

Dyskinézy vyvolané fixnou kombináciou orfenadrín/diklofenak u dvoch pacientok s pokročilou Parkinsonovou chorobou

Michal Minár¹, Jana Švantnerová¹, Simona Stanková¹, Peter Matejička¹

¹II. neurologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

Orfenadrín sa používa na liečbu parkinsonizmu a muskuloskeletálnych bolestivých syndrómov už viac ako 50 rokov. Hlavným dôvodom vedľajších účinkov tohto lieku je jeho anticholinergický efekt. Uvádzame prípady dvoch pacientok s pokročilou Parkinsonovou chorobou, u ktorých kombinovaná analgetická medikácia diklofenak/orfenadrín viedla k zhoršeniu fluktuácií a nástupu ťažkých dyskinéz.

Kľúčové slová: orfenadrín, Parkinsonova choroba, dyskinézy, nežiaduce účinky.

Dyskinesia induced by orphenadrine in fixed combination with diclofenac in two patients with advanced Parkinson's disease

Orphenadrine has been used for treatment of both parkinsonism and musculoskeletal diseases for more than 50 years. Anticholinergic mechanism of action is the main reason for side effects. We report on two patients with advanced Parkinson's disease in whom combined analgetic medication diclofenac/orphenadrine led to worsening of fluctuations and onset of severe dyskinesia.

Key words: orphenadrine, Parkinson's disease, dyskinesia, side effects.

Úvod

Orfenadrín bol schválený FDA v roku 1959 na liečbu Parkinsonovej choroby a čoskoro sa začal používať aj ako doplnková liečba pri akútnych bolestivých ochoreniach pohybového aparátu (1). Chemicky je orfenadrín O-metylovaný analóg antihistaminika difenhydramínu, so zložitým, prevažne centrálnym mechanizmom účinku (2). Svoj analgetický efekt zabezpečuje prostredníctvom blokovania napäťovo riadených sodíkových kanálov (3), čo môže prispievať aj k jeho myorelaxačným vlastnostiam. Orfenadrín sa môže podávať orálne a parenterálne, v samostatnej liekovej forme alebo v kombinovaných preparátoch s paracetamolom, aspirínom, ibuprofénom, kodeínom alebo diklofenakom.

Orfenadrín má tiež postgangliové anticholinergické, antihistaminové a lokálne anestetické

účinky. Antihistaminová aktivita je nižšia ako pri difenhydramíne a – na rozdiel od jeho sedatívneho účinku – orfenadrín vedie k miernej excitácii CNS. Anticholinergický účinok je zodpovedný za najvýznamnejšie nepriaznivé účinky vrátane bolesti hlavy, závratov alebo rozmazaného videnia.

V súčasnej literatúre sme nenašli informácie o dyskinetickom potenciáli orfenadrínu – prezentujeme kazuistiky dvoch pacientok s pokročilou Parkinsonovou chorobou (PCh), u ktorých sa vyvinuli ťažké neprijemné dyskinézy počas užívania orfenadrínu spolu s diklofenakom, ordinované z analgetickej indikácie.

Kazuistiky

Kazuistika 1

Išlo o 56-ročnú ženu, ktorá bola posledných osem rokov sledovaná s diagnózou

PCh. Klinicky bol prítomný ekvivalentný parkinsonizmus s rigiditou, tremorom a bradykinézou výraznejšie na ľavej strane. Tri roky predtým sa u nej vyvinuli motorické fluktuácie – „peak-dose“ dyskinézy a „wearing-off“. Jej aktuálny liečebný režim pozostával z kombinácie levodopa/karbidopa/entakapon (150 mg levodopy) päťkrát denne spolu s ropinirolom 8 mg a 2 tabletami 100 mg amantadínu. Bola prijatá na neurologické oddelenie pre radikálny syndróm S1 vpravo a silné bolesti v dolnej časti chrbta. Bola nasadená intravenózna analgetická liečba vo forme kombinovaného preparátu diklofenak (75 mg)/orfenadrín (30 mg) – s rýchlym a významným účinkom na bolesti dolnej časti chrbta. Druhý deň podávania sa u pacientky vyvinuli zneschopňujúce dyskinézy, ktoré negatívne ovplyvnili aj bolesti

chrbta. Zníženie dávky ropinirolu viedlo iba k miernemu zlepšeniu a dyskinézy ustúpili až po vysadení diklofenaku/orfenadrínu. Pacientka v minulosti užívala samostatný diklofenak bez akýchkoľvek nežiaducich účinkov.

