

Klinické a terapeutické aspekty Parkinsonovy nemoci

Marek Baláž
I. neurologická klinika LF MU
FN u sv. Anny v Brně

Diagnostika PN

- **Typický klinický obraz** s asymetrickým začátkem
- Dobrá **odpověď na dopaminergní terapii** (L – DOPA test)
- **Pomocná vyšetření** - CT, MRI, **Dat-SCAN** (SPECT presynaptické části dopaminergního systému, vazba ligandu na dopaminové transportéry)

Klinický obraz je relevantní pro terapii

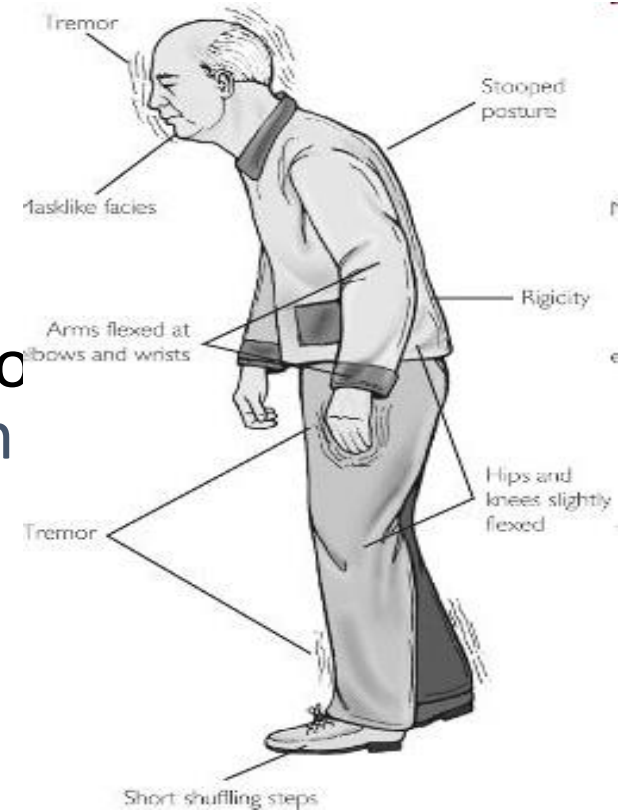
- Klinicky heterogenní onemocnění (průběh, spektrum příznaků, vnímání pacienty)
- Jinak vyjádřené příznaky (kvalita/intenzita) u různých pacientů
- Degenerativní – progresivní průběh

Klinický obraz Parkinsonovy nemoci

- V počátečním období může i několik let probíhat nepoznána
- První příznaky mohou být nemotorické **porucha čichu** či abnormální chování v REM **spánku**, dále **deprese** (při postižení bulbus olfactorius a jader dolního kmene), velmi často **bolesti** (klouby)
- **Typické a známé jsou** motorické **příznaky** (při postižení substantia nigra, hladina dopaminu poklesne pod kritickou hranici 50-30% normy)

Příznaky PN

- **Hypokineza** - omezení rozsahu pohybů, **bradykineza** - zpomalení pohybů, **akineza** - porucha zahájení pohybů
- **Rigidita** - svalová ztuhlost, postihuje více axiální svalstvo flexory, což vyvolává flekční držení šíje, trupu a končetin
- **Třes** - klidový, frekvence 4-6Hz, většinou asymetrický, u 75% pacientů
- **Posturální poruchy + poruchy chůze** - instabilita ve stoji, šouravá chůze, zárazy (akinetický freezing), časný příznak – snížená synkinéza



Nemotorické příznaky

- ***Vegetativní dysfunkce*** - zvýšené pocení, nadměrná sekrece mazových žláz, slinění, obstipace, častější močení, ortostatická hypotenze, sexuální dysfunkce
- ***Psychické symptomy*** - anxieta, panické ataky, deprese, poruchy kognitivních funkcí, poruchy spánku
- ***Senzitivní a senzorické symptomy*** - parestezie, bolesti končetin, blíže nedefinované pocity napětí, neklidu, vnitřního třesu

Diagnóza Parkinsonovy nemoci

- Definitivní: (neuro)patologická
- Klinická: průběh, vývoj v čase (3-5 let), u 80% pacientů odpověď příznaků na L-DOPA, nepřítomnost vylučujících příznaků svědčících pro jinou etiologii
- Omyly: 8% (specialisté na extrapyramidové nemoci) - 24% (neurologové) v diagnóze Parkinsonovy nemoci
- Není suverénní diagnostický test

