
9 LÉČBA PARKINSONOVY NEMOCI

Evžen Růžička

9.1 ÚVOD

Léčba Parkinsonovy nemoci je jednou z nejnadějnějších oblastí soudobé neurologie. Ačkoli dosud není znám léčebný postup, který by onemocnění vyléčil nebo alespoň zastavil jeho progresi, je možné účinně a dlouhodobě potlačovat jednotlivé příznaky nemoci a zmírňovat její dopady na každodenní život pacienta.

Parkinsonovu nemoc nelze vyléčit, je však možno dlouhodobě a účinně potlačovat její příznaky.

K optimálnímu léčebnému působení u Parkinsonovy nemoci nestačí užívat léky, ačkoli mnozí pacienti (i někteří lékaři) by takové řešení rádi považovali za dostatečné. Dnes dostupné léky sice zmírňují chorobné projevy, ale samy o sobě nevedou nutně k návratu ztracených funkčních schopností. Úspěšnější je takové léčení, ve kterém se kombinuje užívání léků s dalšími postupy. Proto jsou nedílnou součástí léčebné péče o pacienta s Parkinsonovou nemocí režimová opatření, rehabilitace, cvičení a pohybová reedukace (viz v příslušných kapitolách knihy). Své místo má i léčba neurochirurgická, která může pomoci v určitých případech, kde jsou ostatní postupy málo účinné.

Pro každého nemocného je nesmírně důležité vytvořit si vhodný vlastní postoj k onemocnění a k jeho léčbě. Samozřejmě to není snadné a nepovede se to hned. Pacient nesmí pasivně spoléhat pouze na pomoc lékaře a užívání léků. Velmi důležitá je vlastní vůle k pravidelnému pohybu, cvičení, k aktivnímu překonávání obtíží, hledání náhradních způsobů řešení při zdravotních komplikacích života.

Neobyčejně důležitým předpokladem úspěšného boje pacienta s jeho nemocí je podpora, které se mu dostává od jeho rodiny a blízkých, kteří svým chápavým a poučeným postojem mohou nemocnému velmi usnad-

nit překonávání nejrůznějších problémů a překážek spojených s nemocí. Jestliže jedním z tradičně uváděných rysů Parkinsonovy nemoci je tendence k snížení aktivity, depresivnímu ladění, k uzavírání se do sebe, mělo by okolí naopak vyhledávat příležitosti k zapojení pacienta do rodinných a společenských událostí, ačkoliv při nich bude hrát třeba zdánlivě pasivní úlohu.

Zatímco obecný postoj společnosti ke starším a chronicky nemocným občanům zdaleka není na žádoucí úrovni, stále významněji se projevují občanské aktivity zaměřující se na podporu nemocných. Jednou z nich je Společnost Parkinson, občanská humanitární organizace sdružující nemocné s Parkinsonovou nemocí, jejich rodinné příslušníky, zdravotníky a všechny příznivce, s cílem podporovat zdravotní, sociální a osvětové programy ve prospěch spoluobčanů postižených Parkinsonovou nemocí (viz kapitola 16). Vidíme stále rostoucí počet nemocných, kteří se stávají členy Společnosti, nadšeně diskutují na osvětových přednáškách, hlásí se ke skupinovému cvičení, k rekondičním pobytům atd. Zdá se, jako by dřívější obraz pacienta s Parkinsonovou nemocí jako pasivní, odevzdané, depresivní bytosti byl více ovlivněn chybným postojem laické i odborné veřejnosti k nemoci, než její skutečnou podstatou.

Při léčbě Parkinsonovy nemoci je nutno podávání léků kombinovat s dalšími postupy, zejména s rehabilitací a cvičením. Nezbytná je podpora rodiny a společnosti, ale také vlastní aktivní postoj nemocného.

V této kapitole budeme hovořit především o možnostech lékových a neurochirurgických léčby Parkinsonovy nemoci. Cílem není přinést „kuchařku“, podle které by se pacient mohl léčit sám a nemusel „ztrácet čas“ v čekárně odborné ambulance. Takové pokusy o samoléčení zpravidla nekončí dobře. Dokonce ani lékaři postižení Parkinsonovou nemocí, kteří se stali našimi pacienty, se neléčí sami, protože vědí, že nikdo přesně nedokáže odhadnout vlastní zdravotní stav a určit vhodnou léčbu.

Každý nemocný má však právo na informace o nemoci a o možných způsobech jejího léčení. Dobře informovaný pacient se lépe dokáže poradit o svých problémech a stává se partnerem svému lékaři při rozhodování o léčebném postupu, kdy je nutno vždy vážit možný efekt léčby s ohledem na situaci a potřebu nemocného a ve vztahu k potenciálním rizikům.

Nemocný by měl být plně informován o podstatě a možnostech léčení své nemoci.

Nemocný s Parkinsonovou nemocí se zpravidla léčí u specialisty v oboru neurologie, jenž má být dokonale obeznán s problematikou onemocnění a s možnostmi léčby. Tím není řečeno, že by pacient nemohl být v trvalé péči praktika či rodinného lékaře, kterému důvěřuje. Zpravidla však bývá nutné, aby stav sledoval v časových odstupech odpovídajících vývoji onemocnění specialista, který také rozhoduje o léčebném postupu. Na počátku onemocnění obvykle postačí kontroly s odstupem 6 měsíců, později je zpravidla nutno navštěvovat odborníka častěji.

V některých zdravotnických zařízeních se vytvořily týmy specialistů, kteří jsou zaměřeni na péči o nemocné s Parkinsonovou nemocí a s dalšími příbuznými chorobami ze skupiny tzv. extrapyramidových poruch a na onemocnění s abnormálními pohyby. Tato tzv. Extrapyramidová centra slouží zejména ke konzultaci nemocných s neobvyklými příznaky a těch, kteří neodpovídají dobře nebo očekávaným způsobem na běžnou léčbu.

Každý pacient s Parkinsonovou nemocí má právo být léčen odborným lékařem obeznámeným s touto problematikou.

9.2 PŘEHLED LÉKŮ UŽÍVANÝCH U PARKINSONOVY NEMOCI

Skupinu tzv. *antiparkinsonik*, tj. látek určených pro léčbu Parkinsonovy nemoci, lze podle jejich účinků rozdělit takto:

1. základní léky – nahrazují chybějící dopamin
 - levodopa
 - agonisté dopaminu
2. přídatné léky – mění metabolismus levodopy a dopaminu, nebo působí na jiné systémy nervových přenašečů
 - inhibitory monoaminoxidázy typu B (MAO-B) – selegilin, rasagilin
 - inhibitory katechol-O-methyltransferázy (COMT) – entakapon, tolkapon
 - amantadin
 - anticholinergika
3. pomocné léky – ovlivňují vedlejší příznaky a komplikace
 - domperidon, antidepresiva, anxiolytika, sedativa a hypnotika, inhibitory acetylcholinesterázy (kognitiva), atypická neuroleptika aj.

9.2.1 Základní léky

9.2.1.1 LEVODOPA

Objev léčebného účinku levodopy je jedním z velkých vynálezů moderní medicíny. Způsobil zásadní změnu osudu a kvality života pacientů s Parkinsonovou nemocí a otevřel naději, že podobně se podaří vyřešit i jiné předtím neléčitelné nervové choroby. Levodopa se stala základním lékem Parkinsonovy nemoci a její klíčová úloha v léčbě trvá i přes další vývoj našeho poznání o mechanismech onemocnění.

Podkladem Parkinsonovy nemoci je nedostatek dopaminu, jedné z látek přenášejících nervové vzruchy v mozku. Při nedostatku dopaminu v mozku pacientů s Parkinsonovou nemocí vzniká typická porucha hybnosti. Nabízí se tedy logická myšlenka dodat pacientům chybějící dopamin podobně, jako se nemocným s cukrovkou podává inzulin. Léčit Parkinsonovu nemoc přímo dopaminem však nelze z několika důvodů, především proto, že dopamin by sám dobře nepronikal z krevního řečiště do mozku. Dopamin navíc velmi účinně působí přímo v krevním oběhu, ovlivňuje činnost srdce a krevní tlak, čehož se dokonce využívá při léčbě některých chorobných stavů, u nemocných s Parkinsonovou nemocí by však tyto oběhové účinky byly nežádoucí. Proto vznikla myšlenka využít v léčbě látku s chemickým názvem L-3,4-dihydroxyfenylalanin (zkratka L-DOPA, levodopa).

Levodopa je přirozená látka, z níž běžně v těle člověka a dalších živočichů jednoduchou enzymatickou přeměnou (působením enzymu dopa-dekarboxylázy) vzniká dopamin. Levodopa sama vzniká z tyrosinu, jedné z esenciálních aminokyselin nacházejících se hojně v živočišných i rostlinných bílkovinách v potravě. Levodopa na rozdíl od dopaminu proniká snadno z krevního oběhu do mozku, v jehož buňkách pak z levodopy vzniká dopamin.

Zavádění levodopy do léčby Parkinsonovy nemoci v šedesátých letech dvacátého století však nebylo bez počátečních překážek. K příznivému ovlivnění hybnosti bylo nutno podávat velké dávky, protože většina podané levodopy se spotřebovávala v krevním oběhu mimo mozek. Nadbytečný dopamin vzniklý mimo mozek působil řadu oběhových a zažívacích obtíží. Tyto nežádoucí vedlejší účinky levodopy se podařilo zmírnit až přidávkem látek, jež blokují enzymatickou přeměnu levodopy mimo mozek a „šetří“ tak účinek levodopy pro mozek. Většina podané levodopy se v tom případě dostává až ke svému cíli, je možno podávat menší dávky a k nežádoucím účinkům většinou nedojde

či jsou jen přechodné. Dnes se v léčbě Parkinsonovy nemoci používají již výlučně kombinované přípravky levodopy s inhibitory dopa-dekarboxylázy benserazidem (Madopar) nebo karbidopou (Nakom, Isicom, Sinemet). Mezi účinky preparátů obsahujících karbidopu či benserazid není v praxi žádný rozdíl. Rozhodující je obsah látky účinné v mozku, jíž je pouze levodopa.

■ ÚČINKY LEVODOPY NA PŘÍZNAKY PARKINSONOVY NEMOCI

U pacientů s Parkinsonovou nemocí potlačuje levodopa zejména základní příznaky onemocnění, tj. zpomalenost a omezení pohybů (bradykinezi, hypokinezi), svalovou ztuhlost (rigiditu) a třes (tremor), i když 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.

Další příznaky onemocnění však levodopa neovlivňuje ve všech případech stejně dobře. Existují dokonce některé projevy, které, pokud jsou přítomny, na léčbu levodopou odpovídají špatně nebo neodpovídají vůbec, například zácpa, zarázy při chůzi, poruchy stability a pády.

Levodopa je obecně bezpečný a dobře snášený lék, pokud se podává doporučeným způsobem. Jedinou chorobou, při které je podávání levodopy striktně zakázáno, je oční onemocnění, tzv. glaukom s uzavřeným úhlem. Naštěstí je tato forma zeleného zákalu vzácná, přesto by zvláště starší pacienti s Parkinsonovou nemocí měl před zahájením léčby vyšetřit oční lékař.

Zvýšené opatrnosti je třeba u pacientů trpících zároveň glaukodem se širokým úhlem, srdečním či plicním onemocněním, vředovou chorobou žaludku, chorobami jater, ledvin a žláz s vnitřní sekrecí nebo psychickým onemocněním.

■ ČASNÉ VEDLEJŠÍ ÚČINKY LEVODOPY

Léčba levodopou může vyvolávat různé vedlejší projevy a komplikace, z nichž většinu lze velmi snadno odstranit vhodným postupem při nasazování a dalším vedení léčby. 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. Problém v podstatě tkví v tom, že na počátku léčby není dostatečně benserazidem nebo karbidopou blokována tvorba dopaminu mimo mozek, kde dráždí čidla zažívacího traktu, srdce, cév, ale též cent-

rum zvracení. Pak se stává, že nemocní po požití prvních tablet léku zjistí, že léčbu nesnášejí, že vedlejší účinky jsou natolik silné a nepříjemné, že se vůbec nemohl projevit eventuální příznivý účinek levodopy. Stává se bohužel, že jsou nemocní takto nadlouho zbaveni možnosti efektivní léčby pro nesnášenlivost či dokonce pro domnělou neúčinnost levodopy.

Správný postup v naprosté většině případů nežádoucím účinkům levodopy zabrání. Léčba se nasazuje pozvolna (zpravidla od 50 mg levodopy), takže pacient musí být trpělivý a brát léky podle rozpisu, i když se zdánlivě „nic neděje“. Příznivé účinky nastoupí až po dosažení účinné dávky (obvykle 300–400 mg levodopy denně) za několik týdnů. Na počátku by se levodopa měla podávat ve formě obsahující vyšší podíl inhibitoru dopa-dekarboxylázy (Madopar, Isicom 100 nebo Nakom mitte obsahují 20 % benserazidu nebo karbidopy, ostatní preparáty jen 9 %). 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. Později při dlouhodobé léčbě tyto vedlejší účinky obvykle vymizí.

■ LEVODOPA A PROBLÉMY TĚŽKÝCH FOREM PARKINSONOVY NEMOCI

Od počátku sedmdesátých let 20. století, kdy se levodopa stala základním lékem Parkinsonovy nemoci, se zcela změnila prognóza onemocnění. Život nemocných znovu nabyl smyslu, vrátili se ke svým rodinám, práci a zálibám. Na rozdíl od období před levodopou se průměrná doba života pacientů s Parkinsonovou nemocí téměř přestala lišit od zbytku zdravé populace.