Kazuistika 2

V druhom prípade uvádzame 68-ročnú ženu s 12-ročnou anamnézou PCh. Posledných päť rokov boli prítomné motorické aj nemotorické fluktuácie, v dôsledku čoho sa posledný rok liečila levodopa/karbidopa intestinálnym gélom (LCIG). Jej ranná dávka bola 9,1 ml, kontinuálna dávka 6,1 ml/h a extradávka 2,2 ml, nočný čas bez pumpy bol prekrytý 8 mg transdermálnou náplastou rotigotínu. Aktuálne bola prijatá na traumatologické oddelenie na stabilizačný chirurgický výkon traumatickej zlomeniny druhého bedrového stavca. Pre operačné bolesti jej bol podávaný kombinovaný prípravok diklofenak (75 mg)/orfenadrín (30 mg) jedenkrát denne. Hneď prvý deň sa jej motorické fluktuácie zhoršili a zvýraznili sa dyskinézy, ktoré nereagovali ani na mierne zníženie dávky LCIG a musela si na istý čas vypínať pumpu. Stav sa zlepšil až po vysadení preparátu diklofenak/orfenadrín. Rovnako ako u prvej pacientky aj v tomto prípade samostatný diklofenak v perorálnej forme k podobným komplikáciám nevedol.

Diskusia

Orfenadrín (vo forme hydrochloridu) sa používa na liečbu Parkinsonovej choroby (PCh) už viac ako pol storočia. Antiparkinsonský účinok je založený na jeho anticholínergickom účinku (4) a pravdepodobnom inhibičnom vplyve na spätné vychytávanie dopamínu prostredníctvom dopamínového transportéra (DaT) (5). Z dôvodu negatívnych kognitívnych vedľajších účinkov dlhodobej anticholínergickej modulácie po nástupe éry levodopy sa predpisovanie tohto typu liekov znížilo a v súčasnosti sú vyhradené pre parkinsonizmus vyvolaný antipsychotikami, a to prevažne u mladších pacientov. Napriek tomu sa orfenadrín pre jeho spazmolyticko-analgetický účinok široko používa v rôznych indikáciách. Obvyklá dávka je do 100 mg dvakrát denne, čo je nižšia dávka, ako je 200–300 mg používaných pri parkinsonizme (6). V našich prípadoch sa obom pacientkam podávalo intravenózne 30 mg orfenadrínu (vo forme citrátu) denne. Naše klinické skúsenosti s pacientmi s PCh nasvedčujú, že práve títo veľmi dobre tolerujú kombinovanú formu diklofenak/orfenadrín pri liečbe muskuloskeletálnej bolesti. Mnoho pacientov navyše uvádza aj zlepšenie rigidity a/alebo bradykinézy (nepublikované pozorovania). Pokročilé štádiá PCh sú však typické zužovaním terapeutického okna – rozsahu efektívnej dávky antiparkinsoník, od minimálnej dávky, ktorá vedie k motorickému zlepšeniu, po dávku, ktorá vyvoláva dyskinézy (7). V niektorých prípadoch, s pokro-

čilejšou dopamínergickou denerváciou, je okno také úzke, že aj jemné zmeny dopamínergickej aktivity môžu viesť k zhoršeniu parkinsonizmu aj dyskinéz.

