání agonistů dopaminu (což umožní oddálit nasazení L-dopy), nebo L-dopy s inhibitory dekarboxylázy. U lehčích forem PN lze vystačit s monoterapií amantadinem nebo selegilinem, anticholinergika jsou vhodná v případě, že dominujícím příznakem je třes. Prvých 3–5 let léčby L-dopou pacient prožívá tzv. „honeymoon“ (lábánky) s L-dopou (2), kdy má z léčby maximální užitek obvykle bez nežádoucích projevů. Postupně s progresí choroby je však nutné dávky L-dopy stále zvyšovat nebo přidávat léčiva s dalších skupin, především inhibitory COMT. U některých pacientů dochází ke zkracování účinku jednotlivých dávek L-dopy, což může vyústit ve více či méně pravidelné střídání stavu dobré hybnosti (ON, neboli „zapnuto“) a špatné hybnosti (OFF, neboli „vypnuto“). V době „ON“ stavu je účinek L-dopy dostatečný nebo i nadměrný, což může způsobit dyskineze. Dyskineze jsou mimovolní, hyperkinetické pohyby choreatického charakteru zejména periorálních svalů, akrálních částí končetin, šíje a trupového svalstva. V době „OFF“ je účinek L-dopy nedostatečný a pacient „ztuhne“, typicky před další dávkou L-dopy. V pozdním stadiu léčby narůstá posturální instabilita pacienta, která vede k pádům, dále též náhlé zamrznutí na místě a porucha iniciace chůze nebo jiné činnosti. Část pacientů trpí psychiatrickými a jinými nemotorickými symptomy.



Antiparkinsonika a jejich lékové interakce

Pro PN má zvláštní význam účinek dopaminu (vytvářeného v neuronech substantia nigra) na D2 receptory a účinek acetylcholinu (vytvářeného v interneuronech v corpus striatum) na muskarinové receptory. V průběhu PN se s degenerací dopaminergních buněk snižuje aktivace D2 receptorů a převažuje pak cholinergní působení acetylcholinu. Účinek většiny léků užívaných v terapii PN spočívá ve zvýšení aktivity dopaminergního systému, pouze v případě biperidenu a procyklidinu se využívá jejich anticholinergní působení. Přehled antiparkinsonik je uveden v tabulce 1.

Levodopa a inhibitor dekarboxylázy

Při deficitu dopaminu v určitých oblastech CNS nelze jako substituční lék podávat samotný dopamin, protože ten neproniká do CNS. Proto se podává levodopa (L-dopa), která se v organismu v různých tkáních mění na dopamin dekarboxylací. Zpočátku se podávala L-dopa samotná, značná část dávky se však v těle přeměnila na dopamin mimo CNS, což vedlo ke značným nežádoucím účinkům postihující oběhový a zažívací systém. Tyto účinky byly pro terapii L-dopou limitující: poruchy srdečního rytmu, bušení srdce, ortostatická hypotenze či hypertenze, nechutenství, nevolnost, zvracení

Tab. 1 Současná farmaka užívaná v běžné praxi k léčbě Parkinsonovy nemoci (PN) obchodovaná v ČR

Působení na:	Léková skupina	Léčivá látka	Názvy přípravků*
Dopaminergní systém	Prekurzor dopaminu: L-dopa a inhibitor dekarboxylázy	Levodopa (L-dopa) a inhibitor dekarboxylázy	Isicom, Madopar, Nakom a další
	Agonisté dopaminových receptorů	Ropinirol, pramipexol, rotigotin	Requip-Modutab, Rolpryna, Ropinirol (+ název firmy); Mirapexin, Oprymea, Glepark, Calmonal a další; Neupro
	Léky inhibující odbourávání dopaminu – inhibitory MAO-B	Selegilin	Jumex
	Léky inhibující odbourávání dopaminu – inhibitory COMT	Entakapon, tolkapon	Comtan, Tasmar
Cholinergní systém	Anticholinergika	Biperiden, procyklidin	Akineton, Kemadrin
Excitační aminokyseliny	Amantadin		Viregyt-K, PK-Merz
Složené přípravky	L-dopa a inhibitor dekarboxylázy a inhibitor COMT		Stalevo, Corbilita, Stacapolo a další

* Pokud je na trhu více léčivých přípravků, byly vybrány ty s největší spotřebou v roce 2016



a průjmy. Proto se dnes podává L-dopa výhradně s inhibítozem dekarboxylázy (s karbidopou nebo benserazidem), který brání metabolizaci L-dopy dekarboxylací na dopamin mimo CNS. Tím se snížila potřeba podávat vysoké dávky L-dopy a zároveň klesla intenzita systémových nežádoucích účinků L-dopy (respektive dopaminu). I tak se zmíněné nežádoucí účinky mohou vyskytovat a L-dopa může u pacientů s glaukomem úzkého úhlu vyvolat záchvat glaukomu, nezřídka se vyskytují i psychické poruchy.