3 T MRI – příznak vlašťovky

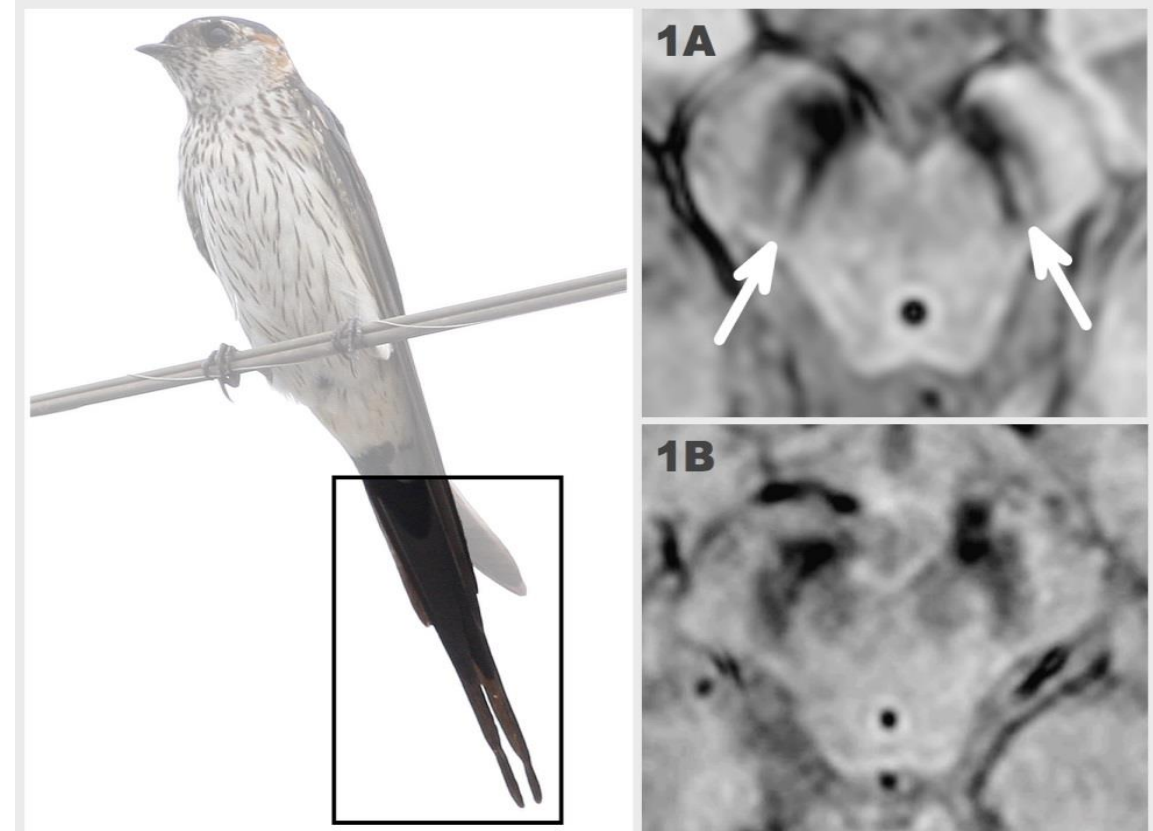
