

Současná farmakoterapie Parkinsonovy nemoci dle klinického obrazu

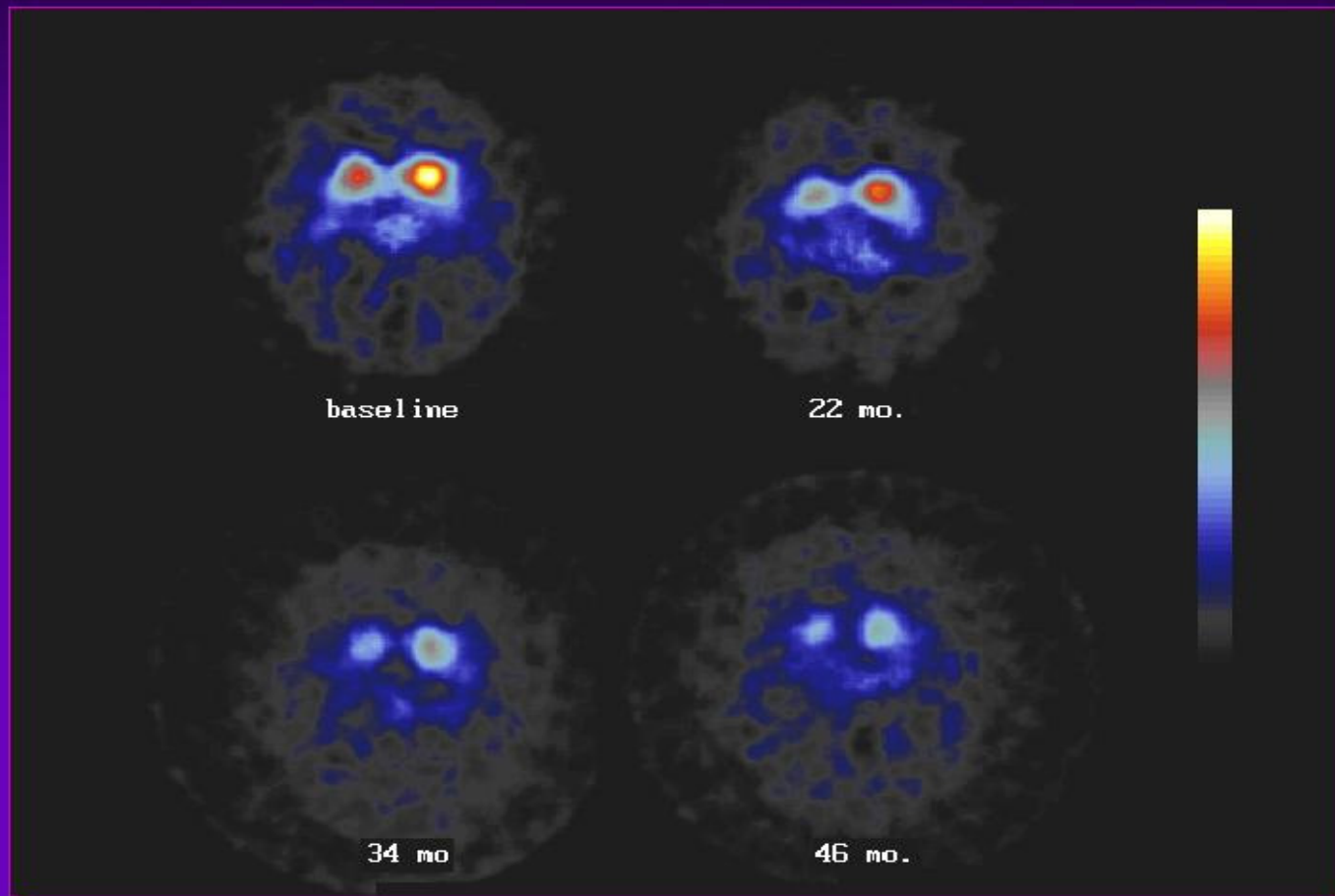
Doc. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.