Lékové interakce

L-dopa výrazně interaguje s antipsychotiky, neboť jejich vzájemný mechanismus účinku na D2 receptory je protichůdný (viz níže). Ojedinelé kazuistiky napovídají, že psychotické příznaky při podávání L-dopy mohou být vzácně potencovány i antidepresivy, např. paroxetin (4), mirtazapin (5) nebo fluoxetin (6), proto je třeba pacienty sledovat. Účinky levodopy zvyšují agonisté dopaminových receptorů, inhibitory MAO i inhibitory COMT (všechny totiž vedou ke zvýšení dopaminergního působení), čehož se s výhodou užívá při léčbě PN. Byly popsány dvě kazuistiky pacientů užívajících L-dopu, u nichž nasazení imipraminu, respektive amitriptylinu (7) vyvolalo příznaky podobné serotoninovému syndromu (psychická agitovanost, tachykardie, zvýšení TK, třes prstů a generalizovaná rigidita svalů), který by se mohl objevit i při užívání SSRI. V jedné studii spiramycin snížil plochu pod křivkou plazmatických koncentrací levodopy o 57 %. Levodopa i dopaminergní agonisté a metoklopramid mají vzájemně antagonistické účinky, proto je současné podávání metoklopramidu s uvedenými látkami kontraindikované.

Agonisté dopaminových receptorů

Pramipexol, ropinirol a rotigotin působí přímo na receptory D2, méně na další receptorové subtypy. Nasazení agonistů dopaminových receptorů v úvodu léčby oddaluje rozvoj pozdních hybných komplikací, především abnormálních mimovolných pohybů (dyskinéz). Tyto léky mají podobné nežádoucí účinky na kardiovaskulární a zažívací systém jako L-dopa (viz výše). Zajímavé je, že ropinirol je metabolizován prostřednictvím CYP1A2 (jeden z isoenzymů cytochromu P450), jehož aktivita je indukována kouřením. Pokud pacient užívající ropinirol přestane kouřit, lze očekávat, že během několika dnů budou plazmatické koncentrace ropinirolu narůstat, proto je třeba pacienta sledovat a dávku ropinirolu případně upravit. Současné podávání metoklopramidu, který působí antagonisticky na D2 receptorech, je kontraindikované (viz výše). Ropinirol může zvýšit účinek warfarinu.

Inhibitory MAO

Selegilin i rasagilin (který však není v ČR na trhu) jsou selektivními inhibitory monoaminoxidázy typu B (MAO-B), které zvyšují koncentraci dopaminu v CNS inhibicí jeho odbourávání. S výhodou se podávají v časných stádiích PN, ale i v kombinaci s jinými antiparkinsoniky. Nevýhodou těchto léků je, že mohou přispět ke vzniku serotoninového syndromu, který může pacienta ohrozit na životě. Proto je jejich kombinace s jinými serotoninergními léky potenciálně riziková: typicky se jedná o antidepresiva typu SSRI, tricyklická antidepresiva, venlafaxin, bupropion, duloxetin a vortioxetin a v neménší míře i analgetika tramadol a pethidin a antitusikum dextromethorfan. Nesmí se podávat se sympatomimetiky a s jinými inhibitory MAO, jako je antidepresivum moklobemid (Aurorix) nebo antibiotikum linezolid (např. Zyvoxid). Slabými inhibitory



MAO jsou též třezalka tečkovaná a rozchodnice růžová, kterou někteří pacienti s PN užívají. Dlouhodobé podávání selegilinu může působit kardiovaskulární i psychotické komplikace, což může souviset s tím, že se selegilin částečně biotransformuje na amfetamin a methamfetamin (návykové látky). Omeprazol (a zřejmě i ostatní inhibitory protonové pumpy) zvyšují plochu pod křivkou plazmatických koncentrací moklobemidu a zároveň moklobemid zvyšuje plazmatické koncentrace omeprazolu (8, 9). Karbamazepin snižuje plazmatické koncentrace moklobemidu, ale kyselina valproová nikoliv (10). Podávání methylfenidátu s moklobemidem je kontraindikované pro možnost zvýšení krevního tlaku.

Inhibitory COMT

Tolkapon a entakapon jsou selektivní inhibitory katechol-O-methyltransferázy (COMT), které zvyšují koncentraci dopaminu v CNS tím, že inhibují jeho odbourávání. Jejich podávání přispívá ke stabilizaci plazmatických koncentrací L-dopy a jejích účinků, což přispívá ke zkrácování „off“ period, během kterých je hybnost pacientů výrazně snížena. Inhibitory COMT se podávají vždy s L-dopou. Nevýhodou tolkaponu je jeho potenciální hepatotoxické působení, proto je třeba pravidelně sledovat hodnoty ALT a/nebo AST, zejména v prvních 6 měsících od jeho nasazení. Entakapon je inhibitor CYP2C9, na kterém je metabolizován warfarin, proto u warfarinizovaných pacientů po zahájení léčby entakaponem je třeba častěji monitorovat INR. Nelze vyloučit, že stoupají plazmatické koncentrace i jiných léků, které jsou substráty CYP2C9, jako jsou deriváty sulfonylurey, antagonisté angiotenzinu II (např. losartan, kandesartan a další), nesteroidní antiflogistika a tricyklická antidepresiva; klinický význam těchto interakcí však dosud nebyl stanoven.