Po určité době se však u některých pacientů objevují změny v reakci na léčbu – fluktuace (kolísání) stavu hybnosti, především zkrácené trvání účinku jednotlivých dávek léčby (tzv. wearing-off), jež časem může vyústit ve více či méně pravidelné střídání stavů dobré („ON“) a špatné („OFF“) hybnosti. Navíc vznikají další komplikace, jež nebyly známy před érou levodopy – především abnormální mimovolní pohyby (dyskineze) vyvolané léčbou. U rizikových nemocných (ve vysokém věku, s již existujícími duševními poruchami) se mohou po levodopě objevit přeludy a jiné nežádoucí duševní projevy.

Jak se ukázalo, tyto pozdní projevy Parkinsonovy nemoci jsou způsobeny jednak prodlouženým trváním onemocnění a dalším postupem cho-

robných změn, ale i dlouhodobým nepřírozeným drážděním nervového systému působením léků. Nepotvrdila se sice obava, že by levodopa byla v běžně užívaných dávkách toxická a že by tím urychlovala postup nemoci, ale ke vzniku pozdních komplikací u Parkinsonovy nemoci prokazatelně přispívá kolísání hladiny dopaminu, ke kterému dochází zvláště při užívání levodopy v delších časových intervalech (hladina dosahuje vrcholu již asi za hodinu po dávce a pak rychle klesá). Léky by se tedy měly podávat tak, aby hladiny levodopy a dopaminu v mozku co nejméně kolísaly. Proto je od začátku léčby vhodné častěji podávat menší dávky léku, pomalu je zvyšovat přiměřeně stavu pacienta a podle potřeby kombinovat levodopu s dalšími přípravky. To vše je pochopitelně úkolem lékaře, který by také měl pacienta poučit o nutnosti pravidelného užívání léků podle stanoveného rozpisu a o tom, že by mohlo být nebezpečné dávky o své vůli zvyšovat nebo naopak léčbu náhle přerušit.

Ve snaze prodloužit účinek jednotlivých dávek levodopy byly vyvinuty *retardované preparáty* (se zpomaleným uvolňováním účinné látky) – Madopar HBS, Sinemet CR. Po jejich podání skutečně trvá účinek o něco déle, čímž se může zmírnit kolísání hybnosti v pokročilých stádiích Parkinsonovy nemoci. Nebyla však prokázána žádná výhoda ani preventivní efekt podávání retardovaných preparátů v časném stadiu nemoci. Nevýhodou retardovaných preparátů je opožděný nástup účinku, proto je nutno kombinovat je zvláště u pacientů s výrazným kolísáním hybnosti se „standardní“ levodopou. Další nevýhodou těchto preparátů u pacientů s pokročilou Parkinsonovou nemocí je zhoršené a nestálé vstřebávání ze zažívacího traktu, takže zvláště po jídle bývá účinek menší nebo vůbec nenastoupí. Někdy může naopak vinou nepravidelného vstřebávání docházet ke kumulaci efektů dávek a tím ke zhoršení léčbou vyvolaných mimovolních pohybů. Retardované preparáty levodopy se proto podávají především večer, kdy pomohou překlenout období spánku a zmírnit noční projevy onemocnění.

Nejrychlejší nástup účinku má naopak *rozpuštěná forma levodopy* (Madopar 62,5, Isicom), jejíž účinek nastupuje brzy po vypití sklenky vody s rozpuštěnou tabletou. V nouzi je možno pro dosažení rychlejšího nástupu účinku vsypat do vody dávku standardní levodopy po rozdrcení na prášek.

Od roku 2006 je navíc k dispozici preparát Stalevo, ve kterém je levodopa zkombinována s inhibítorem dopa-dekarboxylázy a s entakaponem, látkou, která zpomaluje odbourávání levodopy a zvyšuje její dostupnost pro mozek (viz dále).

■ LEVODOPA A PŘÍJEM POTRAVY

Jak již bylo řečeno, levodopa vzniká z aminokyseliny tyrosinu a je chemicky blízká dalším aminokyselinám z potravy. Tyto látky jsou bohatě obsaženy v bílkovinách (zejména v mléku a mléčných výrobcích). Mechanismy trávení a vstřebávání jsou společné pro všechny tyto aminokyseliny i pro levodopu. Pokud tedy je dávka levodopy požitá současně s bílkovinnou potravou, může být její účinek slabší. Při vstřebávání ve střevě i při přechodu do mozku může být totiž levodopa vytlačena množstvím ostatních aminokyselin vznikajících při štěpení bílkovin.

Dalším faktorem, který může ovlivnit vstřebávání levodopy (i jiných léků), je náplň žaludku. Zvláště v pozdních stádiích onemocnění, kdy bývá zpomalené vyprazdňování žaludku a postup střevem, může efekt dávky léků po jídle nastupovat se zpožděním a být menší, než by byl při prázdném žaludku.

Co z toho prakticky vyplývá pro užívání léků? Na začátku větší léčba zabírá stejně dobře nalačno i po jídle. Obtíže se objevují až s postupem onemocnění, po vyčerpání vnitřních zásobáren dopaminu a s případnými změnami trávení. Pokud se efekt dávek levodopy zkracuje, je po jídle slabší nebo nastupuje opožděně, je nutno přípravky obsahující levodopu užívat na lačno (nejméně 1/2 hodiny před jídlem nebo 1 hodinu po jídle). Pokud pacient špatně snáší léky nalačno, je možné dávku zajist malým množstvím sacharidové potravy (sušenkou, kouskem pečiva, ovocem).

■ LEVODOPA V GELOVÉ FORMĚ PODÁVANÁ PUMPOU DO TENKÉHO STŘEVA

Methylester levodopy v gelové formě (Duodopa) byl do naší praxe zaveden v roce 2008. Je poslední možností léčby u pacientů, kde je zachována odpověď na levodopu, ale tato léčba je provázena těžkými komplikacemi – kolísáním stavu hybnosti s invalidizujícími stavy („OFF“), mimovolnými pohyby a případně i psychotickými projevy. Pokud se tyto komplikace nedaří zvládnout běžnými preparáty a z různých důvodů nepřichází v úvahu hluboká mozková stimulace (viz dále), je na místě úvaha o zavedení léčby levodopou ve formě gelu, který se podává katetrem (plastovou hadičkou) zavedeným přes břišní stěnu a žaludek až do horní části tenkého střeva. Látka plynule po celý den vtéká přímo do střeva v množství, které je na pumpě nastaveno tak, aby odpovídalo

potřebám pacienta. Ve střevě se levodopa plynule vstřebává, nezávisle na příjmu potravy a dalších vlivech. Výsledkem je stabilizace stavu hybnosti a většinou i zmírnění ostatních komplikací. Zavádění této léčby, která je vysoce nákladná a organizačně náročná, se provádí pouze ve specializovaných centrech. Je rezervována pro nejtěžší případy pokročilé Parkinsonovy nemoci, kde byly vyčerpány všechny ostatní léčebné možnosti.

Levodopa je hlavním lékem pro ovlivnění příznaků Parkinsonovy nemoci a je dosud v této indikaci nenahraditelná navzdory problémům, které s sebou může přinášet její dlouhodobé podávání.

9.2.1.2 AGONISTÉ DOPAMINU

Nedostatek dopaminu v mozku je hlavním dějem vedoucím ke vzniku příznaků Parkinsonovy nemoci. Jednou z možností léčby je podávat levodopu, ze které enzymatickou přeměnou v mozku vzniká chybějící dopamin. Existuje však ještě jedna možnost náhrady dopaminu, a to látkami, které procházejí z krevního oběhu do mozku, nevyžadují žádné další metabolické přeměny a samy účinkují na příslušné receptory podobně jako dopamin – tzv. agonisty dopaminu.

V současnosti je známa řada těchto látek, jež se navzájem nepatrně liší způsobem a vydatností svého účinku. U nás dostupné léky této skupiny jsou pramipexol (Mirapexin) a ropinirol (Requip). Využívání starších preparátů (tzv. ergotových derivátů) bromokriptinu a pergolidu se značně snížilo pro riziko nežádoucích změn srdce, ledvin a dalších orgánů, pro které musí takto léčení pacienti podstupovat pravidelná kontrolní vyšetření (viz níže).

Hlavní léčebné využití agonistů dopaminu je u pacientů trpících komplikacemi pokročilé Parkinsonovy nemoci – fluktuacemi hybnosti a polékovými dyskinezemi. Přídavek agonisty k levodopě tlumí kolísání stavu hybnosti a většinou dovolí snížit dávky levodopy, takže se podaří zmírnit i dyskineze.

Další indikací je samostatné podávání agonisty (tzv. monoterapie agonistou dopaminu) v časném stadiu onemocnění. Na rozdíl od levodopy účinek agonisty zpravidla nastupuje pomaleji a někdy nebývá tak vydatný. Podstatnou výhodou ale je, že při počáteční monoterapii agonistou dopaminu se oddaluje potřeba léčby levodopou a především se prokazatelně snižuje výskyt pozdějších komplikací. Některé studie dokonce naznačují, že časně podávání agonistů dopaminu má u Parkin-

sonovy nemoci tzv. neuroprotektivní (ochranný) účinek, jímž se zpomaluje postup chorobných změn.

Omezení použití (glaukom s uzavřeným úhlem atd.) a časné vedlejší účinky jsou podobné jako u levodopy (nevolnost, zvracení, poklesy krevního tlaku při příliš rychlém stoupání dávek). Agonisty dopaminu je tedy nutno podávat od velmi nízkých počátečních dávek, jen velmi pomalu zvyšovat, popřípadě kombinovat s domperidonem. Při podávání agonistů dopaminu je poněkud větší nebezpečí nežádoucích duševních projevů než u levodopy. Zvýšené opatrnosti je proto zapotřebí u rizikových pacientů, zejména ve věku nad 65 let nebo s projevy paměťové poruchy či deprese.

Agonisté dopaminu mohou navíc mít nežádoucí vedlejší účinky mimo nervový systém. Ergotové deriváty mohou vyvolávat vazivovou přeměnu drobných cév, srdečních chlopní, plicních obalů, tkání v okolí ledvin a močůvodů. Objeví-li se varovné příznaky, jako jsou otoky nebo barevné změny kůže bérců, dušnost, bolesti na hrudníku či změny množství a vzhledu moči, pacient by měl neprodleně upozornit lékaře, který provede nutná vyšetření a rozhodne o změně léčby. Úporné otoky dolních končetin mohou však vznikat i při léčbě pramipexolem nebo ropinirolem.

Další potenciální závažnou komplikací všech agonistů dopaminu (a vzácněji i levodopy) je nadměrná denní spavost či dokonce náhlé usínání bez předchozího varování při činnostech, které vyžadují bdělost (řízení auta apod.). V takových případech bývá jen někdy úspěšná záměna jiným preparátem. Pacienti léčení agonisty dopaminu musí být na toto riziko připraveni a pokud se objeví ospalost během dne nebo náhlé usínání, nesmí řídit motorová vozidla a musí se vyvarovat také dalších potenciálně nebezpečných činností (práce s nebezpečnými stroji, ve výškách apod.). Nebezpečí se zvyšuje, pokud se agonista dopaminu užívá spolu s jinými léky způsobujícími ospalost nebo s alkoholem, protože jejich účinky se mohou sčítat.

9.2.2 Přídavné léky

9.2.2.1 INHIBITORY MAO-B

Selegilin (Apo-seleg, Cognitiv, Jumex, Sepatrem aj.) působí blokádu monoaminoxidázy typu B (MAO-B), jednoho z enzymů odbourávajících v mozku dopamin. Zablokuje-li se MAO-B selegilinem, mělo by se zvýšit množství dopaminu v mozku, takže selegilin by mohl zmírňovat příznaky Parkinsonovy nemoci. Podle další teorie by blokáda MAO-B selegilinem mohla mít ochranný (neuroprotektivní) vliv na nervové buňky vyrábějící

dopamin a zpomalovat tak vývoj onemocnění. Tento předpoklad se však nepodařilo jednoznačně ověřit. Na druhou stranu nebylo potvrzeno ani podezření, že selegilin zvyšuje riziko postižení srdce a cév.

Klinická zkušenost ukázala, že selegilin má při samostatném podávání jen slabý účinek na příznaky Parkinsonovy nemoci a v pozdějších stadiích nemoci jen nepodstatně prodlužuje účinek jednotlivých dávek levodopy. U pokročilé Parkinsonovy nemoci, při kombinovaném podávání s levodopou a dalšími přípravky, však selegilin zvyšuje riziko zmatenosti a jiných nežádoucích duševních projevů. Navíc může nastat problém při potřebě léčby deprese, protože u nemocných léčených selegilinem nelze použít běžné přípravky zvyšující obsah serotoninu v mozku (viz dále).