**Centrum pro abnormální pohyby a
parkinsonismus**

**1. neurologická klinika LF MU,
FN u sv. Anny, Brno**

Úbytek buněk produkujících nervový přenašeč dopamin v mozku pacientů s PN

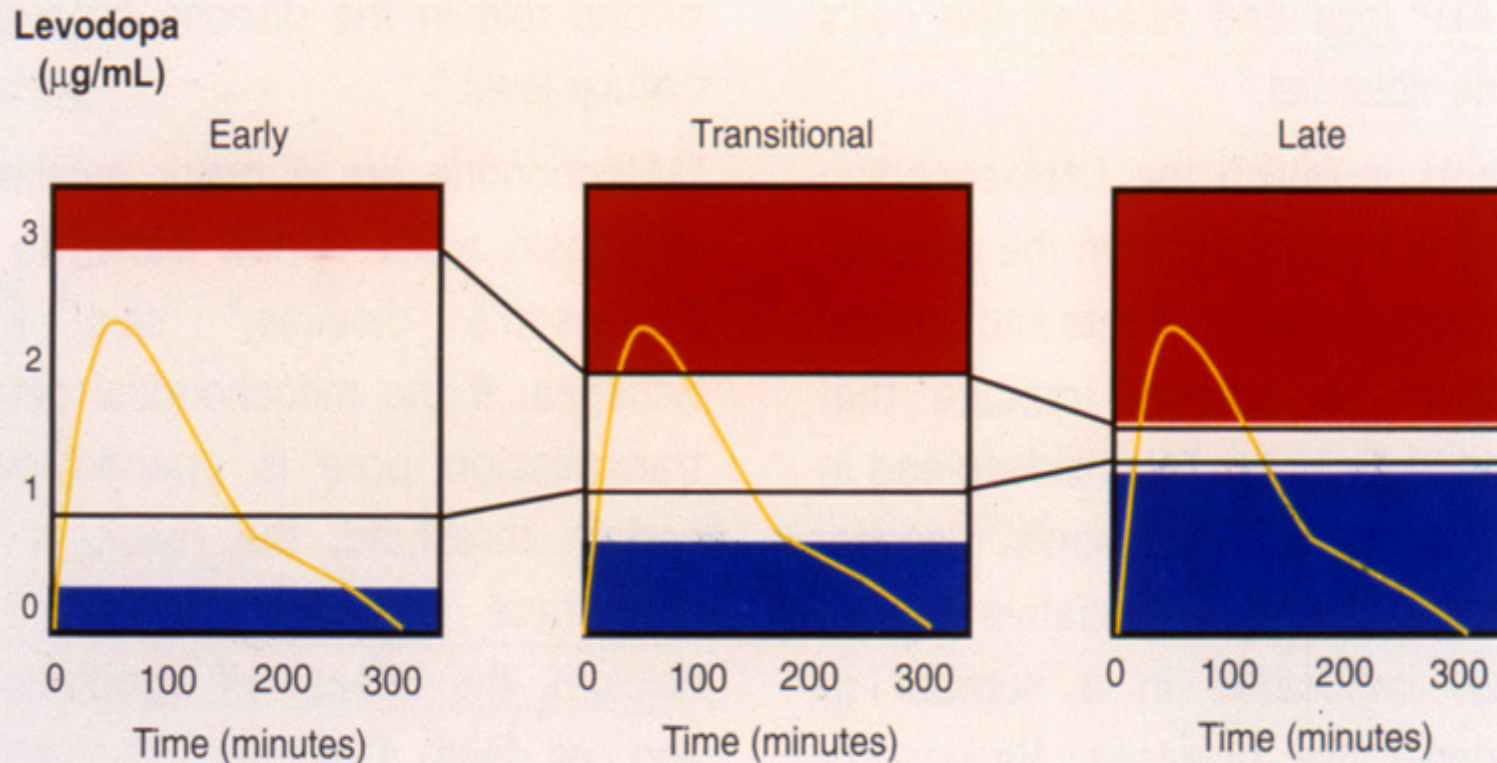
Serial Dopamine Transporter Imaging in PD



Marek, 2002

Snižování tzv. „terapeutického okna“
během progrese onemocnění a léčby levodopou

Effect of Disease Progression on Levodopa Therapeutic Window



Pozdní hybné komplikace po dlouhodobé léčbě levodopou

- **A. Hybné komplikace: 1. Fluktuace**
- **2. Dyskineze**
- **B. Psychické komplikace** - halucinace, bludy, delirium, porucha dopaminové regulace, impulzivní chování, stereotypní pseudoúčelná aktivita (vznikají po jakékoliv dopaminergní léčbě, zejm. po DA agonistech!)