Amantadin

Přesný mechanismus účinku na PN není znám, zřejmě se na něm podílí inhibice glutamátových receptorů subtypu NMDA. Kromě toho je antiviro-
tikem účinným proti chřipkovému viru A. Amantadin je vhodné podávat v časných stádiích PN, ale údajně účinkuje jen u malé části nemocných (3). Lze jej podávat i v kombinacích s jinými antiparkinsoniky, což ale může vést k výskytu psychotických poruch. Amantadin má též anticholinergní účinky, neměl by se podávat pacientům s neléčeným glaukomem s uzavřeným úhlem. Současné podávání s jinými anticholinergiky může umocnit nežádoucí účinky anticholinergního typu.

Anticholinergika

Anticholinergika vyrovnávají nerovnováhu mezi neurotransmitery v bazálních gangliích, respektive převahu acetylcholinergní inervace nad insuficientní dopaminergní aktivitou. Jejich žádoucí účinek je nevelký. Navíc jejich anticholinergní působení vyvolává příslušné nežádoucí účinky, a to jak na periférii (sucho v ústech, porucha peristaltiky, retence moči, zvýšení nitroočního tlaku), tak i v CNS (deliria a postupně vznik demence). Jsou proto kontraindikována u starších pacientů a u pacientů s deteriorací kognitivních funkcí a nemají se podávat pacientům s neléčeným glaukomem s uzavřeným úhlem. Současné podávání s jinými anticholinergiky může umocnit nežádoucí účinky anticholinergního typu.

Praktický lékař sám může na úhradu pojišťoven předepisovat přípravky obsahující levodopu s karbidopou (ale nikoliv v kombinaci s entakaponem), dále anticholinergika biperiden (Akineton) a procykolidin (Kemadrin), ostatní antiparkinsonika mají omezení „L“ (delegovatelné) nebo „E“ (nedelegovatelné).



Psychické poruchy u Parkinsonovy nemoci

Deprese u PN

Deprese se dostavuje téměř u poloviny ze všech pacientů s PN, většinou se však nejedná o těžkou depresi, jak uvádí Marsh, 2013 (11). Některé ze symptomů deprese se překrývají s příznaky PN, proto nemusí být jednoduché depresi správně rozeznat. Farmakoterapie je indikována, pokud symptomy deprese přetrvávají a pokud přispívají k utrpení pacienta nebo snižují jeho schopnosti ve smyslu provádění aktivit denního života, rehabilitovat, atd. Marsh uvádí, že v zásadě všechna běžně užívaná antidepresiva jsou pacienty s PN tolerována a jsou účinná, doporučují se SSRI (fluoxetin, paroxetin, citalopram, escitalopram a fluvoxamin) a také SNRI (např. venlafaxin, jehož úhrada je vázána na odbornost neurologa nebo psychiatra s možností delegace jiným lékařům). Pacienty je třeba klinicky sledovat, neboť se ojediněle vyskytly lékové interakce antidepresiv s některými antiparkinsoniky (viz výše) a také antipsychotiky (viz níže).

Poruchy chování u PN

Z výše uvedeného je patrné, že většina antiparkinsonik včetně L-dopy buď zvyšuje hladinu dopaminu, nebo působí přímo na dopaminové receptory D2. Tyto léky jsou podávány za účelem „dorovnění“ deficitu dopaminu, ale tento deficit existuje pouze v určitých oblastech mozku. Léčbou tak fakticky vytváříme nadbytek dopaminu v ostatních oblastech (respektive zvyšujeme aktivaci dopaminových receptorů D2), a to může způsobit určité problémy jako jsou poruchy chování nebo psychotické stavy (viz níže).

Syndrom dopaminové dysregulace

Pacienti s tímto syndromem kompulzivně nadužívají dopaminergní medikaci (nad úroveň, kterou potřebují k ovlivnění poruchy hybnosti), což má některé rysy závislosti na psychostimulanciích, jak udává Rektorová, 2009 (2) i Beaulieu-Boire et al, 2015 (12). Předávkování dopaminergní medikací může způsobit hypománii i panickou psychózu. Snížení dávky nebo vysazení dopaminergní léčby může vyvolat syndrom odnětí návykové látky.

