

# Perorální farmakoterapie dystonie

**MUDr. Pavel Filip, Ph.D., doc. MUDr. Marek Baláž, Ph.D.**

1. neurologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

I přes dlouhou historii a relativně velkou míru používání v klinické praxi jsou perorální přípravky v terapii dystonie spojeny s významnými limitacemi, na které je nutné pomyslet. Tento přehledový článek shrnuje možnosti perorální terapie akutních polékových dystonií a chronických dystonických syndromů různými lékovými skupinami, jako anticholinergika, antidopaminergní přípravky, baklofen, benzodiazepiny a další. Popisuje základní dávkovací schémata, nežádoucí účinky a rizika s důrazem na individualizovaný přístup. Kromě nedostatečné opory v podobě relevantních randomizovaných klinických hodnocení také zdůrazňuje pouhý symptomatický, nekurativní charakter účinku a absenci terapií přímo zaměřených na patogenezí či modifikaci onemocnění, vyjma několika málo sekundárních dystonií.

**Klíčové slová:** dystonie, perorální terapie, akutní polékové dystonie.

## Oral pharmacotherapy of dystonia

Despite the long history and relatively high use in the clinical practice, oral drugs in the therapy of dystonia are associated with considerable limitations. This review summarizes the options in oral therapy of acute drug-induced dystonia and chronic dystonic syndromes with various drug groups as anticholinergics, antidopaminergic agents, baclofen, benzodiazepines and others. It describes the basic posology, adverse effects and risks, emphasizing the need for individualised approach. In addition to the lacking support in relevant randomized clinical trials, the review underlines the mere symptomatic, non-curative character of the effect and the absence of therapies directly targeting the pathogenesis or disease-modifying drugs, with the exception of a few secondary dystonias.

**Key words:** dystonia, oral therapy, acute drug-induced dystonia.

Klasifikace a léčba dystonie prošly za posledních několik dekád významnými změnami. Od prvního popisu „dystonia musculorum deformans“ Oppenheimem na začátku 20. století jsme se dostali přes období méně šťastného zařazení diagnózy mezi psychogenní a psychiatrická onemocnění, které ústilo v pokusy o psychoterapeutické intervence, až k současnému multimodálnímu přístupu k terapii. Ta je založená na kombinaci rehabilitace a farmakoterapie, s možností rozšíření o pokročilé přístupy, jako hluboká mozková stimulace.

I přes obecně limitované znalosti o přesném patofyziologickém základu většiny dystonických syndromů, a tudíž absenci terapie specifické pro danou patogenezí, s výjimkou Wilsonovy nemoci, DOPA-responzivní dystonie či polékových dystonických syndromů, jsme však schopni

symptomatickou léčbou významně zlepšit stav a kvalitu života pacientů. Léčba obecně vyžaduje významnou míru individualizace s cílem dosáhnout symptomatické úlevy od abnormních postur, pohybů, bolesti a spojených komorbidit jako deprese. Při výběru terapie je nutné zvážit hlavně anatomickou distribuci dystonických projevů s potenciální možností lokální terapie botulotoxinem a profil nežádoucích účinků očekávaných u daného terapeutického přístupu. Situace je však komplikována vlastní charakteristikou onemocnění – nezapomínejme, že dystonie je syndromem, ne uniformním onemocněním, s různými etiologiemi, klinickými manifestacemi s různou mírou postižení (a to platí i u značné části geneticky vázaných forem). To významně znesnadňuje klasická randomizovaná kontrolovaná klinická hodnocení u dobře definovaných

skupin pacientů, která jsou u dystonie často limitovaná malými vzorky subjektů a riziky spojenými s nejistou dávkou a dobou následného sledování potřebnými k dosažení relevantního klinického účinku. Výběr léčby je tudíž do značné míry řízen empirickými doporučeními a vlastní zkušeností lékaře.

V přístupu k farmakoterapii dystonie lze pro zjednodušení rozlišovat tři základní skupiny: akutně vzniklé polékové syndromy, chronické stavy a epizodické dystonie.