Fluktuace

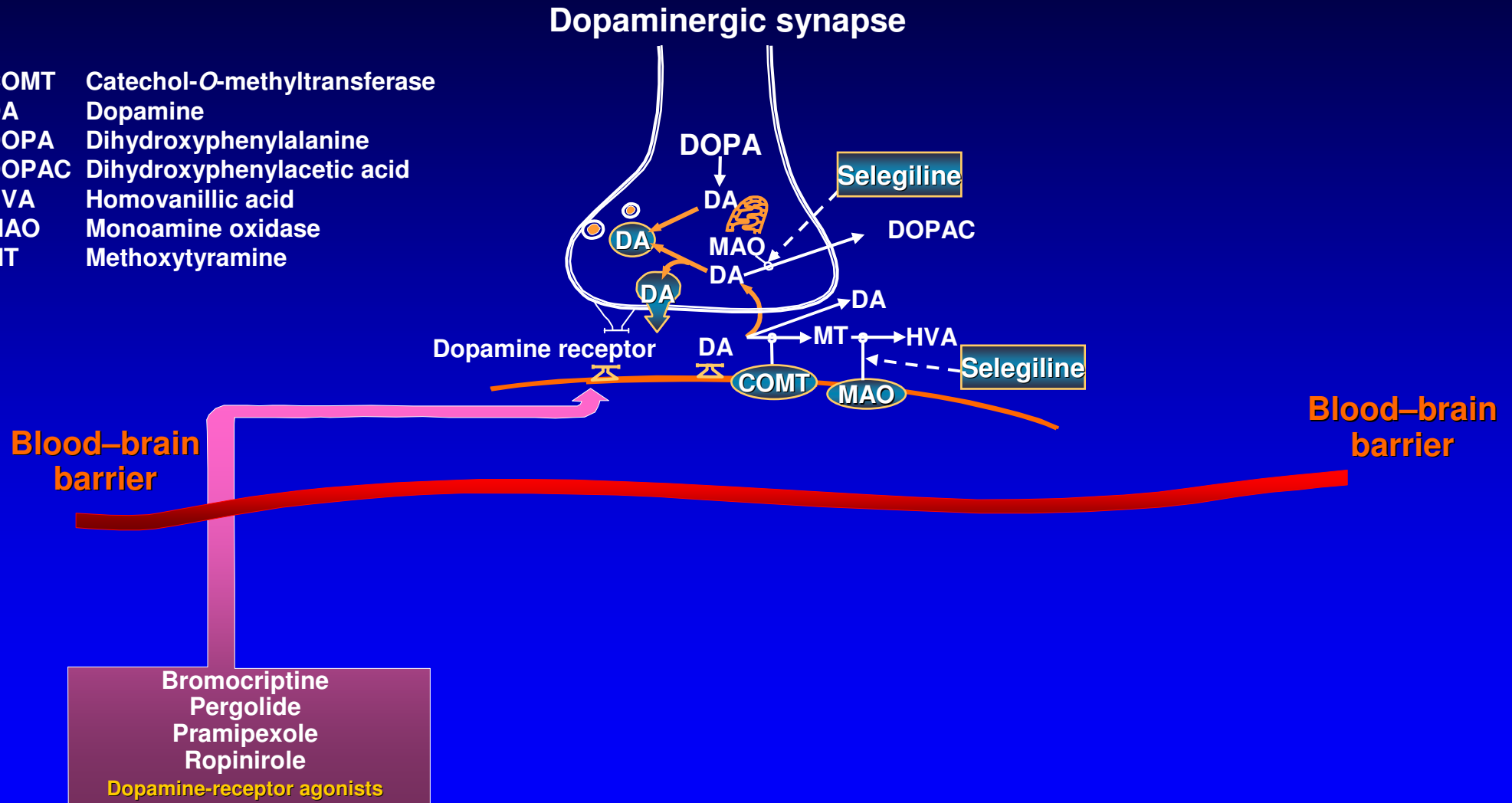
- tj. střídání period zhoršení a zlepšení parkinsonské symptomatologie
- a) **zhoršení hybnosti na konci dávky**
- b) zárazy chůze
- c) ranní zhoršení hybnosti
- d) zhoršení hybnosti po podání tablety: před nástupem účinku léku
- e) střídání on -off stavů, náhlé předvídatelné změny