Další projevy

Dalšími projevy kompulzivního chování jsou hypersexualita, patologická „žravost“, patologické hráčství nebo nakupování. Další poruchou je „punding“, což je nutkavé chování spočívající v provádění stereotypní psychomotorické aktivity, která nevede k žádnému specifickému cíli. Pacient neustále přerovnává věci v poličce, boty v botníku atd. Aktivita trvá i několik hodin denně. Rektorová, 2009 (2) udává, že prevalence této poruchy je až 14 %.

Psychóza u PN

Psychóza je definovaná jako porucha percepce a myšlení a obvykle zahrnuje halucinace, iluze, paranoidní symptomy a agitovanost (2). Psychotické projevy lze u PN klasifikovat jako symptomatickou duševní poruchu vznikající následkem onemocnění, poškození nebo dysfunkce mozku, nebo následkem somatického onemocnění. Mezi vyvolávající mechanismy zřejmě patří zvýšená stimulace dopaminergních a serotoninergních receptorů. Rozlišují se dva klasické obrazy:



- organická halucinóza, kdy se halucinace objeví izolovaně při jasném vědomí a nedotčeném náhledu na chorobnost vjemů
- organický syndrom s bludy, kdy pacient ztrácí náhled, pacienty nelze od jejich přesvědčení odklonit

Kromě toho se s psychotickými projevy u PN můžeme setkat v rámci deliria. V tomto případě je vždy nutné ovlivnit spouštěcí faktory, které vedly k delirantnímu stavu (somatogenní, například infekce, nebo lékové).

Nejčastějším psychotickým projevem u PN jsou halucinace (2, 12), a to zpravidla zrakové. Tento stav lze pozorovat u 20–40 % pacientů s převážně pokročilou PN. Obvykle mu předcházejí barevné živé sny a noční můry. Halucinace jsou obvykle dobře formované, detailní a zahrnují obrazy známých i neznámých osob, zvířat nebo objektů. Bývají stereotypní, stále se opakují tytéž obrazy. Friedman, 2013 (13) zdůrazňuje, že řada pacientů s psychózou u PN má pouze „menší halucinace“, kdy na okraji zorného pole „zpozorují“ určitý přechodný fenomén, například stín utíkajícího zvířete (psa, kočky), nebo neurčité barevné záblesky. Jindy má pacient silný pocit, že nablízku je ukryta nebo že za ním stojí jiná osoba nebo zvíře. Na rozdíl od paranoidních poruch pacient nemá strach, že by byl napaden neviditelným nepřítelem. Třetím typem „menších halucinací“ jsou iluze, například kdy místo požárního hydrantu vidí muže se psem, nebo v obrázku květin zahlédne obličej. Takové omyly se mohou přihodit i normálním lidem bez psychózy, ale u pacienta s psychotickým onemocněním u PN se takové příhody vyskytují častěji a pacient je rozpoznává jako zřetelně abnormální (přitom nemá obavy z halucinací, ale o své duševní zdraví, když „vidí“ takové věci). Zrakové halucinace nebo iluze trvají zpravidla krátce, od několika sekund až po několik minut. U menší části pacientů s PN (cca 10 %) se mohou vyskytnout i sluchové halucinace. Na

rozdíl od schizofrenie halucinace u PN nemívají emoční obsah (ať se jedná o halucinace zrakové nebo sluchové). Bludy provází psychózu u PN méně často, frekvence se udává mezi 5 % a 15 % pacientů s PN. Mají charakter bludné žárlivosti, nebo se jedná o paranoidní bludy (pacienti mají pocit, že s nimi v jejich bytě bydlí cizí lidé, že jim kradou věci atd.).

Psychóza se vyskytuje spíše u starších pacientů s delší anamnézou PN a u pokročilých forem pohybového postižení. Bývá spojována s demencí, kognitivní dysfunkcí, depresí, apatií a autonomní dysfunkcí (12). Ačkoliv se na jejím vzniku může podílet jakýkoli lék ze skupiny antiparkinsonik, vždy je třeba pátrat po vyvolávajícím momentu, který může být somatického charakteru. Diagnostický a léčebný postup při výskytu projevů psychózy u PN je znázorněn v tabulce 2.

Beaulieu-Boire et al (12) doporučují vysazovat antiparkinsonika v následujícím pořadí: anticholinergika, amantadin, agonisté dopaminu, inhibitory MAO-B a teprve poté snižovat dávky L-dopy.