## Akutní polékové dystonie

Akutní polékové dystonické reakce mohou být způsobeny přípravky blokujícími dopaminové receptory jako antipsychotika, antiemetika nebo antikonzulziva. Rychlejší nasazení typických antipsychotik může během několika dní vést

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Pavel Filip, Ph.D., pvlfilip@gmail.com

1. neurologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Pekařská 664/53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(1): 15–18

Článek přijat redakcí: 31. 8. 2019

Článek přijat k publikaci: 2. 11. 2019

k akutnímu polékovému extrapyramidovému onemocnění až u třetiny pacientů. Z nejčastějších klinických obrazů lze zmínit okulogyrní krizi, torticollis, opisthotonus a bukolinguální krizi, od grimasování a dysartrie až po aparentní makroglosii. Léčba tohoto stavu je v našich podmínkách lehce limitovaná, jelikož obecně doporučované přípravky ze skupiny anticholinergik (procyklidin) nebo antihistaminik (difenhydramin) nejsou u nás k dispozici v intravenózní formě. Lze však přistoupit k intravenózní aplikaci clonazepamu nebo diazepam (Horiguchi et Inami, 1989) a v případě suboptimálního efektu doplnit perorální anticholinergikum (biperiden eventuálně procyklidin). Po úvodním zaléčení někteří autoři doporučují perorální terapii na dva až tři dny, obvykle nízkými dávkami anticholinergik. Důležité je samozřejmě pacienta upozornit na vysoké riziko podobných nežádoucích účinků v případě opětovného užití příslušného antipsychotika, antiemetika či antikonvulziva i v budoucnu.

## Chronické dystonické syndromy

Po vyloučení specifické příčiny (metabolická a střídavá onemocnění, např. Wilsonova nemoc, Niemann-Pickova nemoc a další) je primárním přístupem u lokalizovaných dystonických syndromů samozřejmě terapie botulotoxinem, která však přesahuje rozsah tohoto přehledového článku. Pokud tato není z různých důvodů možná nebo je žádoucí terapie kombinovaná s perorálními přípravky, lze zvážit skupiny anticholinergik, antidopaminových přípravků, benzodiazepinů a baklofenu.

U mladších pacientů, a to i bez specifického klinického obrazu, je nutné pomýšlet i na relativně vzácnou, ale dobře léčitelnou jednotku – **DOPA-responzivní dystonii**. Toto geneticky podmíněné onemocnění většinou s autosomálně dominantním způsobem přenosu (ale byly popsány i autosomálně recesivní jednotky s postižením jiných částí syntetické dráhy dopaminu) představuje určitou výjimku v obecně empirické léčbě dystonických syndromů – terapie je založená na jasném biologickém principu. Mutace genu pro GTP cyklohydroázu I vede k omezení produkce tetrahydrobiopterinu, kofaktoru tyrosinhydrolázy – enzymu, který limituje rychlost syntézy dopaminu (Steinberger et al., 2000). Důsledkem je postupné spotřebování a deplece tetrahydrobiopterinu v neuronech produkujících dopamin, které se klinicky projevují diurnální fluktuací pří-

znaků se zhoršováním dystonie, někdy v kombinaci s parkinsonismem, kdy často pacienti nejsou schopni samostatné chůze. Dokonce není neobvyklá ani nesprávně stanovená diagnóza mozkové obrny. Klinický fenotyp může, kromě výše uvedených, také zahrnovat oromandibulární nebo cervikální dystonii, spastickou dysfonii, skoliózu, posturální instabilitu a myoklonus. Již z charakteru biochemické patologie vyplývá, že onemocnění není spojeno s degenerací a ztrátou nervových buněk a pacienti s DOPA-responzivní dystonií obvykle dlouhodobě dobře reagují na relativně nízké dávky L-DOPA/carbidopa (obvykle 200 až 300 mg L-DOPA denně), bez rozvoje motorických fluktuací či pozdních hybných komplikací (Trender-Gerhard et al., 2009). Kromě L-DOPA je možné u těchto pacientů zvážit také anticholinergní léčbu (viz níže). Důležitou skutečností je však nutnost otestovat nízkou dávkou L-DOPA u vhodných pacientů, i když se jedná vzhledem k předpokládané patofyziologii většiny ostatních dystonických syndromů o kontraintuitivní přístup.

L-DOPA je možnou terapií dystonie u několika dalších, velice vzácných onemocnění, jako např. dystonie-parkinsonismus s rychlým rozvojem (DYT12) a deficiencie sepiapterin-reduktázy (SRD), čtenáře můžeme v případě zájmu odkázat na relevantní publikace (Calderon et al., 2011; Friedman et al., 2012).