Dyskineze

- a. ranní dystonie (stáčení končetiny, někdy i bolestivé)
- b. off dystonie
- c. **na vrcholu dávky (kroutivé rychlé choreatické mimovolné pohyby)**
- d. bifazické (na začátku a konci účinku dávky)
- e. kontinuální

Farmakoterapie PN: možné úrovně působení

COMT	Catechol- <i>O</i> -methyltransferase
DA	Dopamine
DOPA	Dihydroxyphenylalanine
DOPAC	Dihydroxyphenylacetic acid
HVA	Homovanillic acid
MAO	Monoamine oxidase
MT	Methoxytyramine



Adapted with permission from Cooper et al. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. 7th ed. 1996. ©1996 Oxford University Press.



Teoretické výhody DA agonistů v léčbě PN (ve srovnání s levodopou)

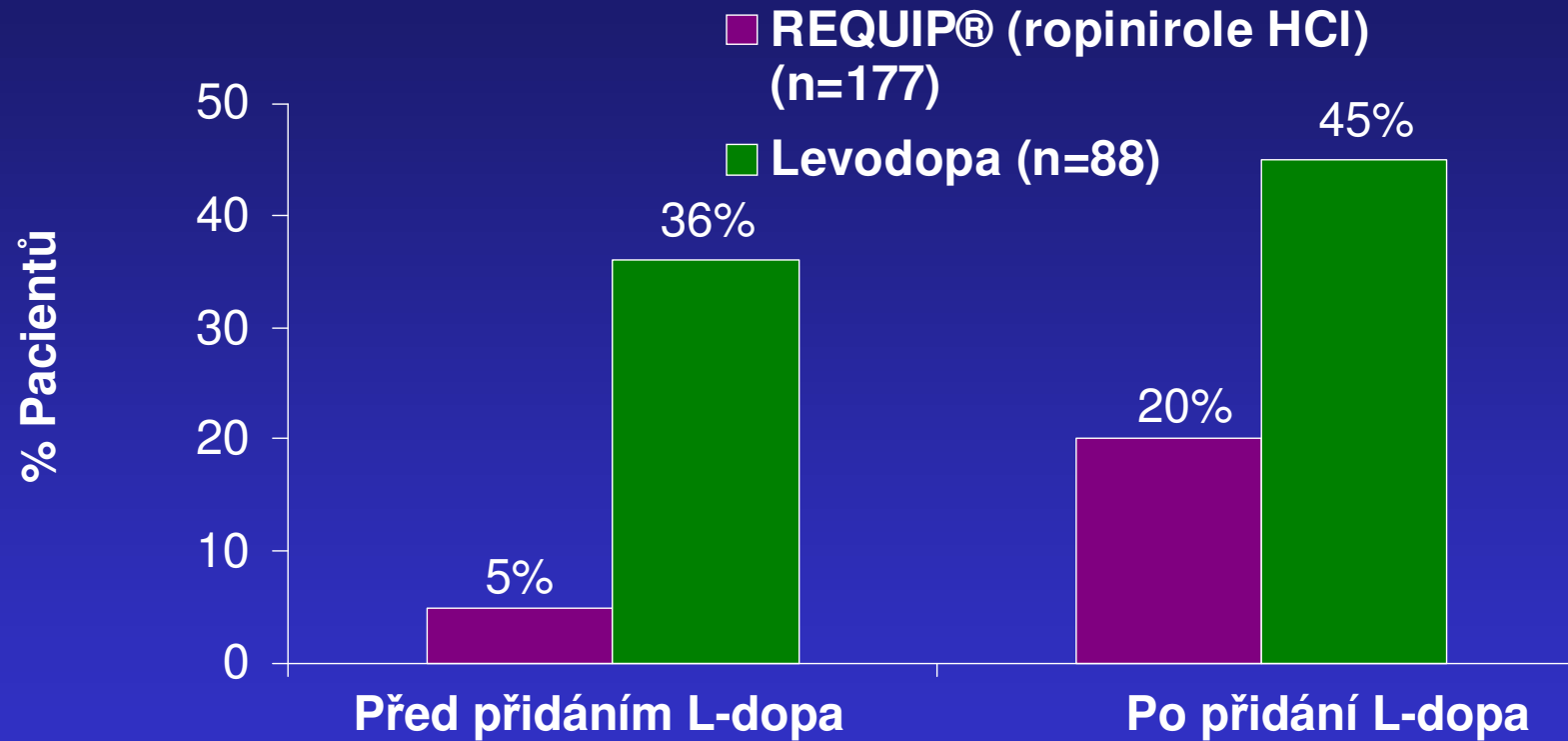
- Přímě stimuluji DA receptory
- Nepochází ke kompetici s AK v potravě
- Většina agonistů má delší poločas rozpadu nežli L-dopa, **nedosahují účinku L-dopa!**
- **Prevence motorických komplikací při monoterapii**
- Snižují celkovou denní dávku L-dopa v kombinované léčbě s levodopou