Antipsychotika a léčba psychózy u PN

Rozdělení antipsychotik je uvedeno v tabulce 3. Úvodem je třeba upozornit, že hlavní mechanismus účinku klasických antipsychotik (neuroleptik) je blokáda postsynaptických dopaminových receptorů D2 a D3. To znamená, že klasická antipsychotika (a bohužel i řada atypických) působí opačně než L-dopa a většina ostatních antiparkinsonik, proto se **klasická antipsychotika pacientům s PN nemají podávat** (odkazy 1, 2, 12). Kazuistika autorů Lucca et al, 2015 (14) ukazuje, jak pokusy o takovou léčbu začínají a končí: žena ve věku 60 let s hmotností 52 kg tři roky bez problémů užívala kombinaci levodopa/karbidopa 300/30 mg denně a trihexyfenidyl 3 mg denně (anticholinergikum). Protože si stěžovala na

Tab. 2. Diagnostický a léčebný postup u psychózy při PN (podle Rektorová, 2009)

Ovlivnění spouštěcích faktorů (vždy v případě delirantních stavů!)
pátrat po infekci a léčit ji (plicní, močové, aj., cave skrytá sepse)
úprava parametrů vnitřního prostředí (ionty, voda), pátrat po skryté dekompenzaci kardiovaskulárního onemocnění
terapie poruch spánku
Snížení polypragmazie
sedativa, anxiolytika, antidepresiva s antimuskarinovým účinkem (tricyklická)
Snížení dávek antiparkinsonik
v případě nutnosti monoterapie levodopou v nízké dávce
Terapie atypickými antipsychotiky
Terapie inhibitory acetylcholinesterázy u pacientů s demencí*
* v současné době (rok 2018) je pro diagnózu demence při PN registrován pouze rivastigmin

bolesti hlavy a poruchy spánku, lékař ji předepsal haloperidol. Vzápětí došlo ke zhoršení parkinsonismu, musela být hospitalizována. Byla zjištěna těžká rigidita, excesivní slinění, samovolné pohyby horních a dolních končetin. Haloperidol byl vysazen, dávky levodopy byly sníženy na úroveň 200/20 mg denně a trihexyfenidylu na 2 mg denně. Osm dní poté došlo k výraznému ústupu výše popsaných symptomů, o tři dny poté byla pacientka propuštěna do domácího ošetřování.

Bohužel **ani podávání většiny atypických antipsychotik nebývá dobře tolerováno**. Beaulieu-Boire et al, 2015 (12) nedoporučují podávat pacientům s PN risperidon, olanzapin, ziprasidon ani aripiprazol, kvůli zhor-

šení poruchy hybnosti. V přehledové práci Fernandez et al, 2003 (15) autoři shrnují výsledky sedmi malých studií, ve kterých byl zkoumán přínos a rizika podávání **risperidonu** pacientům s PN, u nichž došlo k rozvoji psychózy. V některých z uvedených studií (s 9 pacienty, respektive se 17 pacienty s PN) byly výsledky léčby dobré a pacienti risperidon vcelku tolerovali, ale v jiné studii u 5 ze 6 pacientů bylo nutno risperidon vysadit pro netolerovatelné zhoršení parkinsonismu. Ještě horší výsledky přinesla studie autorů Breier et al, 2002 (16), ve které u 160 pacientů s PN léčených levodopou a s psychózou byl sledován vliv podávání **olanzapinu** nebo placebo na potlačení příznaků psychózy. Po 4 týdnech sice bylo pozorováno určité zlepšení příznaků psychózy, ale k tomu došlo i ve větvi s placebem. Ve větvi s olanzapinem došlo k výraznému zhoršení motorických schopností pacientů ve smyslu poklesu UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) celkově, v motorické oblasti i v oblastech denní aktivity (Activities of Daily Living Scales).

Tiaprid (např. Tiapridal) je lék, který u nás bývá relativně často předepisován pro léčbu poruch chování ve stáří. Takové podávání tiapridu má být krátkodobé, jak vysloveně uvádí jeho výrobce (17). Zvyšuje mortalitu u pacientů s demencí a prodlužuje interval QT. Výrobce tiapridu upozorňuje, že **tiaprid by neměl být podáván u pacientů s PN**. Zhoršení příznaků PN u 15 ze 16 pacientů v jedné studii prokázali Lees et al, 1979 (18). Miyasaka et al, 1996 (19) popsali kazuistiku 78letého muže dlouhodobě užívajícího kombinaci levodopa/karbidopa pro Parkinsonovu chorobu. Poté se dostavily halucinace, nasazen byl tiaprid 25 mg denně, což způsobilo výraznou poruchu motorických funkcí a jednoho rána byl pacient nalezen mrtev, příčinou smrti bylo zadušení se aspirovanou potravou.