## Anticholinergní léčba

Tato skupina léků se ve významné míře používá u generalizované dystonie. Jedním z mála perorálních přípravků, které prošly dvojitě zaslepeným kontrolovaným klinickým hodnocením, je trihexyfenidyl, který vedl ke zlepšení u 71 % pacientů (Burke et al., 1986). V podmínkách České republiky však tento přípravek k dispozici není, lze ale s výhodou používat biperiden. Přípravek je obecně dobře tolerován, pokud je dávka zvyšována postupně. Doporučujeme zahájit terapii v dávce 2 mg denně (půl tablety dvakrát denně) s postupným navyšováním během několika týdnů do dosažení požadovaného efektu, obvyklá denní dávka je kolem 8 až 10 mg rozdělených rovnoměrně v průběhu dne, maximální doporučená dávka 16 mg denně. Se stejnou opatrností a rychlostí je nutné postupovat i při případném vysazování přípravků. U značné části pacientů se však při vyšších dávkách objevují typické nežádoucí účinky, jako pocit nejistoty v prostoru, zmatenost nebo potíže s krátkodobou epizodickou pamětí, což omezuje

užitečnost této terapie. Děti jsou obecně schopné tolerovat významně vyšší dávky i v dlouhodobém režimu. V případě rozvoje nežádoucích anticholinergních účinků je nutné dávku přípravku snižovat postupně, eventuálně v indikovaných případech zvážit přístupy k řešení vedlejších účinků. Mnoho periferních anticholinergních vedlejších účinků, jako např. močová retence nebo rozostřené vidění, lze řešit pyridostigminem (periferní blokátor acetylcholinesterázy). Suchost úst lze zlepšit syntetickými slinami nebo pilokarpinem.

## Antidopaminergní léčba

Depletory dopaminu, jako např. tetrabenzazin, lze s úspěchem použít u pacientů s tardivní dystonií (Jankovic et Clarence-Smith, 2011). Významnou výhodou ve srovnání s jinými antidopaminergními přípravky je relativně nízké riziko tardivních dyskinez, i když potenciální nežádoucí účinky, jako např. přechodná akutní dystonická reakce, nespavost či deprese, také mohou léčbu tímto přípravkem významně limitovat. Doporučená počáteční dávka je 12,5 mg jednou denně s postupným navyšováním během několika týdnů v krocích po 12,5 mg do optimálního efektu nebo neřešitelných nežádoucích účinků snižujících kvalitu života pacienta. Obecně není vhodné překračovat dávku 200 mg denně. V podmínkách České republiky je nutné myslet také na preskripční indikace tohoto přípravku, který je t. č. z prostředků veřejného zdravotního pojištění hrazen pouze u pacientů s Huntingtonovou nemocí. Uvedené však platí pro značnou část zde popisovaných přípravků.

Z dalších antidopaminergních přípravků lze zvážit clozapin, atypické neuroleptikum blokující D4 dopaminový receptor s relativně nízkou afinitou k D2 receptorům. V otevřeném klinickém hodnocení clozapinu u segmentální a generalizované dystonie byl prokázán určitý efekt (Karp et al., 1999), v klinické praxi je však nutné pomýšlet na potenciální nežádoucí účinky, z nejběžnějších sedace, ale také nízké riziko významných komplikací v podobě agranulocytózy. Úvodní dávka se doporučuje na úrovni 12,5 mg denně s postupným navyšováním během několika týdnů do požadovaného efektu nebo neřešitelných nežádoucích účinků. V citované studii limitované designem a velice nízkým počtem subjektů užívali pacienti dávky kolem 300 mg denně, s maximálními testovanými dávkami na úrovni 900 mg denně. Během léčby je zásadní pomýšlet na riziko

agranulocytózy – krevní obraz s diferenciálním rozpočtem se doporučuje před zahájením terapie k ověření normální hladiny leukocytů, s následným sledováním každý týden po dobu prvních 18 týdnů, poté minimálně jednou za měsíc. Tento režim tudíž představuje významnou zátěž pro pacienta i indikujícího lékaře.

Jiné blokátory dopaminových receptorů, i když ve velké míře používané v minulosti, lze t.č. zvažovat pouze ve velice úzkých indikacích vzhledem k obecně nízké odpovídavosti a riziku významných nežádoucích účinků v podobě parkinsonismu, tardivních dyskinez a sedace.

## Baklofen

Tento agonista GABAB receptoru se v klinické praxi obecně používá k léčbě spasticity, zvažít jej však lze také u dystonií. Kromě primárních dystonií jej lze použít i u pacientů s Parkinsonovou nemocí s OFF dystoniemi (Jankovic, 2013). Doporučujeme zahájení dávkováním 15 mg denně ve třech denních dávkách, s postupným navyšováním během několika týdnů do běžných efektivních dávek 60 až 100 mg denně. Samozřejmostí je indikace nejnižší možné dávky dosahující optimální odezvy. Z běžných nežádoucích účinků lze očekávat sedaci a somnolenci, které obvykle spontánně ustupují. U vyšších dávek je nutné dávat pozor na riziko respirační deprese. Při vysazování je třeba postupovat obezřetně, jelikož rychlé snížení dávky perorálního baklofenu může vést k psychóze a epileptickým záchvatům.