Různé způsoby podávání DA agonistů

- V tabletkách 3x denně (Mirapexin®,
Requip ®)
- V tabletkách s prodlouženým uvolňováním 1x denně (Requip Modutab ®)
- V kožních náplastích 1x denně (Neupro ®)
- Formou podkožních infuzí během dne pumpou (ApoGo ®, Lisurid ®)

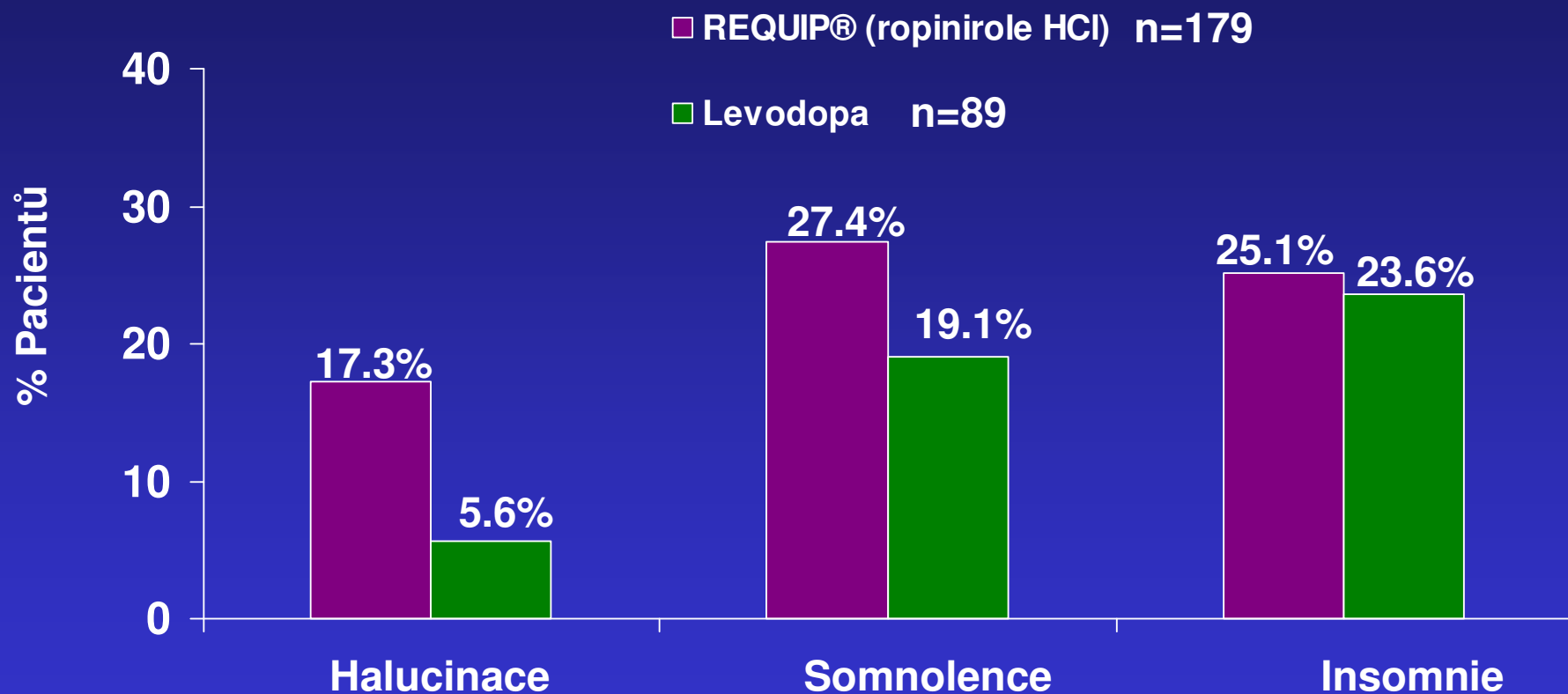
Výskyt dyskinezií u všech pacientů



05/05/03-exp.

Rascol et al. *N Engl J Med.* 2000;342:1484-1491.

Neuropsychiatrické nežádoucí účinky



Vedlejší účinky DA agonistů

- **Běžné** : nausea, vomitus, OH, psychiatrické komplikace, zácpa, únava, sedace, otoky DKK
- **Vzácné** : *retroperitoneální a pleurální fibrosa, kardiální valvulopatie (primární regurgitace)*

Inhibitory COMT

- Zvyšují biologickou dostupnost L-dopa
- Prodlužují efekt L-dopa
- Indikován u pacientů se **snížováním efektu jednotlivých dávek**
- **Entacapone**: v jedné tabletě s levodopou: Stalevo® nebo podávání spolu s tabletou levodopy (Comtam®), bez nutnosti monitorování jaterních funkcí