V současnosti proto neurologové již jen ojediněle nasazují selegilin v časných stadiích Parkinsonovy nemoci, kde předpokládají, že by mohl zmírnit lehké počáteční příznaky a snad i zpomalit postup onemocnění. K dosažení blokády MAO-B a k účinku na příznaky Parkinsonovy nemoci stačí dávka selegilinu 5–10 mg denně (tj. např. 1 až 2 tbl. Jume-xu), která se obvykle v časných stadiích nemoci snáší bez jakýchkoli komplikací. Lék by se měl podávat jen ráno nebo dopoledne, protože selegilin může svým vlastním budivým efektem rušit spánek. V pozdějších stadiích, kdy převažuje riziko nežádoucích účinků, se selegilin obvykle již nepodává. Léčba selegilinem se z výše uvedených důvodů vůbec nedoporučuje u nemocných s rizikem duševních komplikací nebo srdečních a cévních onemocnění.

Rasagilin (Azilect) je novější preparát ze skupiny inhibitorů MAO-B, s podobnými vlastnostmi jako selegilin, ale jeho používání se zdá být podle výsledků provedených studií bezpečnější. V současnosti u něj není stanovena úhrada zdravotními pojišťovnami, a není proto v ČR dostupný.

9.2.2.2 INHIBITORY COMT

U Parkinsonovy nemoci je porušena fyziologická rovnováha mezi dostupným množstvím levodopy, tvorbou dopaminu a jejich dalšími metabolity. Tuto rovnováhu spolu s MAO a dalšími enzymy zajišťuje enzym katechol-O-methyltransferáza (COMT), která v celém těle odbourává levodopu a dopamin. Blokádou COMT se může zvýšit hladina levodopy v krvi a tím i její dodávka do mozku. Konečným výsledkem je pak prodloužení účinku jednotlivých dávek levodopy a zvýšení hladiny dopaminu v mozku. S tímto cílem byly vyvinuty inhibitory COMT entakapon a tolkapon.

Entakapon (Comtan, též součást kombinovaného přípravku Stalevo) je určen k podávání současně s levodopou u pacientů s pozdními hybnými komplikacemi Parkinsonovy nemoci (s kolísáním hybnosti a zkrácením účinku jednotlivých dávek levodopy). Entakapon prodlužuje efekt dávek levodopy a zmírňuje tak kolísání hybnosti. Pokud lékař rozhodne o přidání entakaponu k levodopě, je možné nasadit léčbu ihned v plné dávce, tj. 1 tbl. Comtanu s každou dávkou levodopy nebo preparát Stalevo, ve kterém už je entakapon obsažen spolu s levodopou (a s karbidopou). Efekt se dostaví prakticky okamžitě – prodlouží se trvání účinku jednotlivých dávek, takže vymizejí nebo se aspoň zkrátí období zhoršené hybnosti („OFF“). Vedlejším účinkem může být zhoršení dyskinezií nebo jiné projevy relativního předávkování levodopou, jež však zpravidla ustoupí snížením nebo prodloužením intervalu mezi dávkami levodopy. Entakapon nevyvolává žádné závažnější nežádoucí účinky. Nemocní pouze musí být připraveni na to, že budou mít tmavší okrovou moč, což však neznamená žádné postižení jater či ledvin, ale pouze odráží vylučování účinné látky močí.

Tolkapon (Tasmar) se z těla odbourává pomaleji než entakapon, proto se podává pouze ve 3 denních dávkách. Jeho účinky na metabolismus levodopy a tím na hybnost pacientů jsou srovnatelné s entakaponem, ale mohou být silnější a delšího trvání. Rizikem tolkaponu je poškození jater, které bylo sice pozorováno jen v nepatrném procentu léčených osob, ale přesto je u všech pacientů léčených tolkaponem nutno pravidelně provádět odběry krve pro kontrolu jaterních enzymů.

9.2.2.3 AMANTADIN

Amantadin byl původně vyvinut jako protichřipkový lék. Na jeho příznivý účinek u Parkinsonovy nemoci se přišlo náhodou, když se ukázalo, že hybnost pacientů s Parkinsonovou nemocí se po amantadinu překvapivě lepší. Následující výzkum ukázal, že amantadin působí na mozek různými mechanismy, mimo jiné má anticholinergní účinky (viz dále) a nepřímo zvyšuje množství dopaminu v nervových spojích. Tím může zmírňovat základní parkinsonské příznaky – hypokinezi, rigiditu i třes. Navíc amantadin blokuje receptory pro kyselinu glutamovou, čímž může potlačovat levodopou vyvolané dyskineze v pozdních stádiích Parkinsonovy nemoci.

V časně fázi Parkinsonovy nemoci se amantadin podává pro svůj účinek na počáteční příznaky onemocnění. Druhým důvodem k podá-

ní amantadinu jsou hybné komplikace Parkinsonovy nemoci, zejména dyskineze, které může lék tlumit. Obvyklá dávka amantadin hydrochloridu (Viregyt K) je 3–4 tbl. po 100 mg denně, u amantadin sulfátu (PK-Merz) lze výjimečně podat až 6 tbl. po 100 mg denně.

Navíc je k dispozici amantadin sulfát v infuzní formě (PK-Merz Infusion), který je u Parkinsonovy nemoci jedním z mála dostupných injekčních léků pro řešení náhlých stavů s nedostatkem dopaminu (pooperační a jiné těžké stavy s nemožností podávání léků ústy). Infuzní kúra amantadinu může v některých případech přinést dlouhodobější ústup hybných komplikací snad „přeladěním“ stavu receptorů.

Amantadin se většinou dobře snáší, v závislosti na velikosti dávky se však mohou vyskytnout vedlejší účinky podobné anticholinergikům (viz dále – rozmazané vidění, sucho v ústech, zácpa, poruchy močení). Jen výjimečně vyvolává lék bolest hlavy, nervozitu, nespavost a zažívací obtíže. Zatímco amantadin nevyvolává při samostatném podávání zpravidla ani u starších nemocných nežádoucí duševní změny, v kombinaci s levodopou a jinými léčivy patří v tomto směru mezi rizikové léky a podávání by mělo být omezeno na věk do 65 let.

9.2.2.4 ANTICHOLINERGIKA

Anticholinergika (léky omezující nervový přenos zprostředkovaný acetylcholinem) byla po sto let od druhé poloviny 19. století až do objevu levodopy jedinými alespoň částečně účinnými prostředky pro léčbu Parkinsonovy nemoci. Jejich využití 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. Díky pokrokům, jichž bylo dosaženo v posledních 40 letech, zůstává však již dnes pro anticholinergika jen zcela okrajové místo v léčbě Parkinsonovy nemoci. Léčebné využití anticholinergik je omezeno jejich četnými nežádoucími vedlejšími účinky. Jejich podávání je zakázáno u glaukomu s uzavřeným úhlem, při zbytnění prostaty a při poruchách činnosti a průchodnosti zažívacího traktu. Působení anticholinergik může vést k poruchám zraku (rozmazané vidění, zhoršená akomodace), zažívacím obtížím (sucho v ústech, zácpa), poruchám močení, poruchám srdeční činnosti. U starších nemocných nebo u pacientů, kteří již trpí duševním úbytkem, mohou anticholinergika vyvolat poruchy paměti, zmatenost

a další nežádoucí duševní projevy. Pro tato rizika se neurologové mají zásadně vyhýbat podávání anticholinergik u osob starších 65 let nebo tam, kde již jsou známky duševního úbytku.

U nás jsou k dispozici *biperiden* (Akineton), *benzatropin* (Apo-Benzotropin) a *procyklidin* (Kemadrin). Obecnou zásadou léčby je pomalu nasazovat a zvyšovat dávku anticholinergika podle účinku a výskytu nežádoucích vedlejších účinků. Při vysazování anticholinergika je nutno postupovat zvláště zvolna (např. o 1/2 tbl. za 14 dnů nebo ještě pomaleji). Při rychlejším vysazení by hrozilo závažné zhoršení stavu nemocného.

9.2.3 Pomocné léky

9.2.3.1 DOMPERIDON

Domperidon (Motilium) se používá ve vnitřním lékařství ke zlepšení činnosti žaludku a střev. Jeho účinek je založen na blokadě receptorů pro dopamin ve stěně trávicí trubice, ale blokuje i receptory v srdci a cévách a receptory v centru zvracení. Proto je vhodný k prevenci a potlačení vedlejších účinků levodopy a agonistů dopaminu (viz výše). Mimo to může domperidon zlepšovat vyprazdňování žaludku a tím rovněž přispívat k úspěchu tabletové léčby Parkinsonovy nemoci.

Motilium se podává v denní dávce 3 až 6 tbl. Před nasazením léčby levodopou nebo agonisty dopaminu, ale i před zvýšením dávek těchto léků, je nejvhodnější dvou- až třídní podávání domperidonu, protože tak dojde k zablokování všech volných periferních receptorů.

9.2.3.2 ANTIDEPRESIVA

Ke vzniku deprese nejpodstatněji přispívá nedostatek dopaminu a dalších nervových přenašečů, zejména serotoninu a noradrenalinu, v mozcích pacientů. Tedy mechanismus podobný tomu, který je podkladem poruchy hybnosti u Parkinsonovy nemoci. Deprese je dnes naštěstí ve většině případů dobře léčitelná a moderní antidepressiva, tj. léky určené pro léčení deprese, přinášejí dlouhodobou úlevu s minimem vedlejších účinků. Antidepressiva účinkují tak, že různými mechanismy zvyšují obsah nervových přenašečů v mozku.

Pacienti po nástupu účinku antidepressivní léčby popisují zážitky „projasnění“, návrat životního elánu a odhodlání bojovat s nemocí. Předpokladem úspěšné léčby ovšem je, aby nemocný informoval svého ošetřujícího lékaře o obtížích, které mohou být projevy deprese, nebo

aby sám vyhledal psychiatra. Největším problémem tu bývají zastaralé předsudky vůči psychiatrii, jejichž vinou se nemocní vyhýbají návštěvě odborníka a zbytečně trpí.

Moderní antidepressiva jsou velmi účinná a bezpečná, jediným důležitým omezením je zákaz současného užívání selegilinu (viz výše), pro riziko nebezpečného vzestupu krevního tlaku a dalších komplikací. Proto pokud jej pacient užívá, selegilin je vhodné vysadit již v okamžiku, kdy se objeví pouhé podezření na depresi.

Nejčastěji se k léčbě deprese používají léky ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), např. *citalopram* (Citalec, Seropram), *escitalopram* (Cipralex), *fluoxetin* (Deprex, Prozac), *fluvoxamin* (Fevarin), *paroxetin* (Apo-Parox, Seroxat), *sertralín* (Serlift, Zoloft). V některých případech může lékař volit preparáty z dalších skupin, doplňující mimo serotoninu i hladiny jiných přenašečů – např. *moclobemid* (Aurorix), *mirtazapin* (Remeron, Esprital aj.). Po nasazení kteréhokoli léku je však nutno počítat s tím, že potrvá nejméně 1–2 týdny, než se objeví antidepressivní účinek a teprve po 3–4 týdnech dosáhne svého maxima. Toto zpoždění účinku odpovídá době potřebné pro obnovení dostatečných hladin nervových přenašečů. U dříve používaných antidepressiv bylo zpoždění efektu ještě delší.

Starší přípravky mají podstatně vyšší riziko nežádoucích vedlejších účinků. V některých případech ovšem může na ně padnout volba odborníka, protože mimo deprese mohou pomoci řešit i určitou další obtíž pacienta s Parkinsonovou nemocí – např. *amitriptylin* (Amitriptylin) se uplatňuje při nočních problémech s hybností a močením (viz dále), *mianserin* (Lerivon), *mirtazapin* (Remeron, Esprital aj.) či *trazodon* (Trittico) mohou podpořit noční spánek.

9.2.3.3 ANXIOLYTIKA, SEDATIVA A HYPNOTIKA

Anxiolytika a sedativa, léky zklidňující a tlumící úzkost a strach, jsou nejčastěji přípravky ze skupiny benzodiazepinů a jejich derivátů (Diazepam, Oxazepam, Radepur, Rudotel, Lexaurin, Neurol, Xanax aj.).

Clonazepam (Rivotril) má kromě zklidňujícího účinku i vlastní příznivý vliv na třes, myoklonické svalové záškuby i další mimovolní pohyby.

Zatímco dříve používaná hypnotika, léky navozující spánek, patřila do skupiny benzodiazepinů, moderní preparát *zolpidem* (Hypnogen, Stilnox) je jiného složení.

Všem benzodiazepinům jsou společné některé nepříznivé vlastnosti, zejména sklon k vytváření závislosti na léku, snižování účinku s časem a nutnost zvyšovat dávky. U starších nemocných a u pacientů s duševním úbytkem mohou benzodiazepiny nepříznivě ovlivňovat psychiku a působit někdy nečekaný opačný efekt – zvýšení neklidu. Proto se doporučuje maximální opatrnost při nasazení těchto léků, podávání co nejmenších dávek pouze po nezbytně dlouhou dobu a postupné ukončování léčby. V případě déletrvající potřeby zklidnění a zmírnění různých projevů úzkosti či strachu lékaři obvykle raději volí antidepresiva ze skupiny SSRI (viz výše).

9.2.3.4 ATYPICKÁ NEUROLEPTIKA A KOGNITIVA

Léky používané v léčbě hybných projevů Parkinsonovy nemoci mohou u některých disponovaných jedinců vést k abnormálním duševním projevům (psychotické polékové projevy, viz dále). Tyto psychotické projevy však nebývají známkami duševní choroby, nýbrž pouze důsledkem nadměrného dráždění receptorů pro dopamin v čelních mozkových lalocích a v dalších oblastech mozku.