Zajímavostí je potenciální užití baklofenu intratékálně, kde několik publikovaných sérií kazuistik (Hou et al., 2001; Leland Albright et al., 2001) dokládá rozumnou míru efektu u případů neřešitelných jinými standardními přístupy. Zvláště pozitivní výsledky jsou udávány u spastické dystonie postihující končetiny a trup u mozkové obrny či jiných sekundárních forem dystonie.

## Benzodiazepiny a další perorální farmakologické přístupy

Benzodiazepiny (z nejčastěji používaných clonazepam nebo diazepam), přípravky vázající se na GABAA receptor, čímž zvyšují GABA-

mediovanou inhibici, lze zvažít u pacientů, u kterých se v klinickém obrazu dystonie kombinuje s myoklony. Obdobně lze použít v kombinaci s anticholinergiky, pokud monoterapie nevede k požadovanému efektu. U přípravků této skupiny je však nutné myslet na méně příznivý profil nežádoucích účinků s častou sedací, a dokonce možností vzniku závislosti. Clonazepam obecně nasazujeme v nízkých dávkách, v úvodu maximálně 1,5 mg denně rozdělených do dvou až tří dávek. Během několika týdnů dávku postupně individuálně upravujeme dle odpovědi.

Účinnost centrálních svalových relaxancií je u dystonií obecně sporná, určitý efekt je popisován u oxybátu sodného u pacientů s myoklony a dystonií (Frucht et al., 2005), přípravek však u nás není k dispozici.

Ke zvažení je zolpidem, hypnotikum s imidazopyridinovou strukturou. V dávkách 5 až 20 mg denně bylo popsáno významné zlepšení u blefarospazmu a jiných forem dystonie, často s minimální nebo žádnou denní sedací (Miyazaki et al., 2012).

Z dalších potenciálních přípravků lze zmínit mexiletin, perorální derivát lidokainu, obecně používaný k léčbě myotonie. V dávkách 450 až 1 200 mg denně vedl k parciálnímu zlepšení u pacientů s cervikální dystonií (Ohara et al., 1998), obecně je však navyšování dávek nad 500 mg denně rizikové a k tomuto kroku lze přistupovat pouze po důkladném uvážení výhod a rizik.

U zvláště rezistentních případů, kde jiné terapeutické přístupy nejsou možné nebo selhávají, navrhl Marsden et al. (Marsden et al., 1984) trojitou terapii („Marsdenův koktejl“) zahrnující depletor dopaminu, blokátor dopaminu a anticholinergikum. Je však nutné počítat s významnými nežádoucími účinky a kombinaci používat pouze s opatrností.

## Epizodické dystonie

Paroxysmální dystonie jsou relativně vzácnou a heterogenní skupinou onemocnění projevující se epizodickými dystonickými příznaky s krátkým trváním. Obecně rozlišujeme paroxysmální kinesigenní a nekinesigenní dyskineze.

Paroxysmální kinesigenní dyskineze obvykle dobře reagují na antikonvulziva, s dobrým efektem popisovaným u karbamazepinu a fenytoinu (Bruno et al., 2004), doporučuje se obecně karbamazepin v dávce 7 až 15 mg/kg na den. V terénu demyelinizačních lézí je ke zvažení doplnění acetazolamidem nebo topiramátou. U paroxysmálních dyskinez spojených s HIV infekcí lze zvažít benzodiazepiny (Bhatia, 2011).

U paroxysmálních nekinesigenních dyskinez je obecně nutné identifikovat spouštěče jako např. stres, alkohol či kofein. Obecně reagují hůře na farmakologickou terapii, ke zvažení jsou benzodiazepiny (clonazepam) nebo acetazolamid. Odpověď na antiepileptickou léčbu však má tendenci během let mizet (Bhatia, 2011).