- **Tolcapone**: lékem druhé volby k levodopě (Tasmar®) za nutné kontroly jaterních testů z krve!

Kurth et al. *Neurology*. 1997;48:81-87.

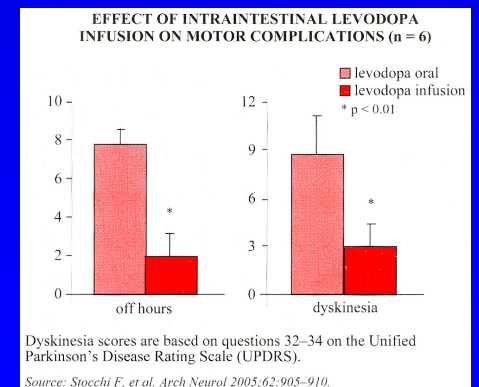
Nutt. *Adv Neurol*. 1996;69:493-496.

Rajput et al. *Neurology*. 1997;49:1066-1071.

Rinne et al. *Neurology*. 1998;51:1309-1314.

Pozdní hybné komplikace: Farmakoterapie

- optimalizovat úroveň dopaminergní stimulace - **změna dávkování, nízkobílkovinná dieta**
- kombinace s **DA agonistou** (nové možnosti aplikace), i **COMT**, rasagilinem (Azilect ®), amantadinem (PK Merz ®, Viregyt ®)
- redukce léčby s **amantadinem sulfatem v žilní infuzi za hospitalizace** (PK Merz ®)
- **Levodopa kontinuálně během dne přímo do střeva (hadičkou: PEG)**



Sydney Studie - PN po 15 a více letech

- **Pády** u 81% pacientů
- **Kognitivní deficit/demence** u 84%/ 48% pacientů
- **Halucinace a deprese** 50%
- **Poruchy polykání** 50%, **ortostatická hypotenze** 35%, **močová inkontinence** 41%

Dominuje nedopaminergní symptomatika!!!

Hely et al. 2005