Ke zvládnutí těchto komplikací mnohdy postačí upravit základní léčbu (vysadit nebo snížit dávky rizikových preparátů – viz výše).

V případě potřeby léčby psychotických projevů u pacientů s Parkinsonovou nemocí nesmí být použity léky ze skupiny tzv. typických neuroleptik (např. Haloperidol, Plegomazin, Tisercin aj.), které působí blokádu receptorů pro dopamin a mohly by tak vést k velmi závažnému zhoršení celkového stavu nemocného.

V antipsychotické léčbě se u Parkinsonovy nemoci mohou uplatnit pouze léky ze skupiny tzv. atypických neuroleptik, která, na rozdíl od typických, neblokují receptory pro dopamin v mozkových jádrech řídících pohyb, ale pouze receptory ostatních typů, zvláště pak v mozkové kůře čelních laloků – *tiaprid* (Tiapra, Tiapridal), *quetiapin* (Seroquel) a v nejúpornějších případech *clozapin* (Leponex, Klozapin-Desitin). Clozapin má zřejmě díky svému výraznému anticholinergnímu působení i vlastní antiparkinsonský účinek, tlumí třes a některé mimovolní pohyby. Nevýhodou clozapinu je nutnost pravidelného každotýdenního sledování krevního obrazu pro nebezpečí poklesu tvorby bílých krvinek.

V posledních letech bylo prokázáno, že léčbou vyvolané psychotické projevy Parkinsonovy nemoci mohou tlumit tzv. kognitiva, preparáty účinkující inhibicí enzymu acetylcholinesterázy. Studie i klinická praxe

ukazují, že preparáty *rivastigmin* (Exelon), *donepezil* (Aricept) či *galantamin* (Reminyl), které byly původně určeny k ovlivňování projevů demence u Alzheimerovy nemoci, mohou zmírnit jak projevy úbytku kognitivních funkcí, tak psychotické projevy u pacientů s Parkinsonovou nemocí.

9.3 LÉČEBNÉ POSTUPY U PARKINSONOVY NEMOCI

Základní projevy Parkinsonovy nemoci jsou ve většině případů obdobné a pro tuto diagnózu charakteristické. U jednotlivých pacientů a v různých obdobích svého průběhu však může onemocnění probíhat rozdílným způsobem, může se velmi lišit mírou vyjádření jednotlivých příznaků, rychlostí postupu, účinností léčby a výskytem komplikací. Tomu by měly odpovídat léčebné postupy, které se musí přizpůsobit nejen stadiu nemoci, ale také věku pacienta, jeho zdravotní, pracovní a společenské situaci a potřebě. Cílem všech léčebných postupů u nemocných s Parkinsonovou nemocí je dosáhnout co nejlepšího funkčního výsledku, tj. minimalizovat dopady onemocnění na běžné životní aktivity nemocného. Tento aspekt „kvality života“ by měl být zvažován při všech léčebných rozhodnutích – jak ve vztahu k možným vedlejším účinkům léčby, tak k její nákladnosti.

Onemocnění se obvykle rozvíjí velmi pomalu. Počáteční projevy mohou být netypické a obtížně rozpoznatelné. O zahájení léčby se zpravidla rozhoduje teprve tehdy, když se rozvinou typické příznaky, které pacienta omezují v jeho běžném životě. K dispozici jsou velmi účinné léky, které potlačí nebo podstatně zmírní většinu obtíží. Ačkoli zatím neexistuje léčba, která by zastavila rozvoj chorobného procesu, jsou známy postupy, které mohou zpomalit postup onemocnění a snížit riziko pozdějších komplikací (viz *Léčba základních projevů Parkinsonovy nemoci*).

S postupem času se ve vzrůstající míře mohou objevovat projevy pokročilé Parkinsonovy nemoci, jež jsou podmíněny jak individuální formou a rychlostí postupu onemocnění, tak věkem nemocného a dalšími přidruženými chorobami. V neposlední řadě se na komplikacích pokročilé Parkinsonovy nemoci podílejí vedlejší účinky antiparkinsonské léčby, z nichž jen některé lze odstranit nebo zmírnit odpovídajícími léčebnými postupy (viz *Léčba pokročilé Parkinsonovy nemoci*).

Se zřetelem k variabilitě rozvoje Parkinsonovy nemoci – jejích chorobných příznaků i komplexních reakcí na léčbu – není možné stanovit jednotný postup použitelný u všech nemocných. Zvláště u těžších forem

nemoci je nutno počítat s vysokou individualizací léčby. V nejtěžších případech přicházejí v úvahu zvláště náročné léčebné metody, jako je hluboká mozková stimulace nebo jiné nerutinní postupy (viz *Neurochirurgická léčba Parkinsonovy nemoci*).

Léčba Parkinsonovy nemoci musí být individuálně přizpůsobena závažnosti postižení a stavu každého pacienta.

9.3.1 Léčba základních projevů Parkinsonovy nemoci

Pro rozhodnutí o počáteční léčbě Parkinsonovy nemoci je zapotřebí zvážit několik okolností. Lékař by se měl dozvědět, zda a do jaké míry chorobné příznaky omezují pacienta v jeho běžných životních, pracovních a společenských aktivitách. Dále by měl posoudit věk nemocného, jeho případná jiná onemocnění a celkový stav včetně duševní výkonnosti.

Pokud je postižení lehké a neomezuje nijak významně pacientovy aktivity, někteří lékaři zahajují s ohledem na možné neuroprotektivní působení léčbu *selegilinem* (podrobnější údaje o jednotlivých přípravcích viz v předchozí části této kapitoly), který může zmírnit lehké počáteční příznaky onemocnění. Rovněž *amantadin* obvykle přechodně zmírní rigiditu, hypokinezi i třes.

Základními léky pro potlačení hlavních příznaků Parkinsonovy nemoci jsou však preparáty *levodopy* nebo *agonisté dopaminu*. Rozhodnutí o zahájení této léčby by mělo být přísně individuální, s ohledem na závažnost a charakter příznaků, věk a životní potřeby nemocného. Nasazení levodopy nebo agonisty dopaminu je na místě tehdy, kdy příznaky nemoci brání postiženému v jeho běžných životních aktivitách (tj. vedou k funkčnímu omezení).

Počáteční léčba samotným *agonistou dopaminu* (tzv. monoterapie) se dnes pokládá za nejšetrnější postup k účinnému potlačení příznaků v počátečních stádiích Parkinsonovy nemoci. Bylo prokázáno, že monoterapie agonistou dopaminu oddaluje vznik hybných komplikací. Nevýhodou je nutnost velmi pomalého nasazování léčby (v zájmu zabránění přechodným nežádoucím vedlejšími účinkům agonistů) a tím pomalý nástup efektu. Obvykle trvá 1–2 měsíce než se dosáhne účinné dávky. Agonisty dopaminu není vhodné podávat nemocným vyššího věku, s onemocněními srdce a cév, s poruchami paměti a s jinými známky duševního úbytku, u nichž je vysoké riziko nežádoucích vedlejších účinků léčby.

Levodopa je neúčinnějším lékem pro potlačení příznaků Parkinsonovy nemoci. Vzhledem k jejímu spolupodílu na vzniku pozdních komplikací Parkinsonovy nemoci (viz dále) se však nasazení levodopy zpravidla oddaluje až do okamžiku, kdy porucha hybnosti a další projevy závažným způsobem ovlivňují funkční stav nemocného, který je tak podstatně omezen ve svých běžných životních činnostech. Nasazení levodopy je na místě tam, kde je zapotřebí zlepšit stav pacienta a dosa- vadní léčba nebyla dostatečně účinná, nebo jako zahajovací léčba u těch pacientů, kde by monoterapie agonisty dopaminu přinášela přílišná rizi- ka. Ani levodopu nelze podávat ihned v plné dávce. Musí se nasazovat pomalu a postupně zvyšovat v průběhu několika dnů až týdnů.

Optimální účinek léčby levodopou či agonisty dopaminu nebo jejich kombinací se projeví ústupem hlavních příznaků Parkinsonovy nemoci, tj. bradykineze, rigidity i třesu, zlepšením držení těla, chůze, ale i písma, výrazu tváře, hlasitosti řeči atd. Zpravidla následuje období dlouhodobě vyrovnaného stavu a stabilní léčby. Po určitém čase (po řadě měsíců až po několika letech) se mohou příznaky znovu objevit nebo zhoršit. To je odrazem postupu onemocnění a pokračující ztráty nervových buněk vytvářejících dopamin. Obvykle pomůže zvýšit dávky agonistů dopami- nu, levodopy nebo jejich kombinace.

Účinek léčby na třes bývá někdy slabší než na ostatní příznaky one- mocnění. V takovém případě je nutno, aby lékař spolu s pacientem dobře zvážili, zda stojí za to zvyšovat dávky léků a eventuálně přidávat další preparáty (anticholinergika, amantadin) i za cenu nežádoucích vedlej- ších účinků, nebo nemocný raději snese určitou míru klidového třesu, který neruší hybnost.

Nedílnou součástí léčby všech projevů nemoci je správná životosprá- va, tělesná aktivita, cvičení a rehabilitace – tak, jak se uvádí na jiných místech této knihy.

9.3.2 Léčba pokročilé Parkinsonovy nemoci

9.3.2.1 LÉČEBNÉ POSTUPY U PORUCH HYBNOSTI

Kolísání (fluktuace) stavu hybnosti

Po letech léčby se u některých nemocných zkrátí trvání původně vyrov- naného mnohahodinového účinku jednotlivých dávek levodopy. Před nástupem účinku další dávky pacient trpí zpomalením a omezením pohybů, vystupňovanou svalovou ztuhlostí, případně třesem (tzv. „OFF“

stav). U některých pacientů se v těchto obdobích zhoršené hybnosti objevují i křečovitě svalové stahy, např. na chodidle nohy, zrychlení tepu či bušení srdce, pocení, různé bolesti nebo stavy úzkosti. „OFF“ stav může být zvláště úporný před první ranní dávkou levodopy. Po dávkě léků se rychle, obvykle za 20–40 minut, obnoví dobrá hybnost (tzv. stav „ON“). Nejzávažnějším a léčebně nejobtížnějším typem kolísání hybnosti jsou náhlé fluktuace stavu (tzv. „ON/OFF“), kdy přechod od relativně dobré hybnosti k těžké parkinsonské ztuhlosti může nastat velmi rychle i uprostřed dobrého účinku léků. Zvláštní příčinou občasných neúčinností levodopy po jídle může být zpomalené vyprazdňování žaludku a přítomnost mléčné bílkoviny v potravě.

Pro zmírnění fluktuací hybnosti je nutno zkrátit intervaly podávání levodopy (na 4 hodiny, později na 3 hodiny) a zvýšit tím počet dávek v průběhu dne. Pokud to celkový zdravotní stav nemocného a další okolnosti dovolí, je vhodné přidat lék ze skupiny agonistů dopaminu. Prodloužit trvání efektu jednotlivých dávek levodopy může přidání entakaponu ke každé dávce – tento postup se dá použít i u těch nemocných, kde z různých důvodů nelze podávat agonisty dopaminu. Noční a časné ranní poruchy hybnosti většinou pomůže zmírnit večerní dávka preparátu levodopy s prodlouženým účinkem.

Tam, kde je nedostatečný efekt levodopy v době po jídle, doporučuje se užívat dávku nejméně 30 až 45 minut před jídlem a omezit příjem bílkovin, popřípadě nechat většinu bílkoviny na večeři. Při zpomaleném nástupu účinku dávky lze zkusit užívání levodopy rozpuštěné v nápoji.

Mimovolní pohyby (dyskineze)

U některých nemocných se po letech trvání Parkinsonovy nemoci mohou v souvislosti s léčbou objevit mimovolní pohyby (dyskineze). Mechanismem jejich vzniku je zřejmě kolísání hladin dopaminu a změny citlivosti receptorů v mozku.

Rychlé mimovolní pohyby měnlivé tělesné lokalizace, tzv. chorea, se vyskytují obvykle na vrcholu účinku jednotlivých dávek levodopy nebo agonistů dopaminu. Některým pacientům tyto pohyby nevadí nebo si je ani neuvědomují, zřejmě proto, že se dyskineze objevují v obdobích jinak dobré hybnosti. Pomalejší kroutivé mimovolní pohyby (dystonie) mohou nastat i v době špatné hybnosti na konci účinku jednotlivých léčebných dávek nebo při nástupu efektu další dávky. Zvláště obtížné bývá dystonické kroucení nohy často spojené s bolestí, které se u některých nemocných vyskytuje ráno po probuzení, než začne působit první dávka léku.

Základem léčebného postupu u mimovolních pohybů vyvolaných léčbou (stejně jako u fluktuací hybnosti) je správné rozpoznání, o jaký typ komplikace jde a jaký je její vztah k dávkám léků. Zde je nesmírně cennou pomůckou tzv. *deník pacienta*, do které nemocný po celý den pravidelně zaznamenává svůj stav (viz kap. 18, Deník pacienta).

Mimovolní pohyby vyvolané léčbou je vždy nutno brát jako upozornění, že mohou hrozit i jiné komplikace léčby. Proto i v případech, kdy dyskineze nemocnému nevadí, je vhodné změnit léčbu tak, aby ustoupily. Někdy je úspěšným léčebným řešením snížení jednotlivých dávek levodopy a zkrácení intervalů mezi nimi. Jindy pomůže přidání nebo zvýšení dávek agonisty dopaminu a snížení dávek levodopy. V některých úporných případech pomáhá mimovolní pohyby tlumit přídatek amantadinu.

