

hybného stavu pacienta jakoukoliv úpravou dávek nebo intervalů podávání léků. Řešením v těchto situacích jsou invazivní terapeutické postupy, jejichž hlavním cílem je zajištění kontinuální dopaminergní stimulace. O těchto alternativách léčby bude pojednáno později.

Agonisté dopaminu

Agonisté dopaminu (DA) jsou látky strukturou velmi podobné dopaminu, které stimulují aktivitu dopaminového systému přímo, vazbou na dopaminové receptory. V současné době je známo 5 typů dopaminových receptorů, klasifikovaných jako D1-like (subtypy D1 a D5) a D2-like (subtypy D2, D3 a D4). D2-like receptory jsou hojně zastoupeny ve striatu a jejich selektivní aktivace se ukázala být prospěšnou v ovlivnění motorických příznaků PN. Kromě stimulace D2 receptorů vykazují DA afinitu i k dalším monoaminergním receptorům, což je podkladem jejich dalších efektů a nežádoucích účinků.

Dopaminoví agonisté jsou pro kontrolu motorických příznaků PN obecně méně účinné ve srovnání s L-DOPA. Mohou být užitečnou terapií u mladších pacientů s mírnějšími motorickými projevy nebo u jedinců kteří netolerují L-DOPA. Biologický poločas a trvání účinku se u jednotlivých DA liší. V současnosti jsou používány výhradně non-ergotové deriváty, k nimž patří ropinirol, pramipexol, rotigotin a apomorfín. Od používání dříve oblíbených ergotových derivátů (bromocriptin, pergolid, cabergolin, lisurid) bylo z důvodu vysokého rizika rozvoje fibrotických komplikací zcela upuštěno.

Pramipexol je charakterizován vysoce selektivní afinitou k D2 receptorům a částečnou afinitou k receptorům D3. Jeho poločas je udáván mezi 8–12 hodinami. Je dobře účinný i v relativně nižších dávkách (1,5–5 mg), nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky jsou ortostatická hypotenze a psychiatrické komplikace. Nejvýznamnějším rizikem, je pravděpodobně schopnost vyvolat syndrom náhlého usnutí (7).

Ropinirol je široce užívaným perorálním preparátem, který je vysoce selektivním agonistou D2 a D3 receptorů. Má poměrně dlouhý biologický poločas (až 18 hodin) a je dobře účinný i v nižších dávkách. Terapeutické dávky se většinou pohybují v rozmezí 9–24 mg denně. Z nejčastějších nežádoucích účinků jsou uvá-

děny psychiatrické komplikace a ortostatická hypotenze. Existence formy s prodlouženým uvolňováním umožňuje podávání celého denního terapeutického objemu v jedné dávce (7).

Rotigotin je silným agonistou receptorů D3 a slabším agonistou receptorů D2 s prodlouženým 24hodinovým uvolňováním, který je používán ve formě transdermální náplasti. Vyznačuje se dobrou snášenlivostí s minimem nežádoucích účinků, jejichž množství může narůstat, je-li denní dávka vyšší než 24 mg (7).

Apomorfín je velmi potentní a přímý agonista D1 a D2 receptorů. Jeho chemická struktura je velmi blízká struktuře endogenního dopaminu. Apomorfín je určen pro parenterální podání, protože je velmi rychle metabolizován v zažívacím traktu. Jeho nevýhodou je velmi krátký biologický poločas, udávaný mezi 50–70 minutami. Svůj význam má tak v podobě rescue s.c. injekcí ke zmírnění těžkých „off“ period a v podobě subkutánních infuzí u pacientů s pozdními motorickými komplikacemi (7).

Inhibitory monoaminoxidázy B (MAO-B)

Účinek této skupiny léků spočívá v inhibici monoaminoxidázy B (MAO-B), jednoho z enzymů zapojených do metabolismu dopaminu. Snížení aktivity tohoto enzymu vede ke zvýšení množství endogenního dopaminu (Obr. 1). Léčba inhibitory MAO-B zmírňuje motorické příznaky PN a podobně jako DA může být použita v počáteční fázi onemocnění s cílem oddálit potřebu léčby L-DOPA, a tím rozvoj motorických komplikací.

K aktuálně dostupným preparátům této lékové skupiny patří selegilin, rasagilin a safinamid. Lze je použít u pacientů v iniciální fázi onemocnění s lehkou motorickou symptomatikou, pro jejíž ovlivnění mohou být dostačující, nicméně léčba L-DOPA se v každém případě stane dříve či později nevyhnutelnou. Inhibitory MAO-B jsou všeobecně dobře snášeny; nejčastějším nežádoucím účinkem jsou gastrointestinální potíže. Z dalších vedlejších účinků se mohou objevit bolesti kloubů, deprese, únava, sucho v ústech, závratě, zmatenost, noční můry nebo halucinace.

Inhibitory catechol-O-methyltransferázy (COMT)

Catechol-O-methyltransferáza (COMT) je vedle DDC dalším enzymem podílejícím

se na metabolismu L-DOPA (Obr. 1). Přidání inhibitoru COMT k L-DOPA vede ke zvýšení její dostupnosti v mozku. Inhibitory COMT jsou vždy podávány společně s L-DOPA. Jejich přidání do terapie je jednou ze strategií léčby v případě progresu onemocnění s rozvojem tzv. „wearing-off“ fenoménu, což znamená zkracování doby trvání efektu jednotlivých dávek samostatně užívané L-DOPA. Inhibitory COMT jsou buď součástí kombinovaných preparátů levodopa/karbidopa/entacapon, nebo se podávají ve formě čistého entakaponu či opikaponu. **Entakapon** působí jako inhibitor COMT pouze periferně a je podáván s každou dávkou L-DOPA. Jeho účinnost je vysoká, redukce dávky L-DOPA při podávání entacaponu bývá až 30–40%. Výhodou **opikaponu** je lepší farmakokinetický profil, který umožňuje jeho podávání v jedné denní dávce. Od používání dříve dostupného tolcaponu bylo upuštěno poté, co se v souvislosti s jeho užíváním objevilo několik případů těžké hepatotoxicity s fulminantním průběhem.

Anticholinergika

Anticholinergika představují skupinu léků používaných v léčbě motorických projevů PN, které působí prostřednictvím nedopaminergních mechanismů. Jedná se o antagonisty cholinergních receptorů, čímž snižují aktivitu neurotransmiteru acetylcholinu. Jejich použití vychází z předpokladu, že ztráta dopaminergních neuronů vede k narušení normální rovnováhy mezi dopaminem a acetylcholinem v mozku; anticholinergní léky tak mohou vést k obnově a udržení rovnováhy mezi těmito dvěma neurotransmitery. Přestože je jejich role v této indikaci omezená a jsou předepisovány velmi zřídka, mohou být přínosné zejména v ovlivnění třesu u PN; svou úlohu tak mohou splnit zejména u mladších pacientů s dominujícím třesem. U starších osob a u pacientů s kognitivní dysfunkcí nejsou doporučovány s ohledem na vysoké riziko rozvoje zmatenosti.

Amantadin

Amantadin je antagonistou N-methyl-D aspartát (NMDA) receptorů a je schválen i pro léčbu PN. Blokádou glutamatergní aktivity může vést ke snížení L-DOPA indukovaných dyskinezií. Obecně je dobře snášen, z nežá-