Tab. 3. Antipsychotika (zpracováno podle Anders 2009 (20))

Třída	Typ	Látka	Názvy léčivých přípravků	Omezení*
Klasická antipsychotika (neuroleptika)	Sedativní	chlorpromazin	Plegomazin inj.	-
		levomepromazin	Tisercin	-
		chlorprothixen	Chlorprothixen Léčiva	-
		zুক্লোপেন্টিক্সল	Cisordinol	-
		flupentixol	Fluanxol	-
	Incizivní	haloperidol	Haloperidol Richter	-
		melperon	Buronil	-
		flufenazin	Afluditen inj.	-
Atypická antipsychotika	Selektivní antagonisté na dopaminových receptorech	sulpirid	Dogmatil, Prosulpin, Sulpirol	některé L
		amisulprid	Amisulprid Mylan, Aktiprol, Amlia aj.	některé L
		tiaprid*	Tiapridal, Tiapra, Tiapralan aj.	-
	Antagonisté na serotoninových a dopaminových receptorech	risperidon	Risperidon (+ název firmy), Risperdal, Medorisper aj.	L
		paliperidon	Invega, Xeplion inj.	E nebo L
		ziprasidon	Zeldox, Zypsilan	E
		sertindol	Serdolect	E
	Multireceptoroví antagonisté	klozapin	Leponex, Clozapin Desitin	L
		olanzapin	Olanzapin (+ název firmy), Zyprexa aj.	L
		kvetiapin	Quetiapin (+ název firmy), Kventiax, Derin aj.	E nebo L
		zotepin	Zoleptil	E
	Dopaminergní stabilizátory	aripiprazol	Abilify, aripiprazol (+ název firmy) aj.	E

* Omezení preskripční, respektive omezení na odbornost lékaře při preskripci na úhradu pojišťovnou. Pokud je uveden příznak „L“, specialista může preskripci delegovat na jiné lékaře (např. praktické), příznak „E“ takovou delegaci zakazuje.



Antipsychotika doporučovaná u PN

Nejlepší důkazy dobré tolerance a účinnosti existují pro **klozapin**. Ve studii autorů Parkinson Study Group, 1999 (21) u 60 pacientů průměrného věku 72 let s Parkinsonovou chorobou léčených levodopou, u nichž došlo k rozvoji psychózy způsobené léky, byly nejprve sníženy dávky L-dopy na nejnižší tolerovanou úroveň a s dostatečným odstupem bylo započato podávání klozapinu v počáteční dávce 6,25 mg denně nebo placebo. Klozapin, respektive placebo, byly podávány po dobu 4 týdnů, průměrná denní dávka klozapinu na konci studie činila 24,7 mg denně. Klozapin výrazně zmírnil příznaky psychózy, aniž by zhoršil symptomy Parkinsonovy nemoci, a dokonce zmírnil i stupeň tremoru. Také další studie přinesly podobně příznivé výsledky. Je však třeba upozornit na možný vznik agranulocytózy, která je vzácným, ale potenciálně fatálním nežádoucím účinkem klozapinu (22). Klozapin též může vyvolat myokarditidu, a to zejména v prvních dvou měsících léčby, vzácně byly hlášeny fatální případy kardiomyopatie.

V současné době je preferovaným lékem první volby u psychotických poruch u Parkinsonovy choroby **kvetiapin** (2). Důvodem je průkaz dobré tolerance tohoto léku u pacientů s PN a zkušenosti z klinických studií i z praxe. Ani tuto léčbu však nemusí všichni pacienti s PN snášet a ani žádoucí zklidnění příznaků psychózy se nemusí vždy dostavit, jak vyplývá z následujícího sdělení: V přehledové práci Fernandez et al, 2003 (15) byly retrospektivně zjišťovány výsledky několika malých studií, ve kterých byli pacienti s PN a psychózou léčeni u psychózy kvetiapiem. Celkem se jednalo o 106 pacientů léčených levodopou, průměrná doba sledování činila 15 měsíců. Průměrné dávky kvetiapiu činily 60 mg denně, průměrné dávky levodopy 415 mg denně. Příznaky psychózy zcela

Tab. 4. Běžně užívané léky, které významně ovlivňují plazmatické koncentrace kvetiapiu

Silné inhibitory CYP3A4	klarithromycin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol	↑ plazmatických koncentrací více než 5krát
Středně silné inhibitory CYP3A4	verapamil, diltiazem, dronedaron, flukonazol, grapefruitová šťáva, ciprofloxacin	↑ plazmatických koncentrací 2–5krát
Induktory CYP3A4	karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, dexamethason, třezalka tečkovaná a některá další fytofarmaka*	↓ plazmatických koncentrací

**Ukazuje se, že k fytofarmakům silně indukujícím CYP3A4 patří též šalvěj červe-nokořenná, čajovec kapský a ostružiník sladký (22)*

vymizely u 35 % pacientů a byly zmírněny u 47 % pacientů, avšak u 18 % pacientů byl výsledek léčby neuspokojivý. Celkem 28 pacientů (26 %) léčbu kvetiapiem ukončilo, a to z důvodů nedostatečné odpovědi (19 pacientů), zhoršení motorických funkcí (10 pacientů), z důvodů sedace, zmatenosti, hypotenze nebo vyrážky (8 pacientů). Celkem u 35 pacientů došlo k určitému zhoršení příznaků Parkinsonovy choroby, změny však byly většinou mírného charakteru. Z toho vyplývá, že při neúspěchu kvetiapiu musí lékař-specialista pro konkrétního pacienta pečlivě vybírat z řady dalších atypických antipsychotik, kterým může být nejspíše klozapin nebo v některých případech snad i risperidon, ziprasidon či jiné léčivo. Je zajímavé, že někteří pacienti tolerují i melperon (který však byl ve dvou ze tří studií shledán neúčinným).