Bohužel v některých úporných případech bývá téměř nemožné nalézt takovou skladbu léků, aby se zachovala uspokojivá hybnost a přitom nevznikaly dyskineze. Hybnost pak kolísá mezi stavem „OFF“ s těžkým omezením pohybu a dalšími nepříjemnými obtížemi a stavem „ON“, který je však těžce rušen mimovolními pohyby. V těchto případech je na místě uvažovat o speciálních léčebných postupech (viz dále).

■ DENÍK PACIENTA

Pomocí *Deníku* pacient sleduje svůj stav hybnosti a zaznamenává kolísání účinku léků. Údaje z *Deníku* jsou velmi důležitou informací pro ošetřujícího lékaře, který podle nich může upravit rozpis léků tak, aby co nejlépe vyhovoval stavu pacienta a potřebě léčby v průběhu dne.

Zpravidla v půlhodinových nebo hodinových intervalech pacient sám nebo jeho pečovatelský personál předepsaným způsobem do *Deníku* zaznamenává, zda v daném časovém úseku byl ve stavu:

„OFF“ = nejhorší omezení pohybů (akineze), svalová ztuhlost (rigidita), případně třes; některé *Deníky* umožňují zaznamenávat i částečný „OFF“, tj. stav neúplného zlepšení hybnosti;

„ON“ = dobrá (nejlepší) hybnost;

„ON s dyskinezi“ = stav, kdy se v období dobré hybnosti objevují mimovolní pohyby; některé *Deníky* dovolují odlišit „neobtěžující“ a „obtěžující dyskineze“; „spánek“.

Náhlé zarázy v pohybu

Část pacientů trpí náhlými zarázy uprostřed prováděného pohybu zejména při chůzi, kdy si stěžují na pocit přimrznutí nohou k podlaze, zvláště v úzkých prostorech, mezi dveřmi apod. Tento tzv. *hypokinetický freezing* přímo nesouvisí s nízkou hladinou dopaminu, často přichází nezávisle na účinku dávek levodopy a neustupuje při jejich zvyšování. Někdy může pomoci amantadin.

Neúčinnější však bývají nejrůznější „triky“, jež změní pohybový stereotyp a umožní provést či dokončit zablokovaný pohyb (nastavení překážky před nohu, překračování spár v dlažbě, překračování světelné čárky vytvořené na podlaze laserovou svítilnou nebo rytmické povely, počítání, poslouchání rytmické hudby, cvakání metronomu apod.).

Někteří pacienti sami vynajdou pomůcku, která jim pomůže zarázy při chůzi překonávat, například překračováním drátku vodorovně připraveného k dolnímu konci hole, o niž se pacient opírá. Zkušený rehabilitační pracovník zde může pomoci vhodným cvičením a pohybovou reedukací.

Nejistota ve stoji a při chůzi, pády

Změněný postoj, ohnuté držení těla a porucha chůze patří mezi klasické projevy Parkinsonovy nemoci. Závažnější postižení stoje a chůze však nastává pouze u těžkých forem onemocnění, po letech trvání nemoci. Pak mohou přicházet pády, které bývají příčinou zranění a z toho plynoucích dalších komplikací nemoci.

Závažnější poruchy stoje a chůze, provázené eventuálně pády, jsou z léčebného hlediska svízelným problémem. Lékař by měl na základě informací pacienta zjistit příčinu obtíží a pokusit se ji ovlivnit léčbou. V případech, kdy jsou poruchy stoje a chůze součástí stavů OFF nebo se na nich podílejí polékové dyskineze, mohou mít úspěch ty léčebné postupy, jimiž se fluktuace hybnosti či dyskineze zmírní (viz výše). Pokud jsou podkladem pádů náhlé poklesy krevního tlaku, jen někdy bývají úspěšná režimová opatření a užívání léků ke stabilizaci krevního tlaku (viz dále). Jiné příčiny pádů, např. tzv. hypokinetický freezing (viz výše), mnohdy vůbec nereagují na úpravy léků.

Určitý význam zde může mít rehabilitace a pohybová reedukace, ale zejména je nutno myslet na úpravy v bytě, které umožní nemocnému přidržovat se při pohybu a zabránit zranění (madla na WC a v koupelně, sedačka do vany apod.). Při chůzi ve volném prostoru nemocný zpravidla potřebuje doprovod, někdy pomůže hůlka, jindy stabilnější lehké

čtyřnohé opěrky. Na rovném povrchu lze využít přenosné nebo pojízdné „chodítko“, které však musí být lehké, stabilní a opatřené brzdami. Všechny vyjmenované pomůcky lze získat v prodejnách zdravotnických potřeb po dohodě s ošetřujícím lékařem na recept s plnou nebo částečnou úhradou zdravotní pojišťovny.

9.3.2.2 LÉČEBNÉ POSTUPY U PSYCHICKÝCH PORUCH

Deprese

Alespoň přechodná deprese postihne nejméně 50 % pacientů, a je tak vůbec nejčastější psychickou komplikací Parkinsonovy nemoci. Projevy deprese mohou být typické – hluboký smutek, prožitky bezvýchodnosti, marnosti, apatie a ztráta vůle k činnostem, nespavost s brzkým ranním probouzením, nechutenství a hubnutí. U některých nemocných převažuje bezdůvodný strach nebo úzkostná tíseň, jindy se deprese projevuje trvalou podrážděností a nepřiměřeným prožíváním zdravotních obtíží a obecných životních těžkostí, může se spolupodílet na úporných bolestech a jiných nepřijemných tělesných prožitcích.

Deprese se může objevit již jako jeden z počátečních projevů nemoci nebo kdykoli v jejím pozdějším průběhu. O diagnóze a léčbě deprese se neurolog obvykle radí s psychiatrem. Léčebné rozhodnutí vychází ze závažnosti příznaků, věku pacienta a dalších ukazatelů. Mimo podávání antidepresiv (viz výše) se může uplatnit i vhodná psychoterapie.

Poruchy spánku a další noční obtíže

Pacienti s Parkinsonovou nemocí si velmi často stěžují na poruchy spánku, jež mohou mít řadu příčin. Noční pokles hladin levodopy a dopaminu projevující se zhoršením hybnosti, neschopností otočit se na lůžku, dojit na WC často vyřeší večerní dávka přípravku levodopy s prodlouženým účinkem nebo noční dávka rozpustné levodopy. Jinou možností je večerní dávka antidepresiva amitriptylinu, který navíc může pomoci svým zklidňujícím účinkem. Amitriptylin pomůže i v případě, kdy se nemocný budí častým nucením na moč, aniž by byl močový měchýř naplněn (nutno však vyloučit závažnější onemocnění srdce a močového systému).

Zhoršení spánku, zejména brzké probouzení, může být projevem deprese ustupujícím po nasazení antidepresivní léčby (viz výše). Noční neklid a nespavost mohou být rovněž projevy nežádoucích duševních polékových projevů (viz dále).

Noční neklid nohou zhoršující se v klidu na lůžku může ustoupit po dávce levodopy. Pokud tento problém úporně přetrvává, podává se zpravidla na noc clonazepam nebo v nejúpornějších případech atypické neuroleptikum clozapin.

Teprve vyloučí-li se všechny výše uvedené příčiny, je možno uvážit podání sedativ či hypnotik. O této léčbě by měl vždy rozhodovat lékař, dle možnosti by měla být jen krátkodobá a mělo by se vždy myslet na nebezpečí vzniku závislosti a samovolného zvyšování dávek léků.

Úzkost, neklid, strach

Pocity úzkosti, neklidu, strachu se někdy vyskytují v době zhoršené hybnosti na konci účinku léčebné dávky a ustupují zároveň se zlepšením hybnosti po další dávce léků. Tyto stavy zřejmě souvisejí s přechodným nedostatkem dopaminu a jiných nervových přenašečů v mozku nemocných.

Pokud pacient s Parkinsonovou nemocí prožívá úzkostný neklid, ačkoli v dřívějším životě úzkostí netrpěl, nepřiměřený strach z některých situací (např. pobyt v uzavřených prostorech, v dopravních prostředcích apod.), je vždy především nutno vyloučit možnost závažnější psychické poruchy spojené s nemocí nebo její léčbou.

Deprese a další psychické poruchy i polékové duševní komplikace lze úspěšně léčit, o způsobu léčby však musí rozhodnout lékař – neurolog nebo psychiatr. *Rozhodně není vhodné, aby si pacient sám ordinoval „léky na uklidnění“.*

Nežádoucí polékové duševní projevy

Léky používané u Parkinsonovy nemoci mohou u některých jedinců způsobit nežádoucí duševní projevy, jež se někdy mohou stát hlavním omezením jinak úspěšné léčby. Může se tak stát zejména v případě individuálně nevhodné kombinace nebo dávky léků. Vyšší riziko je u starších pacientů a u nemocných, kteří trpí úbytkem duševních schopností. Rizikové jsou zvláště kombinace většího počtu různých přípravků. Z antiparkinsonik jsou to zejména anticholinergika, selegilin, amantadin, agonisté dopaminu, nebezpečné je ale také podávání různých přípravků „zlepšujících prokrvení mozku“ a dalších léků předepisovaných různými lékaři v dobré vůli, avšak bez uvážení možných nežádoucích účinků.

Nežádoucí duševní projevy se mohou podobat příznakům psychického onemocnění, psychózy, proto mluvíme o psychotických projevech. Ve skutečnosti však – a to je nutné zdůraznit nejen nemocným a jejich rodinám, ale měl by tak být informován i každý zúčastněný lékař – *nejde*

o duševní onemocnění, nýbrž o nežádoucí účinky léků, které většinou po úpravě léčby ustoupí.

Počátek psychotických projevů může být pozvolný a nevýrazný, takže je v domácím prostředí nebo nepoučenými zdravotníky často přehlédnut. Prvními projevy mohou být jakékoliv změny v průběhu spánku, například neobvyklý obsah snů – živé barevné sny, někdy s příjemným dějem, jindy děsivé sny a noční můry. Pokud není včas změněna léčba, mohou se v noci nebo i během dne objevit zrakové halucinace (přeludy, vidiny). Halucinace bývají často dosti jednotného rázu – cizí osoby v bytě, hmyz a zvířata, jež nejsou ve skutečnosti přítomny, nemocný je však považuje za reálné. Tyto jevy bývají často vázány na tmou či šero (někdy pomůže rozsvícená lampa v místnosti) a pacient alespoň částečně uznává, že jde o nereálné vjemy. Někdy se poměrně neškodné halucinace komplikují tvorbou bludů – různých nevývratných myšlenkových konstrukcí a představ, a stav může rychle přejít až do těžké zmatenosti. Tyto těžké stavy mohou vzniknout zvláště při nasazování či zvyšování dávek léků velmi rychle i bez předchozích varovných známek. Proto je nutno velmi pečlivě sledovat projevy předávkování (jimiž jsou i mimovolní pohyby) a včas upozornit lékaře, aby mohl léčbu upravit.

Objeví-li se halucinace, je zpravidla nutno vysadit či alespoň podstatně snížit dávky anticholinergik, selegilinu, amantadinu, agonistů dopaminu. Při výslovných psychotických projevech smí být ponechána jen minimální účinná udržovací dávka levodopy a ostatní léčba musí být vysazena. V případě pokračujících psychotických projevů je na místě podat některý preparát ze skupiny atypických neuroleptik. Pro zklidnění akutních psychotických stavů se zmateností a neklidem se nabízí tiaprid, vhodný i pro svůj tlumivý účinek a dobře snášený i starými nemocnými. V případech s úpornějšími halucinacemi, bludy, nočním neklidem apod. je nejlepší zkušenost s účinky clozapinu, kdy po zvládnutí akutního stavu často postačí velmi nízká udržovací dávka denně k dlouhodobě dobré úpravě psychiky (je však nutno sledovat krevní obraz). Dobře působí i novější přípravek quetiapin, u něž odběry krve nejsou nutné.

V těch případech, kde se polékové psychotické projevy kombinují s duševním úbytkem či jasnou demencí, osvědčilo se podávání přípravků ze skupiny kognitiv (donepezil, rivastigmin, galantamin). Tyto léky jsou určeny pro zmírnění poruch paměti a chování u Alzheimerovy nemoci, ale ukázalo se, že dobře tlumí i polékové halucinace a bludy u Parkinsonovy nemoci.

I nejtěžší psychotické stavy vyvolané léčbou Parkinsonovy nemoci mají samy o sobě dobrou prognózu a nevedou k trvalým duševním změnám. U pacientů s výraznějším duševním úbytkem bývá však velmi obtížné nalézt vhodné složení léčby tak, aby nezpůsobovala psychické komplikace a únosným způsobem tlumila hybnou poruchu. V nejhorším případě stav pacienta neustále kolísá mezi obdobími zhoršené hybnosti („OFF“), kdy se zmírní psychotické projevy, a stavy „ON“, jež jsou doprovázeny halucinacemi, případně zmateností a neklidem.

9.3.2.3 POSTIŽENÍ AUTONOMNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

Autonomní neboli vegetativní nervový systém zajišťuje správnou činnost vnitřních orgánů a základní tělesné funkce, jako jsou krevní oběh, příjem potravy, trávení a vylučování stolice a moči, sexuální aktivita atd. Některé autonomní poruchy mohou být přítomny od časných stadií Parkinsonovy nemoci (zácpa, kožní mazotok), ostatní se objevují až v pozdních stadiích onemocnění.