Priniesli sme prípady dvoch pacientok práve s týmto typom komplikácie PCh. Prvá pacientka mala komedikáciu entakaponom na redukciu OFF-stavov a amantadín na kontrolu dyskinéz. Silné fluktuácie druhej pacientky už viedli k invázivnej kontinuálnej liečbe vo forme LCIG.

V oboch prípadoch bol klinický stav stabilizovaný a podanie relatívne nízkej dávky orfenadrínu v kombinácii s diklofenakom viedlo k zvýrazneniu fluktuácií (dyskinéz). Nakoľko obe pacientky užívali samostatný diklofenak bez akýchkoľvek komplikácií, zhoršenie mimovoľných pohybov pripisujeme práve orfenadrínu. Domnievame sa, že došlo k nerovnováhe medzi cholínergickou a domínergickou neurotransmisiou s následným objavením sa závažných dyskinéz, čo potvrdzuje aj ich ústup po vysadení tejto analgetickej liečby. V literatúre sú údaje aj o iných anticholínergikách, ktoré môžu zvýšiť riziko dyskinéz (8).

Záverom možno povedať, že hoci je koanalgézia s orfenadrínom u pacientov s PCh všeobecne dobre tolerovaná až žiaduca, jeho anticholínergický účinok môže viesť k závažným dyskinézam u pacientov s úzkym terapeutickým oknom. Títo musia byť liečení opatrne a v niektorých prípadoch je potrebné dočasné zníženie dávky dopamínergickej medikácie.

LITERATÚRA

1. Reisman EE. Management of Arthritis and Muscle Strain with Minimal Dosage of Dexamethasone and Orphenadrine. *International Record of Medicine*. 1961; 174: 352–356.
2. Schaffler K, Reitmeir P, Gschane A, Eggenreich U. Comparison of the Analgesic Effects of a Fixed-Dose Combination of Orphenadrine and Diclofenac (Neodolpasse) with Its Single Active Ingredients Diclofenac and Orphenadrine: A Placebo-Controlled Study Using Laser-Induced Somatosensory-Evoked Potentials from Capsaicin-Induced Hyperalgesic Human Skin. *Drugs in R&D* 2005; 6(4): 189–199. <https://doi.org/10.2165/00126839-200506040-00001>.
3. Desaphy J-F, Dipalma A, De Bellis M, Costanza T, Gaudio Ch, Delmas P, George AL, Conte Camerino D. Involvement of

4. Voltage-Gated Sodium Channels Blockade in the Analgesic Effects of Orphenadrine. *Pain*. 2009; 142(3): 225–235. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.01.010>
5. Gjerdén P, Slørdal L, Bramness JG. The Use of Antipsychotic and Anticholinergic Antiparkinson Drugs in Norway after the Withdrawal of Orphenadrine. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2009; 68(2): 238–242. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03446.x>
6. Cheng MH, Block E, Hu F, Cobanoglu MC, Sorkin A, Bahar I. Insights into the Modulation of Dopamine Transporter Function by Amphetamine, Orphenadrine, and Cocaine Binding. *Frontiers in Neurology*. 2015 June;6. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00134>
7. Robinson LR, Dick THG. A Clinical Assessment of Orphenadrine

8. drine (Disipal) in the Treatment of Parkinsonism. *The Ulster Medical Journal*. 1960; 29(1): 64–69.
7. Lindner MD, Plone MA, Mullins TD, Winn SR, Chandonait SE, Stott JA, Blaney TJ, Sherman SS, Emerich DF. Somatic Delivery of Catecholamines in the Striatum Attenuate Parkinsonian Symptoms and Widen the Therapeutic Window of Oral Sinemet in Rats. *Experimental Neurology*. 1997; 145(1): 130–140. <https://doi.org/10.1006/exnr.1997.6456>
8. Hauser RA, Olanow CW. Orobuccal Dyskinesia Associated with Trihexyphenidyl Therapy in a Patient with Parkinson's Disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 1993; 8(4): 512–514. <https://doi.org/10.1002/mds.870080417>