Lékové interakce kvetiapinu

S pacienty užívajícími kvetiapin se v běžné praxi setkáváme často, jedná se o druhé nejčastěji předepisované antipsychotikum v ČR. Proto je třeba připomenout, že tento lék má četné lékové interakce, z nichž některé jsou kontraindikované. Databáze lékových interakcí DrugAgency (23) identifikovala 76 interakcí kvetiapinu síly 3 až 6 (tedy klinicky závažných).

Kvetiapin je metabolizován na CYP3A4, což je jeden z izoenzymů cytochromu P450. Bylo zjištěno, že jiný silný **inhibitor CYP3A4** zvýšil plochu pod křivkou plazmatických koncentrací kvetiapinu 5 až 8krát. Proto výrobce kvetiapinu (24) považuje jeho podávání s inhibitory CYP3A4 za kontraindikované, a to včetně klarithromycinu a azolových antimykotik, a vyhnout bychom se měli též kombinaci kvetiapinu se středně silnými inhibitory CYP3A4. Naopak **induktory CYP3A4** urychlují metabolizaci kvetiapinu a výrazně snižují jeho plazmatické koncentrace, což může způsobit neúčinnost takové léčby. Pokud by byla taková kombinace nezbytná, je třeba dávky léku pečlivě vytitrovat a pacienty sledovat. Tabulka 4 uvádí běžně užívané léky, které ovlivňují plazmatické koncentrace kvetiapinu.

Dalším problémem je, že **kvetiapin prodlužuje interval QT**, a že u rizikových osob může způsobit arytmiu torsade de pointes (TdP), což potvrzují CredibleMeds®, které jsou referenčním standardem v této oblasti (23). Výrobce kvetiapinu (24) doporučuje opatrnost při předepisování kvetiapinu s léčivými látkami, která prodlužují QT interval, nebo s neuroleptiky, zvláště u starších lidí, u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého intervalu QT, městnavým srdečním selháním, hypertrofií myokardu, hypokalemií nebo hypomagnezemií. Opatrnosti je též zapotřebí, když se kvetiapin podává současně s léčivými látkami, která mění

elektrolytovou rovnováhu. U pacientů užívajících kvetiapin nebo jiné léky prodlužující interval QT (25) se před nasazením dalšího takového léku doporučuje zkontrolovat EKG a zjistit plazmatické koncentrace kalia a magnézia, a tatáž vyšetření zopakovat cca za 5 dní po nasazení dalšího QT léku. Pacienty i jejich pečovatele je třeba upozornit, aby hlásili symptomy případné arytmiie, k nimž patří krátká bezvědomí nebo stavy neurčitých závratí a pády. Léky prodlužující interval QT, u nichž byla prokázána potenciálně fatální arytmiie torsade de pointes (TdP), jsou antiarytmika amiodaron (např. Cordarone), dronedaron, sotalol, domperidon, ondansetron, z antibiotik makrolidy a fluorochinolony, haloperidol, levomepromazin a chlorpromazin, z antidepresiv citalopram a escitalopram. Příspěvek k arytmiu TdP mohou mnohé další léky, problematika je blíže vysvětlena v článku Prokeš et al, 2014 (26), rizikem pro takové pacienty je hypokalemie.

Dále je třeba upozornit, že kvetiapin může zvýšit účinky warfarinu. Bylo popsáno několik případů, kde zahájení podávání kvetiapinu vedlo ke zvýšení INR a/nebo ke krvácivým příhodám.

Antibiotická léčba a pacient s PN léčený kvetiapinem

Z makrolidových antibiotik lze u pacientů s PN léčených L-dopou a kvetiapinem podávat pouze azithromycin a roxithromycin. **Klarithromycin** (Clarithromycin-Teva, Fromilid, Klacid) je jednoznačně **kontraindikován** a spiramycin snižuje plazmatické koncentrace levodopy přibližně na polovinu. Azithromycin a roxithromycin jsou slabé inhibitory CYP3A4 a tak lze předpokládat, že zvýšení koncentrací kvetiapinu bude pouze v řádu maximálně desítek procent. Bohužel se ukazuje, že všechna makrolidová a fluorochinolonová antibiotika



podobně jako kvetiapin prodlužují interval QT, současné podání by zvýšilo riziko arytmií torsade de pointes. Proto lze doporučit, aby v případě nezbytnosti antibiotické léčby byla přednostně volena antibiotika z jiné skupiny a nikoliv makrolidy nebo fluorochinolony. Je třeba připomenout, že ani makrolidy, ani fluorochinolony nepatří mezi léky první volby u respiračních ani močových infekcí, takže by v praxi neměly vznikat vážné problémy.