Zácpa

Zácpa je u Parkinsonovy nemoci častá. Spolupodílí se na ní jak základní onemocnění, jež samo o sobě může vést ke zhoršené činnosti trávicího ústrojí, tak vlivy léčby i běžné změny činnosti střev ve vyšším věku.

Základní opatření se proto neliší od běžných zásad správné životosprávy: zvýšit příjem tekutin, jež často bývá u pacientů příliš malý (alespoň 2,5 l denně), zavést zbytkovou stravu, vlákninu, zkusit osvědčené „přírodní“ postupy – švestkový kompot, sklenice teplé vody nalačno, šetrné rostlinné přípravky jako psyllium apod. Pokud tato opatření nepomohou, lze se pokusit zvýšit obsah vody ve stolici pitím minerální vody s obsahem síranu hořečnatého (Šarátice, Mlýnský pramen).

Další postupy již přísluší jen lékařům. V případě úporné zácpy je nutno pod kontrolou vysadit anticholinergika, byla-li podávána. Obsah vody ve stolici může zvýšit a činnost střev povzbudit podávání laktulózy (Duphalac, Lactulosa Infusia). Činnost celého trávicího ústrojí může zrychlit a zpravidelnit domperidon a po poradě se specialistou i další přípravky.

Obecně je nutno varovat před používáním projímadel (Guttalaxu, výtažků z listů senny apod.), která sice mohou jednorázově pomoci, ale neovlivní příčinu zácpy a vedou většinou k návyku, který problém ještě zhorší. V případě úporné zácpy je pak již lepší provést výplach tlustého střeva klysmatem („klystýr“).

Nadměrné pocení a kožní mazotok

Tyto projevy se mohou objevit již v časných stadiích Parkinsonovy nemoci.

Při zvýšeném maštění a šupení kůže v obličeji se doporučuje jednou denně omýt obličej mýdlem s příměsí dehtu. Při zvýšeném maštění vlasů a tvorbě lupů jsou vhodné šampony s příměsí dehtu, protiplísňových a protivasinkových látek (např. Polytar šampon, Nizoral šampon). Při větších obtížích, zarudnutí, svědění, výrazném šupení pokožky je vhodné navštívit kožního lékaře, který může předepsat další protizánětlivé přípravky.

Nadměrné slinění

Mnozí pacienti, zvláště s déle trvajícím onemocněním, si stěžují na noční vytékání slin na polštář, v těžších případech i na obtěžující unikání sliny z úst při řeči nebo i spontánně. Podkladem problému bývá porušená koordinace automatické činnosti jazyka a polykání slin, někdy také nedovírání úst, které se může objevit spolu se zhoršením poruchy hybnosti ve stavech OFF. Léčba levodopou a dalšími antiparkinsoniky obvykle vedle zlepšení poruchy hybnosti alespoň částečně zmírní i slinění. V případech úporného vytékání slin z úst se ve spolupráci s lékařem specialistou hledají další možnosti léčebného ovlivnění, které jsou ale vesměs provázeny zvýšeným rizikem nežádoucích účinků (podávání léků s anticholinergním účinkem, aplikace botulotoxinu do slinných žláz atd.).

Poklesy krevního tlaku (hypotenze)

Kolísání krevního tlaku nepatří mezi základní projevy Parkinsonovy nemoci. Většinou se objevuje až v pokročilých stadiích onemocnění anebo bývá nežádoucím vedlejším účinkem léčby. Projevy nízkého krevního tlaku (točení hlavy, zatmívání před očima) se vyskytují zejména při sedání na lůžku a vstávání, ale také při delším stání (tzv. ortostatická hypotenze). Hypotenze může vést ke kolapsům (krátkodobým ztrátám vědomí) provázených pády, jež pacienta ohrožují zraněním.

Pokud se takové obtíže vyskytnou, měl by být především opakovaně změřen krevní tlak, a to nejen vsedě a vleže, ale také při postavení. Pokud se potvrdí, že dochází k poklesům tlaku, je nutno především zjistit, zda pacient pije dostatečné množství tekutin. Zvláště starší lidé mívají snížený pocit žízně, pacienti s Parkinsonovou nemocí navíc někdy omezují pití z důvodu obtížnějšího docházení na WC nebo ztíženého močení.

Dále je třeba zjistit, zda nemocný zbytečně neužívá léky snižující krevní tlak. Tyto přípravky se někdy předepisují bez náležitého zjištění, zda

naměřené vyšší hodnoty krevního tlaku skutečně vyžadují léčbu a zda je tato léčba vhodná vzhledem k neurologickému onemocnění. Poklesy krevního tlaku může vyvolávat levodopa a agonisté dopaminu zvláště na začátku léčby. Tento jejich nežádoucí účinek lze utlumit domperidonem.

Neprokáže-li se žádná z uvedených příčin, je na ošetřujícím lékaři, aby vyšetřil možnost poruchy vegetativního nervstva (tj. poruchy ovládnání některých vnitřních orgánů a tělesných funkcí), která může provázet nejtěžší formy Parkinsonovy nemoci.

V případech s úporně nízkým krevním tlakem se doporučuje zvýšit přívod kuchyňské soli a tekutin, lehat na lůžku se zvýšenou polohou trupu a hlavy a oblékat při vstávání a pro chůzi speciální stahující punčochové kalhoty, jež omezí odliv krve do žil dolních končetin. Ve vhodných případech může navíc lékař předepsat některé přípravky zvyšující krevní tlak.

Poruchy močení

Poruchy funkce močového měchýře nepatří mezi typické projevy Parkinsonovy nemoci. Objeví-li se obtíže s udržením či vyprazdňováním moči, nejspíše nasvědčují jinému onemocnění než Parkinsonově nemoci, nebo jsou vedlejšími nežádoucími účinky léčby. Pouze u nejtěžších forem onemocnění, zvláště u starých nemocných, může být porucha močení projevem širší poruchy vegetativního nervstva.

Porucha vyprazdňování moči bývá nejčastěji u mužů důsledkem zbytnění prostaty a může se u obou pohlaví zhoršovat vlivem léků, zejména anticholinergik, po kterých ochabuje močový měchýř. Každý takový nemocný by měl být urologicky vyšetřen, aby se nezanedbala možnost léčit eventuální chorobné postižení močových cest. Bývá nutné snížit nebo vysadit rizikové léky, zvláště anticholinergika.

Urolog může předepsat léky, které mírní zbytnění prostaty a zlepšují funkci močového měchýře. Některé z těchto léků mohou však mít u pacienta s Parkinsonovou nemocí nežádoucí účinky, nutná je proto vždy porada urologa s neurologem.

Opačně obtíže, časté nucení na močení, poruchy udržení moči či dokonce úplná ztráta kontroly nad odchodem moči, mohou být projevem jiného současně probíhajícího onemocnění, např. infekčního zánětu močových cest. U žen se na obtížích často spolupodílejí gynekologické problémy. Vyšetření moči na známky zánětu a infekce je proto nezbytné, následuje případně urologické a gynekologické vyšetření.

Pokud nelze obtíže odstranit cílenou léčbou, závisí postup na příčině a tíži poruchy. Někdy jde o pouhé naléhavé nutkání na moč, kterému

nemocný nestačí dost rychle vyhovět pro pohybové zpomalení. Úprava antiparkinsonské léčby může tento problém vyřešit. V noci nejlepší službu leckdy vykoná připravená močová nádoba, pokud ji pacient po použití dokáže bezpečně odložit vedle lůžka. Rozhodne-li tak lékař, lze naléhavé nutkání na moč zmírnit podáváním léků zvyšujících objem močového měchýře (např. Cystrin, Ditropan, Mictonorm aj.) nebo anti-depresiva amitriptylinu.

Plenové kalhoty, zavedení trvalé močové cévky nebo jiného zařízení pro trvalý odvod moči se nabízejí jako řešení až tam, kde byly vyčerpány všechny příznivější varianty léčby. Ani taková řešení by však neměla znamenat vyřazení nemocného z jeho rodinných a sociálních aktivit. Po konzultaci s urologem a díky pokroku v sortimentu dostupných prostředků je možné téměř vždy najít řešení, které bude přijatelné pro pacienta i pro jeho okolí.

Poruchy sexuálních funkcí

O poruchách sexuálních funkcí se mnoho nemluví, ať už proto, že nemocní se sami neodvažují o nich hovořit a lékaři se neptají, nebo proto, že obtíže jsou považovány (nesprávně) za samozřejmý důsledek onemocnění či za projev stáří. Sexuální aktivita je však významnou součástí života a její význam nelze pomíjet ani u pacientů s Parkinsonovou nemocí.

Z několika málo zveřejněných studií vyplývá, že muži s Parkinsonovou nemocí mívají problémy s dosažením a udržením erekce. Méně je známo o sexuálních poruchách u žen. Na obtížích se zřejmě spolupodílí řada okolností – tělesné postižení s obtížnou pohyblivostí, případně úzkost či deprese, v pozdních stádiích nemoci přistupují poruchy vegetativní nervové soustavy a případná jiná onemocnění (cukrovka, nemoci srdce a cév). Situaci mohou dále zhoršovat používané léky (zejména přípravky působící tlumivě, některá antidepresiva, některé interní léky). Agonisté dopaminu i levodopa mohou naopak sexuální funkce zlepšit, ve výjimečných případech dokonce touhu po pohlavním styku nadměrně zvyšují.

Mnoho sexuálních problémů se dá za pomoci odborníků úspěšně řešit. Sexuolog může navrhnout vhodné uspořádání sexuálních aktivit. Problémy s erekcí lze řešit různými pomůckami i podáváním léků. K dispozici je několik přípravků, které podstatně zkvalitňují erekci (Cialis, Levitra, Viagra). Předepisující lékař ale musí zvážit možná rizika – tyto léky nelze podávat při vředové chorobě žaludku, u onemocnění jater a ledvin, a zejména se nesmí kombinovat s přípravky rozšiřujícími srdeční cévy (s tzv. nitráty).

9.4 NEUROCHIRURGICKÁ LÉČBA PARKINSONOVY NEMOCI

Chirurgické řešení je přes dokonalost současných technik závažným zásahem do činnosti mozku a rozhodně by mu měla předcházet důkladná snaha o léčebné řešení problému klasickými způsoby. Navíc ne každý typ příznaků je možno chirurgicky ovlivnit.

Pokusíme se zde stručně uvést teoretické podklady chirurgické léčby Parkinsonovy nemoci a naznačit indikace této léčby, tj. pro které pacienty je léčba vhodná a může jim přinést výraznější užitek než ostatní způsoby léčby.

Základní děje vedoucí ke vzniku příznaků Parkinsonovy nemoci probíhají v bazálních gangliích, jádrech v hloubi mozku, podílejících se na řízení hybnosti. Jádra bazálních ganglií jsou navzájem propojena do okruhů, v nichž na sebe navazují budivé i tlumivé spoje. V mozku postiženém Parkinsonovou nemocí pracují některá jádra bazálních ganglií nedostatečně, jiná naopak vykazují nadměrnou činnost a příznaky onemocnění jsou tedy vyvolávány jak sníženou, tak zvýšenou aktivitou jednotlivých jader. Zmírnění patologicky zvýšené aktivity či naopak obnovení činnosti utlumených jader bazálních ganglií je podstatou metod tzv. funkční neurochirurgické léčby.

9.4.1 Stereotaktické léze

Drobné cílené poškození ve vhodném místě bazálních ganglií, kde se potlačí nadměrná aktivita, může vést ke zlepšení hybnosti. To bylo podstatou operací staršího typu, kterými se od padesátých let 20. století dařilo ovlivňovat tehdy jinak neléčitelné příznaky Parkinsonovy nemoci. K zaměření hlubokých mozkových jader sloužila (a slouží stále) metoda tzv. stereotaxe. *Stereotaxe* umožňuje velmi přesné zacílení struktur v hloubi lebky na základě vyšetření zobrazovacími technikami (dnes především magnetickou rezonancí) a zaměření mozkových jader pomocí přesného souřadnicového systému. Pacient není uváděn do narkózy, provádí se pouze místní znecitlivění kůže a okostice v místech, kde se k lebce dočasně po dobu operace připevňuje stereotaktický rám a navrtává otvůrek, jímž se zavádí tenká elektroda. Průnik elektrody mozkem nebolí, ve vlastní mozkové tkáni totiž nejsou čidla pro vnímání bolesti.

Vlastní výkon, tzv. *stereotaktická léze* mozku, zmírňuje nebo odstraňuje určitý specifický příznak tím, že se vysokofrekvenčním ohřátím kolem konce zavedené elektrody poruší odpovídající drobný okrsek bazálních ganglií. Skupina jader v části mozku zvané thalamus je vhodným cílem pro potlačení třesu (tremoru) na druhostranných končetinách. Zásah v jiné oblasti bazálních ganglií mozku, v tzv. vnitřním palidu, zmírňuje zpomalenost a omezení pohybů (bradykinezi) a svalovou ztuhlost (rigiditu), ale zejména potlačuje polékové mimovolní pohyby (dyskineze). Mozkové léze byly však zatíženy rizikem z poškození mozku, jež podstatně vzrůstalo, pokud se výkony prováděly oboustranně.

