

i desítky let a jsou považovány za prodromální nebo premotorické stadium onemocnění. K rozvoji dalších NMS, jako jsou halucinace nebo kognitivní dysfunkce, dochází později v průběhu onemocnění. Tyto NMS mohou být důsledkem progresse onemocnění samotného nebo se objevují jako vedlejší účinek dopaminergní léčby (1).

Za hlavní patogenetický mechanismus PN je v současnosti považováno hromadění patologicky konformovaného proteinu alfa-synukleinu v mozkové tkáni v podobě specifických intraneuronálních inkluzí, označovaných jako Lewyho tělíska a Lewyho neurity (2). Alfa-synuklein je neuronální protein, fyziologicky přítomný v mozku, jehož hlavní funkcí je regulace pohybu synaptických vezikul a následné uvolňování neurotransmiterů do synaptické štěrby. U PN a dalších onemocnění označovaných jako synukleinopatie dochází ke vzniku jeho nerozpustných forem, které se hromadí v mozkové tkáni a navozují řadu buněčných dysfunkcí, jejichž výsledkem je neurodegenerativní proces (3).

Vzdor intenzivnímu výzkumu neexistuje v současnosti žádná terapie, která by byla schopna ovlivnit rozvoj, průběh a progresi tohoto onemocnění. Léčba PN tak zůstává stále léčbou symptomatickou a její management je primárně zaměřen na kontrolu motorických projevů. Hlavním pilířem současné terapie zůstávají dopaminergní preparáty nahrazující působení chybějícího dopaminu. Významného pokroku bylo v posledních desetiletích dosaženo v možnostech terapie pokročilého stadia PN pomocí intervenčních metod, jako je hluboká mozková stimulace a léčba pumpovými systémy (4). Cílem tohoto sdělení je podat přehled o skupinách preparátů aktuálně používaných pro perorální léčbu motorických a non-motorických příznaků v časně fázi PN, o možnostech intervenční terapie pokročilého stadia onemocnění a hlavních cílech výzkumu směřovaného k vývoji preparátů s potenciálem modifikovat průběh onemocnění.

Léčba v časném stadiu Parkinsonovy nemoci

Motorické příznaky

Hlavními dopaminergními preparáty k ovlivnění motorických projevů v časně fá-

zi PN stále zůstávají levodopa a dopaminoví agonisté. Z nedopaminergních látek jsou v některých specifických situacích používány inhibitory monoaminoxidázy B (MAO-B), inhibitory katechol-O-metyltransferázy (COMT), anticholinergika nebo amantadin.

Levodopa

Levodopa (L-DOPA) stále představuje zlatý standard v terapii PN. Jedná se o prekurzor dopaminu, na rozdíl od kterého je aktivně transportována přes stěvní stěnu a bez problémů přestupuje přes hematoencefalickou bariéru. L-DOPA je podávána ve fixní kombinaci s periferním inhibitorem DOPA-dekarboxylázy (DDC) jako levodopa/karbidopa nebo levodopa/benserazid. Inhibitor DOPA-dekarboxylázy blokuje konverzi L-DOPA na dopamin již v krevním řečišti, čímž brání přeměně L-DOPA na dopamin před tím, než se dostane do mozku. Výsledkem je zvýšení dostupnosti L-DOPA v centrálním nervovém systému a zmírnění periferních nežádoucích účinků dopaminu. Nemetabolizovaný objem L-DOPA je následně v mozku konvertován na dopamin, který působí na dopaminergních receptorech (zejména třídy D2) jako náhrada za endogenní dopamin (Obr. 1) (5).

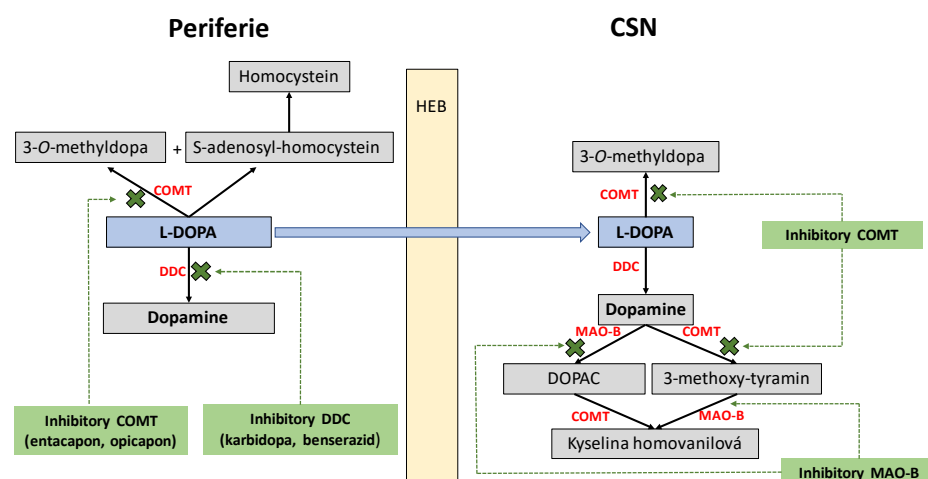
Léčba L-DOPA je standardně zahajována malými dávkami, které se postupně navyšují podle klinické odpovědi a tolerance. Většina pacientů vyžaduje 400–1 000 mg L-DOPA denně podávaných rozděleně do čtyř a více dávek. Klinický účinek L-DOPA se dostavuje

rychle a může trvat, zejména v časných stadiích onemocnění, několik hodin. S progresí onemocnění se doba trvání účinku L-DOPA zkracuje a je nezbytné zvýšení frekvence jejího podávání.

Přestože je léčba pomocí L-DOPA v ovlivnění motorických příznaků velmi účinná, je nevyhnutelně spojena s řadou vedlejších účinků. Většina z nich vyplývá z její přeměny na dopamin již na periférii pomocí již zmíněné DDC; jedná se především o nevolnost, zvracení a ortostatickou hypotenzi. U některých pacientů se lze setkat s neuropsychiatrickými projevy, jako jsou úzkosti nebo halucinace, které jsou důsledkem působení dopaminu v extranigralních oblastech mozku.

Nevyhnutelnou komplikací související s podáváním L-DOPA je rozvoj fluktuací hybnosti a choreiformních dyskinezi. Tyto projevy souvisí s dlouhodobým užíváním L-DOPA; k jejich rozvoji dochází u většiny pacientů v horizontu 3–5 let od zahájení léčby. Za hlavní faktor jejich rozvoje po považována „pulsatilitní“ stimulace dopaminových receptorů navozená systematickou perorální terapií L-DOPA. Důsledkem je habituace efektu L-DOPA a tzv. re-setting („přestavení“) dopaminových receptorů, což vede k rozvoji uvedených fluktuací a dyskinezi (6). Fáze onemocnění, kdy se objeví tyto hybné komplikace, je obecně označována jako pokročilé stadium PN; perorální podávání léků se stává problematickým, charakteristické je zužování terapeutického okna a nemožnost dosažení optimálního

Obr. 1. Periferní a centrální metabolismus L-DOPA a možnosti jeho ovlivnění



CSN – centrální nervový systém; COMT – katechol-O-metyltransferáza; DDC – DOPA – dekarboxyláza; HEB – hematoencefalická bariéra; MAO-B – monoaminoxidáza typu B; DOPAC – kyselina 3,4-dihydroxyfenylactová; L-DOPA – levodopa