Závěr

Pacienti s Parkinsonovou nemocí jsou zpravidla starší pacienti, kteří většinou trpí dalšími nemocemi, a kteří jsou v péči nejen neurologů,

ale též praktických lékařů, internistů a dalších odborníků. Tito by měli vědět o možnosti vzniku psychotických příznaků a včas pacienty odeslat k příslušnému specialistovi. Podrobnější popis jiných komplikací Parkinsonovy nemoci bohužel přesahuje rozsah tohoto článku, proto doporučujeme prostudovat vynikající sdělení MUDr. Václava Dostála Pozdní komplikace Parkinsonovy choroby (27). Dále doporučujeme, aby všichni lékaři, kteří předepisují léky pacientům, kteří jsou též léčeni pro PN, brali v úvahu lékové interakce jak s užívanými antiparkinsoniky, tak eventuálně i s antipsychotiky předepsanými k léčbě psychotického onemocnění, a zejména aby pacientům s kvetiapinem nepředepisovali klarithromycin.

LITERATURA

1. Masopust J, Vališ M. Psychofarmakoterapie psychických komplikací Parkinsonovy nemoci. *Neurologie pro praxi* 2004; 3: 155–159.
2. Rektorová I. Současné možnosti diagnostiky a terapie Parkinsonovy nemoci. *Neurologia pre prax* 2009; 10 (Supl.2): 5–36.
3. Kraus J. Antiparkinsonika. In: *Remedia Compendium*, 2009; čtvrté vydání, 207–220.
4. Freijzer PL, Brenminkmeijer JH. Hallucinations caused by paroxetine taken together with a levodopa-carbidopa preparation. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146(12): 574–575.
5. Norman C, Hesslinger B, Frauenknecht S, et al. Psychosis during chronic levodopa therapy triggered by the new antidepressive drug mirtazapine. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30: 263–265.
6. Caley CF, Friedman JH. Does fluoxetine exacerbate Parkinson's disease? *J Clin Psychiatry* 1992; 53(8): 278–282.
7. Edwards M. Adverse interaction of levodopa with tricyclic antidepressants. *Practitioner* 1982; 226: 1447–1449.
8. Yu K-S, Yim DS, Cho JY, et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of moclobemide according to the genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 266–273.
9. Cho J-Y, Yu KS, Jang IJ, et al. Omeprazole hydroxylation is inhibited by a single dose of moclobemide in homotypic EM genotype for CYP2C19. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 393–397.
10. Ignjatović AR, Miljković B, Todorović D, et al. Moclobemide monotherapy vs. combined therapy with valproic acid or carbamazepine in depressive patients: a pharmacokinetic interactions study. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67(2): 199–208.
11. Marsh L. Depression in Parkinson's disease: current knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13(12): 409. doi: 10.1007/s11910-013-0409-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4878671/pdf/nihms785730.pdf>
12. Beaulieu-Boire I, Lang AE. Behavioral effects of levodopa. *Mov Disord* 2015; 30(1): 90–102.
13. Friedman JH. *Behavioral Neurology* 2013; 27(4): 469–477.
14. Lucca JM, et al. An adverse drug interaction of haloperidol with levodopa. *Indian J Psychol Med* 2015; 37(2): 220–222.
15. Fernandez HH, et al. Treatment of psychosis in Parkinson's Disease. *Drug Saf* 2003; 26: 643–659.
16. Breier A, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 438–445.
17. SPC: Tiapridal® (tiaprid), sanofi-aventis, 11/2016 http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=44133
18. Lees AJ, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42: 380–383.
19. Miyasaka H, et al. A 78-year-old man with young onset parkinsonism and sudden death. *No To Shinkei* 1996; 48: 487–495.



20. Anders M. Antipsychotika, in: Remedia Compendium, 2009; čtvrté vydání, 268–287.
21. Parkinson Study Group: Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. N Engl J Med 1999; 340: 757–763.
22. SPC: Leponex®(klozapin), BGP Products, 3/2017 (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>)
23. Databáze lékových interakcí DrugAgency (dříve Infopharm), verze z října 2017.
24. SPC: Kventiax®(quetiapin), Krka, 2/2017 (<http://www.sukl.cz/modules/medication/se-arch.php>)
25. Woosley RL, Heise CW, Romero KA (www.CredibleMeds.org), QTdrugs List, [18. 5. 2017], AZCERT, Inc., 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755, USA
26. Prokeš M, Suchopár J. Prodloužení intervalu QT způsobené léky. Med. praxi 2014; 11 (1): 34–39.
27. Dostál V. Pozdní komplikace Parkinsonovy choroby. Neurologie pro praxi 2013; 14(1): 28–32.