9.4.2 Hluboká mozková stimulace

Namísto cíleného porušení určitého jádra nebo spoje bazálních ganglií se v posledním desetiletí používá šetrnější technika, při níž nedochází k porušení mozkové tkáně, a je tedy při ní nižší výskyt vedlejších účinků a komplikací.

Jde o *hlubokou mozkovou stimulaci* (anglicky *Deep Brain Stimulation – DBS*), při níž je do příslušného jádra stereotakticky zavedena elektroda vysílající nízkonapěťový signál o frekvenci nad 100 Hz. Signál vzniká v stimulátoru, který je uložen podobně jako kardiostimulátor v podkoží hrudní krajiny. Trvalou stimulací je potlačena funkce příslušné mozkové oblasti a tím je ovlivněn příslušný příznak. Jako nejvýhodnější cíl se u Parkinsonovy nemoci jeví subthalamické jádro, jehož stimulací lze potlačit všechny hlavní parkinsonské příznaky (bradykineze, rigiditu i třes). Významným důsledkem stimulace subthalamického jádra je též možnost podstatného snížení dávek léků, čímž zpravidla vymizí i nežádoucí polékové projevy (fluktuace hybnosti, dyskineze). Druhým osvědčeným cílem DBS je jádro vnitřního palida, při jehož stimulaci dochází jak ke zmírnění základních příznaků, tak polékových komplikací Parkinsonovy nemoci.

Příznivé efekty léčby DBS mohou vést k návratu předtím těžce postižených pacientů do běžného života, což je mimo jiné též zdůvodněním ekonomické výhodnosti tohoto postupu – přes jeho nákladnost a technickou náročnost. Viz dále základní údaje o principu a účincích hluboké mozkové stimulace, které podáváme jako informaci nemocným v pražském Centru extrapyramidových onemocnění.

■ ZÁKLADNÍ INFORMACE O LÉČBĚ PARKINSONOVY NEMOCI HLUBOKOU MOZKOVOU STIMULACÍ

Následující text poskytuje základní informace a odpovídá na nejčastější otázky týkající se chirurgické léčby pokročilých stadií Parkinsonovy nemoci. Hlavní pozornost věnujeme proceduře známé pod názvem hluboká mozková stimulace subthalamických jader (DBS STN, z anglického deep brain stimulation of subthalamic nucleus).

Jakékoli nejasnosti nebo další otázky, které vás napadnou po přečtení této informace, zodpoví váš ošetřující lékař v Centru extrapyramidových onemocnění.

Co je to hluboká mozková stimulace (DBS)?

DBS je moderní metoda tzv. neuromodulační léčby, která ovlivňuje chorobně změněné funkce mozku působením elektrických impulsů z elektrod zavedených do center pro řízení hybnosti v hloubi mozku. Na rozdíl od dřívějších operačních přístupů, kdy se poruchy hybnosti ovlivňovaly cíleným ničením určitých mozkových jader, při DBS nedochází k žádnému záměrnému poškození mozku.

U Parkinsonovy nemoci (PN) se elektrody nejčastěji zavádějí do subthalamických jader (STN), zatímco generátory impulsů jsou umístěny pod kůží na hrudníku a spojeny s elektrodami podkožními kabely. Tato metoda se v léčbě PN používá již více než 10 let a na celém světě byla DBS zavedena u několika tisíc nemocných. V našem centru skládajícím se z Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie nemocnice Na Homolce a Centra extrapyramidových onemocnění na Neurologické klinice Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy se zabýváme léčebným využitím DBS od r. 1998.

Pro které pacienty s Parkinsonovou nemocí (PN) je DBS určena?

DBS STN se osvědčila u pacientů v pokročilých stadiích PN (obvykle po nejméně 10 letech trvání nemoci), kteří jsou invalidizováni těžkým kolísáním stavu hybnosti a obvykle i mimovolními pohyby po dávkách léků. Obtíže přetrvávají navzdory tomu, že u pacienta byly vyzkoušeny všechny dostupné léky a jejich kombinace. Při kolísání dochází k výpadkům hybnosti, kdy pacient není schopen vykonávat běžné denní činnosti (samostatná chůze, zajištění základních potřeb, nákupy apod.) a má obtíže při sebeobsluze (jídlo, oblékání, hygienické úkony, atd.). Mimovolní pohyby (tzv. dyskineze) navozené dávkami léků obsahujících levodopu nebo agonisty dopaminu mohou také působit velmi rušivě na hybnost.

Zkušenosti ukazují, že metoda DBS STN je vhodná pouze v určitých přesně vymezených případech PN. Pro úspěch stimulace je důležitá odpověď hlavních příznaků PN na dávku léku obsahujícího levodopu (Isicom, Madopar, Nakom, Sinemet). Podle této odpovědi, kterou vždy ověřujeme před rozhodnutím o operaci, se dá předpovědět účinek DBS STN – příznaky, které se nezlepší po levodopě, nebudou reagovat ani na DBS STN (viz dále). Výkon by pak byl pro pacienta zbytečnou zátěží, navíc spojenou s možnými nežádoucími účinky či trvalými komplikacemi. Nedostatečná účinnost DBS nebo neúměrně vysoké riziko komplikací je také u starých pacientů a u nemocných s poruchami poznávacích funkcí, paměti a myšlení

nebo s akutní depresí. Proto před rozhodnutím o vhodnosti operace provádíme také neuropsychologické vyšetření. Konečně nutnou podmínkou dobrého efektu operace je výtečná spolupráce pacienta a jeho rodiny, s přesným plněním všech náročných procedur předcházejících operaci, součinnosti během výkonu a v pooperačním období. Je velmi důležité, aby pacient byl dobře informován a pochopil podstatu léčebné metody, byl srozuměn s riziky a přechodným nepohodlím, které ho čeká v před- i pooperačním období, a aby jeho očekávání efektu DBS byla reálná.

Na jakém principu funguje DBS STN?

Subthalamické jádro je drobný mandlovitý útvar umístěný v hloubi mozku, párově na každé straně těsně vedle substantia nigra (jejíž degenerace spojená s nedostatkem dopaminu je podkladem rozvoje PN). V důsledku nedostatku dopaminu dochází u Parkinsonovy nemoci ke snížené funkci některých oblastí mozku, ale také ke zvýšení aktivity v jiných oblastech, mezi něž patří i STN. Vlivem DBS se abnormální aktivita STN tlumí a tím se upravuje činnost okruhů řídících hybnost a zmírňují se příznaky PN.

Jak vypadá a jak pracuje stimulator?

Stimulační souprava se skládá z elektrody zavedené do mozku a kabelem pod kůží propojené s vlastním stimulatorem, který je vložen pod kůži na hrudníku pod klíčovou kostí. Elektroda je zavedena malým otvorem v lebeční kosti, se kterou je pevně spojena, aby nemohlo dojít k jejímu posunu z optimální polohy. Na konci elektrody umístěném v cílovém jádru se vysílají elektrické impulsy o frekvenci 130 Hz nebo vyšší. Amplituda (výše napětí) impulsů je obvykle mezi 1,5 a 3,5 V; prochází však jen velmi nízký proud 20–40 mikroampérů.

Které příznaky PN zlepšuje DBS STN?

Jak již bylo uvedeno, příznaky, které se u daného pacienta zlepšují po levodopě, odpoví dobře i na DBS STN. Obvykle nejlépe reaguje třes, dále pohybové zpomalení (tzv. bradykineze) a svalová ztuhlost (rigidita). Z poruch chůze a případných dalších příznaků se zmírňuje pouze ty, které se lepší i po levodopě.

Na rozdíl od účinků levodopy, které u pokročilých PN velmi kolísají v závislosti na dávkách, je efekt DBS dlouhodobý a stabilní. Správně nastavená stimulace nevyvolává dyskineze. Naopak DBS STN umožňuje podstatné snížení nebo dokonce vysazení léků, a proto zpravidla dojde k podstatnému zmírnění nebo vymizení mimovolních pohybů vyvolávaných levodopou a agonisty dopaminu.

Uvedené změny a stabilizace stavu hybnosti vedou k podstatnému zlepšení kvality života a zpravidla k obnovení pacientovy samostatnosti.

Které příznaky se nezlepší po DBS STN?

DBS neléčí základní onemocnění, pouze mírní jeho příznaky. Nemoc nadále trvá a rozvoj jejích projevů může navzdory léčbě pokračovat. Jak již bylo řečeno, příznaky PN, které u daného pacienta neustupují při optimálním efektu levodopy, se nezlepší ani DBS STN. Obvykle špatně odpovídají na DBS STN poruchy rovnováhy a zárazy či „zamrzání“ (freezing) nohou při chůzi. Na DBS většinou neodpovídají nebo se

dokonce mohou zhoršit poruchy řeči a polykání. Pravděpodobně by se zhoršily též případné poruchy poznávacích funkcí, paměti a myšlení (proto se u pacientů s těmito poruchami DBS neprovádí).

Jak dlouho vydrží dobré účinky DBS?

Dosavadní zkušenosti s DBS ukazují, že zmírnění příznaků PN je dlouhodobé, mnohaleté – pokud nedojde při progresi onemocnění k rozvoji příznaků, které na stimulaci nereagují.

Po několika letech je z důvodu vyčerpání baterie nutno vyměnit stimulator (napájí jej lithiová baterie, která při běžném zatížení vydrží nejméně 5 let). Během jednoduché operace v místním znecitlivění nebo v krátké celkové anestezii se provede malý kožní řez na hrudníku a vyjme schránka se stimulatorem, nový stimulator se připojí na zástrčku stávajícího kablíku.

Jaká vyšetření musí pacient podstoupit před rozhodnutím o vhodnosti DBS?

Rozhodnutí o vhodnosti léčby DBS pro daného pacienta vyžaduje pečlivé posouzení všech okolností průběhu a projevů PN a celkového zdravotního stavu. Úkolem ošetřujícího neurologa je získat všechny důležité informace o rozvoji a současné tíži postižení PN a o dalších onemocněních, kterými pacient trpí. Dále neurolog jednoduchými testy vyšetří orientaci, paměť a další mentální funkce nemocného a zajistí vyšetření mozku magnetickou rezonancí. Pacient bude mít za úkol pečlivě vyplňovat denní záznamy stavu hybnosti.

Pacienta a výsledky jeho vyšetření pak představí jeho ošetřující neurolog na indikačním semináři DBS v Centru extrapyramidových onemocnění, jehož se nemocný buď účastní osobně nebo je předveden na videozáznamu. Na indikačním semináři se uváží, zda u nemocného lze předpokládat úspěch léčby DBS a zda má podstoupit další upřesňující vyšetření. V případě potřeby bude pacient objedнан k přibližně týdennímu pobytu na lůžkovém oddělení neurologické kliniky, kde se doplní vyšetření, která nebyla provedena ambulantně (magnetická rezonance, neuropsychologie, případně interní a další vyšetření). Dále bude otestována odpověď na levodopu: po celonočním vynechání léků se ráno na lačno podá dávka léku obsahujícího levodopu. Klinickým vyšetřením stavu hybnosti se pak sleduje odpověď příznaků PN na lék.

Na základě všech dostupných údajů a výsledků provedených vyšetření se na indikačním semináři v Centru extrapyramidových onemocnění rozhodne, zda je pacient vhodným kandidátem pro léčbu DBS. Pokud je rozhodnutí o indikaci kladné, pacient bude zařazen na seznam čekatelů DBS. V průběhu čekací doby bude nemocnému sdělen termín plánované operace a bude objednan k předoperačnímu pobytu na neurologické klinice.

Jak probíhá operace?

Operační výkon se skládá ze dvou časově oddělených fází. Prvá fáze, zavedení elektrod do mozku, musí probíhat ve spolupráci s nemocným, nepoužívá se tedy celková narkóza. Pacienti se často předem obávají bolesti při výkonu. Ve skutečnosti ale mozek sám nebolí, protože neobsahuje receptory pro bolest. Ty jsou přítomny pouze v kůži, podkožní tkáni, lební kosti a mozkových plenách. Všechny tyto tkáně jsou na začátku operace znecitlivěny místním anestetikem, takže celý další průběh je prakticky bezbolestný. Jde ovšem o náročný mno-

hahodinový výkon, který probíhá po předchozím celonočním vysazení všech léků, tedy ve stavu zhoršené hybnosti. Během výkonu se průběžně testují účinky stimulace, kdy pacient musí odpovídat na otázky a provádět pohyby podle požadavků lékařů. Druhá fáze operace, implantace stimulatorů, se provádí s týdenním odstupem v celkové narkóze.

Jaká jsou rizika operace?

Stejně jako při jakékoli jiné operaci mozku nelze při zavádění DBS zcela vyloučit určitá rizika pro nemocného. Největším nebezpečím je krvácení do mozku, ke kterému může dojít porušením mozkových cév při průchodu elektrody. Důsledky krvácení by mohly být podobné jako při spontánní mozkové mrtvici, tj. poruchy řeči, zraku, ochrnutí či dokonce smrt. Statisticky toto riziko postihuje 2–3 % operací. Dalším nebezpečím je infekční zánět v okolí implantovaného materiálu (zejména stimulatoru a spojovacího kablíku), který se vyskytuje u 1–3 % případů.

Kdy se dostaví účinky DBS?