## Závěr

Základní principy léčby dystonie jsou v zásadě jednoduché – identifikovat a vyloučit léčitelnou nebo přímo ovlivnitelnou příčinu (zde např. Wilsonova nemoc, metabolické příčiny, polékové dystonie) a zvažít terapii dle závažnosti onemocnění, distribuce a věku. U relevantních pacientů je zásadní provést L-DOPA test (i když je DOPA-responzivní dystonie velice vzácné onemocnění). Obecně však nezapomínejme, že dominantním terapeutickým přístupem u fokálních a segmentálních dystonií je terapie botulotoxinem a perorální léčba je ke zvažení pouze ve specifických případech. Při výběru perorálního přípravku je nutné zvažít i skutečnost, že většina i zde uváděných léčebných postupů vychází z empirických zkušeností nebo studií s významnými limitacemi.

Zásadní je i řešení komorbidit (deprese, ortopedické komplikace) a edukace pacienta o možnostech nefarmakologického a farmakologického řešení (přitom zdůraznit, že dostupná léčba značné části dystonických syndromů je symptomatická, ne kauzální či protektivní).

A samozřejmě, pokud běžné terapeutické postupy selhávají, u pacientů s invalidizujícími dystonií je vhodné přistoupit k intervenční chirurgické terapii, jako je hluboká mozková stimulace.

## LITERATURA

1. Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias. *Mov. Disord.* 2011; 26: 1157–1165. <https://doi.org/10.1002/mds.23765>.
2. Bruno MK, Hallett M, Gwinn-Hardy K, Sorensen B, Considine E, Tucker S, Lynch DR, Mathews KD, Swoboda KJ, Harris J. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: new diagnostic criteria. *Neurology* 2004; 63: 2280–2287.
3. Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: a double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology* 1986; 36: 160–160.
4. Calderon DP, Fremont R, Kraenzlin F, Khodakhah K. The neural substrates of rapid-onset Dystonia-Parkinsonism. *Nature neuroscience* 2011; 14: 357.
5. Friedman J, Roze E, Abdenur JE, Chang R, Gasperini S, Salletti V, Wali GM, Eiroa H, Neville B, Felice A. Sepiapterin redu-

## HLAVNÍ TÉMA

### PERORÁLNÍ FARMAKOTERAPIE DYSTONIE

ctase deficiency: a treatable mimic of cerebral palsy. *Annals of neurology* 2012; 71: 520–530.

6. Frucht SJ, Bordelon Y, Houghton WH, Reardan D. A pilot tolerability and efficacy trial of sodium oxybate in ethanol-responsive movement disorders. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2005; 20: 1330–1337.
7. Horiguchi J, Inami Y. Effect of clonazepam on neuroleptic-induced oculogyric crisis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1989; 80: 521–523.
8. Hou J-GG, Ondo W, Jankovic J. Intrathecal baclofen for dystonia. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2001; 16: 1201–1202.
9. Jankovic J. Medical treatment of dystonia. *Movement Disorders* 2013; 28: 1001–1012.
10. Jankovic J, Clarence-Smith K. Tetrabenazine for the tre-

atment of chorea and other hyperkinetic movement disorders. *Expert review of neurotherapeutics* 2011; 11: 1509–1523.

11. Karp BI, Goldstein SR, Chen R, Samii A, Bara-Jimenez W, Hallett M. An open trial of clozapine for dystonia. *Movement Disorders* 1999; 14: 652–657. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(199907\)14:4<652::AID-MDS1015>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1531-8257(199907)14:4<652::AID-MDS1015>3.0.CO;2-G).
12. Leland Albright A, Barry MJ, Shafron DH, Ferson SS. Intrathecal baclofen for generalized dystonia. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2001; 43: 652–657.
13. Marsden CD, Marion MH, Quinn N. The treatment of severe dystonia in children and adults. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1984; 47: 1166–1173.
14. Miyazaki Y, Sako W, Asanuma K, Miki T, Kaji, R. 2012. Efficacy of zolpidem for dystonia: a study among different subtypes. *Front. Neurol.* 3. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00058>.

15. Ohara S, Hayashi R, Momoi H, Miki J, Yanagisawa N. Mexiletine in the treatment of spasmodic torticollis. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 1998; 13: 934–940.

16. Steinberger D, Korinthenberg R, Topka H, Berghäuser M, Wedde R, Müller U. Dopa-responsive dystonia: mutation analysis of GCH1 and analysis of therapeutic doses of L-dopa. *Neurology* 2000; 55: 1735–1738.

17. Trender-Gerhard I, Sweeney MG, Schwingenschuh P, Mir P, Edwards MJ, Gerhard A, Polke JM, Hanna MG, Davis MB, Wood NW, Bhatia KP, 2009. Autosomal-dominant GTPCH1-deficient DRD: clinical characteristics and long-term outcome of 34 patients. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 80. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.155861>.

INZERCE