Positivní účinky DBS se nedostaví ihned po operaci, ale až za několik týdnů či dokonce měsíců. Po operaci je nutno vyčkat asi 4 týdny, než je možno zahájit stimulaci. Tato doba je nezbytná pro správné vhojení elektrod. Další několik týdnů obvykle trvá testování a průběžné úpravy nastavení stimulace a dávkování léčby. Toto období, kdy stav nemocného může být dokonce přechodně zhoršen oproti předoperačnímu období, vyžaduje velkou trpělivost pacienta, časté ambulantní kontroly a dobrou spolupráci s ošetřujícím lékařem.

Souhrn

Hluboká mozková stimulace (DBS) je osvědčená metoda léčby příznaků Parkinsonovy nemoci. Touto metodou se však nevléčí základní onemocnění. DBS zmírňuje kolísání hybnosti a zpravidla dovoluje snížit léčbu, takže se zmírní případné mimovolní pohyby.

DBS je vhodná pouze pro některé pacienty v pokročilých stádiích Parkinsonovy nemoci. Pro neúměrně vysoké riziko komplikací nebo pro nejistý účinek se DBS neprovádí u starých pacientů a u nemocných s poruchami poznávacích funkcí, paměti a myšlení nebo s akutní depresí.

Implantace stimulačních elektrod do mozku se provádí při plném vědomí pacienta, pouze při místním znecitlivění. Výkon sice není bolestivý, je ale náročný pro nemocného, který musí během celé operace spolupracovat.

V období před a po operaci se zpravidla stav pacienta zhorší, protože je omezeno užívání léků. Stimulace se může zahájit až po několika týdnech od operace. I v pooperačním období je nutná dobrá spolupráce pacienta, s častými kontrolami v Centru extrapyramidových onemocnění a s dlouhodobým nastavováním parametrů stimulace a ostatní léčby.

9.5 OBECNÉ ZÁSADY LÉČBY

Při zahajování jakékoli léčby by měl ošetřující lékař vždy dodržet několik následujících obecných zásad:

- Pacient by měl být odpovídajícím způsobem poučen o očekávaných kladných účincích, ale také o možných nežádoucích vedlejších účincích a komplikacích, aby měl možnost spolupodílet se na rozhodování o své léčbě.
- U symptomatické léčby (tj. u postupů, které neodstraňují příčinu, ale „pouze“ zmírňují projevy onemocnění) by mělo být pravidlem léčit jen ty příznaky, jež pacienta omezují, obtěžují či ohrožují.
- Pak je nutno podávat účinný lék v přiměřené dávce, ale jen po nezbytně dlouhou dobu.
- Pokud účinný lék pro danou nemoc nebo pro potlačení daného chorobného příznaku není znám, mělo by se pacientovi dostat přiměřeného vysvětlení a léčba by se měla omezit na nelékové postupy, rehabilitaci, psychologickou podporu apod.

Bohužel se stále stává, že se v dobrém úmyslu předepisují neúčinné léky nebo dokonce léky, jež neovlivní příznaky, ale ohrožují pacienta svými nežádoucími účinky. Dostí častou chybou je tzv. polypragmazie, zamýšlené či bezděčné kombinace mnoha různých léků, mnohdy s protichůdnými efekty a nepředvídatelným vzájemným působením (např. užívání různých „interních“ léků spolu s antiparkinsoniky, s léky na uklidnění atd.). Původcem je někdy sám pacient, který navštěvuje různé lékaře, aniž by je informoval o již probíhající léčbě a přibírá si další a další předepsané přípravky. Výsledkem – zvláště u starých pacientů se sníženou snášenlivostí – mohou být obtížně zvladatelné oběhové a duševní poruchy. Nemocní a jejich pečovatelé by proto měli spolupracovat s ošetřujícími lékaři a informovat se navzájem o všech – žádoucích i nežádoucích – účincích léčby.

9.6 NOVÉ POSTUPY V LÉČBĚ PARKINSONOVY NEMOCI

Zprávy o zásadním pokroku v léčbě Parkinsonovy nemoci, např. o „mozkových transplantacích“ nebo o vkládání „kmenových buněk“, bývají předmětem atraktivních mediálních zpráv, jež však mnohdy uvádějí nepřesné a zkreslené údaje. Nemocní i jejich blízcí se pak mohou na jedné straně utěšovat neoprávněnými nadějemi a na druhé straně ztrácet důvěru k současným možnostem léčby. Ve skutečnosti sice farmaceutické firmy vynakládají obrovské prostředky na výzkum nových látek, ale jen nepatrná část z nich se dostane až do léčebné praxe. Všechny vyvíjené léky i jiné léčebné postupy totiž musí projít řadou složitých zkoušek, jejichž cílem je ověřit jejich účinnost a bezpečnost.

9.6.1 Vývoj nových léků

Důležitou součástí výzkumu nových léků jsou studie na zdravých dobrovolnících nebo na pacientech s určitou nemocí, s cílem zjistit účinnost nového léku a také rizika vyplývající z jeho užití (vedlejší nežádoucí účinky, vzájemné ovlivnění účinku s jinými léky apod.). Toto tzv. *klinické zkoušení léků* je velmi propracovaná a přísnými pravidly řízená procedura, jež je v současnosti jediným přípustným způsobem jak ověřit účinnost a bezpečnost určitého vyvíjeného léku. Klinické zkoušení je možné jen v případě reálného předpokladu, že přínos nového léku bude vyšší než rizika spojená s jeho použitím.

I u Parkinsonovy nemoci probíhá intenzivní výzkum nových léčiv v podobě mezinárodních studií. Účast v některých těchto studiích se nabízí i pacientům v České republice. Každá taková studie podléhá velmi přísnému schvalovacímu procesu, jehož součástí je získání souhlasu národních agentur (FDA, EMA) a národního úřadu pro kontrolu léků (SÚKL). Protokol klinického zkoušení musí dále schválit etické komise, jež dbají zejména na to, aby pacient dostal všechny dostupné informace o zkoušené látce a o cílech studie. Povinností lékaře, který nemocnému nabízí účast ve studii, je vysvětlit, v čem je přínos a jaká jsou možná rizika a nepříjemnosti plynoucí z účasti ve studii. Nemocný se pak může svobodně rozhodnout, zda se chce studii účastnit a toto své rozhodnutí potvrdí podpisem tzv. Informovaného souhlasu. Má právo odstoupit od tohoto souhlasu kdykoli v průběhu studie, aniž by tím bylo jakkoli narušeno jeho právo na další péči v příslušném zdravotnickém zařízení.

■ KLINICKÉ ZKOUŠENÍ LÉKŮ A „MEDICÍNA ZALOŽENÁ NA DŮKAZECH“

Klinické zkoušení probíhá ve čtyřech fázích

1. fáze – první vyzkoušení na člověku (předběžná klinická studie) má za cíl ověřit bezpečnost nového léku a přípustnost jeho dalšího zkoušení. V této fázi se látka zkouší na zdravých dobrovolnících. Obvykle se začíná podáním velmi nízké dávky (podstatně nižší než byla dávka, která vyvolala toxické účinky u experimentálních zvířat v tzv. preklinickém zkoušení). Teprve pokud nebyly zjištěny nežádoucí nebo toxické účinky, pokračuje se opakovaným podáváním dávek vyšších i nižších za současného sledování hladin účinné látky v krvi.

2. fáze – orientační klinický pokus. Na nemocných lidech se ověřuje bezpečnost farmakoterapie novým lékem, hledá se rozsah vhodných dávek a vhodný způsob podávání. Zjišťují se žádoucí a nežádoucí účinky. Sledují se hladiny účinné látky v krvi a její metabolismus v organismu postiženém nemocí.

3. fáze – klinický kontrolovaný pokus hodnotí léčebný účinek nového léku i jeho možné nežádoucí vlivy, a to na početném souboru nemocných ve více centrech, aby bylo možno provést statistické hodnocení výsledků. Tato studie má být:

- kontrolovaná, tj. k objektivnímu ověření léčebného účinku se používá srovnávací skupina nemocných. Kontrola je zajištěna buď srovnáním účinku nového léku se současným běžně používaným lékem nebo s placebem. Placebo je náhražka léku neobsahující žádnou účinnou látku, avšak v takové úpravě, že vypadá stejně jako účinný lék. Účelem použití placeba je odstranit zkreslení výsledků, které by mohlo vzniknout tím, že pacient i lékař očekávají od léku určitý efekt,
- randomizovaná, tj. jedinci ve studii mají být získáváni náhodným výběrem podle předem stanovených pravidel (v úvahu se bere např. věk, tělesná hmotnost a výška, určitý stupeň rozvoje onemocnění aj.),
- jednoduše nebo dvojité zaslepená. V jednoduše zaslepené studii pacient neví, zda užívá testovaný lék nebo lék kontrolní. Ve dvojité zaslepené studii o tom není informován ani zkoušející lékař a celou studii kontroluje třetí účastník (nezaslepený).

4. fáze – postmarketingové studie probíhají jen v případě, že je nový lék schválen pro použití v léčbě a je běžně předepisován. Od klinické kontrolované studie se liší zejména tím, že se lék dostane k podstatně většímu počtu nemocných, v rozmanitějších stavech než v předchozích fázích zkoušení. Tato fáze má význam především proto, že umožňuje odhalit další účinky nového farmaka, které se vyskytují vzácněji nebo pod vlivem určitých chorobných změn.

Jako medicína založená na důkazech (z anglického „Evidence based medicine“) se označují léčebné postupy, jež vycházejí pouze z poznatků ověřených vědeckými důkazy. Za nejlepší důkazy o účinnosti a bezpečnosti léčby se považují výsledky kontrolovaných randomizovaných dvojité zaslepených studií (viz výše), získané na co největším počtu pacientů, vyhodnocené odpovídajícími statistickými metodami a zveřejněné v uznávaných mezinárodních vědeckých a odborných časopisech.

9.6.2 Vývoj operačních a biologických postupů

Hluboká mozková stimulace již patří k dobře ověřeným léčebným postupům (viz výše), probíhá ale další technický vývoj stimulatorů, vylepšují se postupy při zavádění stimulace a uvažuje se o zavádění stimulace v dřívějších stadiích onemocnění.

Poměrně dlouhé zkušenosti jsou s *neurotransplantační* léčbou. Základní myšlenka vnést do mozku buňky schopné tvořit dopamin byla dovedena do podoby zákroků, kterými se do striata pacienta stereotakticky zaváděly buňky získané z mozků lidských zárodků (embryí) usmrčených při potratech. Kromě neobyčejně složité etické problematiky tohoto postupu, která dnes vede k velmi rezervovanému nebo vysloveně odmítavému stanovisku ve většině vyspělých zemí, není dosud dořešena ani řada otázek medicínských. Nedávné studie ukázaly, že stav pacientů po neurotransplantaci se při statistickém srovnání výsledků nijak významně nelišil od stejně těžkých pacientů, u kterých transplantace provedena nebyla. U některých pacientů se navíc po úspěšně provedené transplantaci objevily nepotlačitelné mimovolní pohyby. Přitom ani tato léčba nezastavuje postup onemocnění – v mozcích pacientů, kteří v minulosti podstoupili embryonální neurotransplantaci, se našly degenerativní změny i v transplantovaných buňkách.

Z dalších *biologických metod* léčby se intenzivně zkoumá náhrada poškozených neuronů transplantací tzv. *kmenových buněk*. Jsou to zárodečné buňky organismu, které mohou být po náležité stimulaci v laboratorních podmínkách pomnoženy a geneticky obohaceny tak, aby se rozvinuly do potřebné podoby – např. nervových buněk tvořících dopamin nebo růstové faktory. Bohužel je i tato metoda ještě daleko od skutečné realizace a jako nová léčebná naděje se prezentuje hlavně v populárních sdělovacích prostředcích. Zatím není vyřešeno (a není jasné, zda vůbec a kdy se vyřeší) jak zajistit přežití transplantovaných buněk a jejich souhru s mozkovými buňkami v jejich sousedství, ale také jak zabránit jejich nekontrolovanému množení.

Další zkoumanou metodou je *genová terapie*, která vychází z předpokladu o léčení nemoci přenosem dědičného materiálu do buněk pacienta. K zavedení genů do cílových buněk by sloužily tzv. virové vektory. Jsou to geneticky upravené viry, které jsou schopny vniknout do cílových buněk, kam vnesou žádoucí geny. V případě Parkinsonovy nemoci by se nejspíše jednalo o vnášení genů tvořících enzymy regulující tvorbu

dopaminu. Zatím se genová terapie testuje na pokusných zvířatech, kde se ověřuje, zda po podání virů do mozku skutečně dochází ke zvýšené tvorbě dopaminu a zda virové vektory neohrožují hostitelský organismus vlastní infekčností. Jinou možností je vnášení genů tvořících *neurotrofické (růstové) faktory* schopné chránit nervové buňky. Zvýšená tvorba těchto látek v mozku pacienta by mohla zastavit postup onemocnění a chránit zbývající neporušené mozkové buňky. Problémem je však řízení tvorby neurotrofických faktorů – vysoká úroveň nebo neřízená tvorba by totiž mohly mít nečekané vedlejší účinky.

Je třeba uvědomit si, že výzkum všech těchto nových možností léčby je „během na dlouhou trať“, jehož cíl je dosud vzdálený. Získat povolení ke zkouškám na pacientech bude možné až po dořešení všech technických problémů a po přesvědčivém ověření účinnosti a bezpečnosti nových metod v příslušných fázích výzkumu.