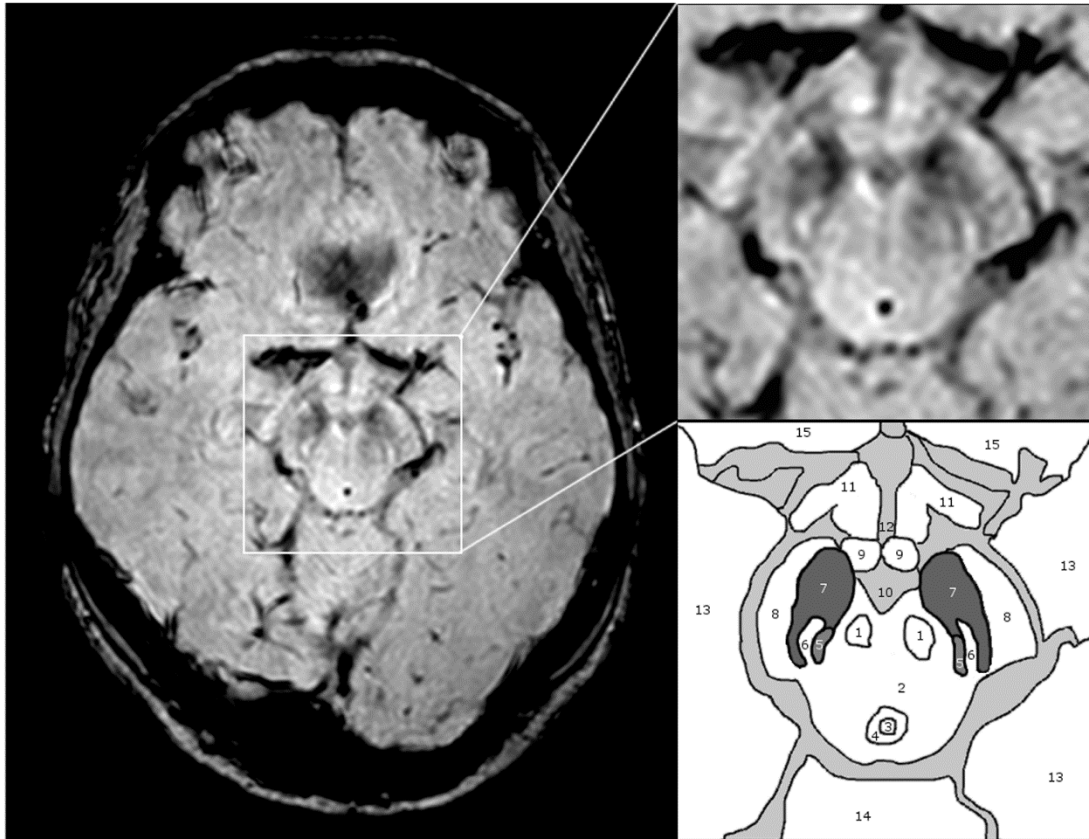
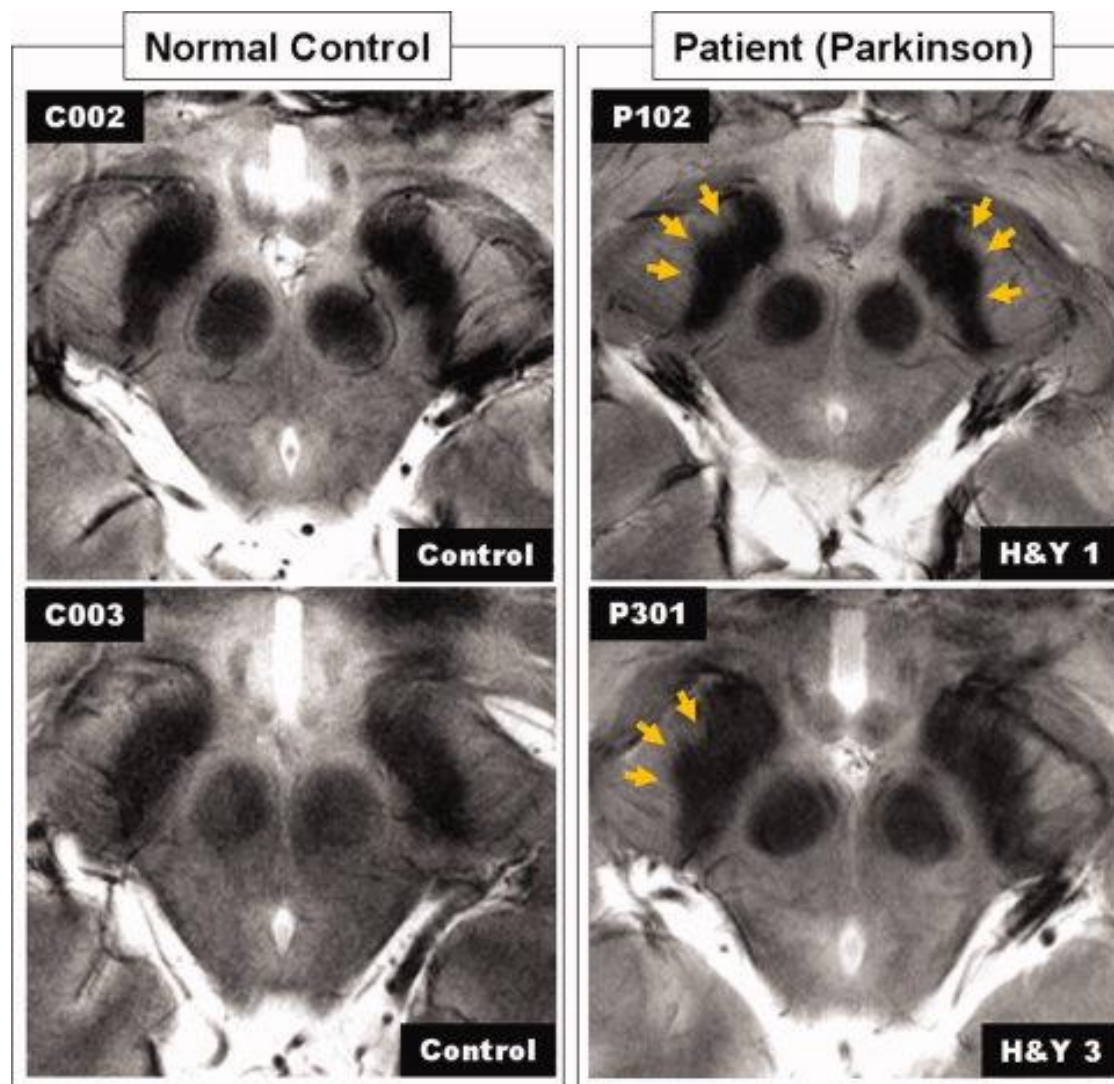
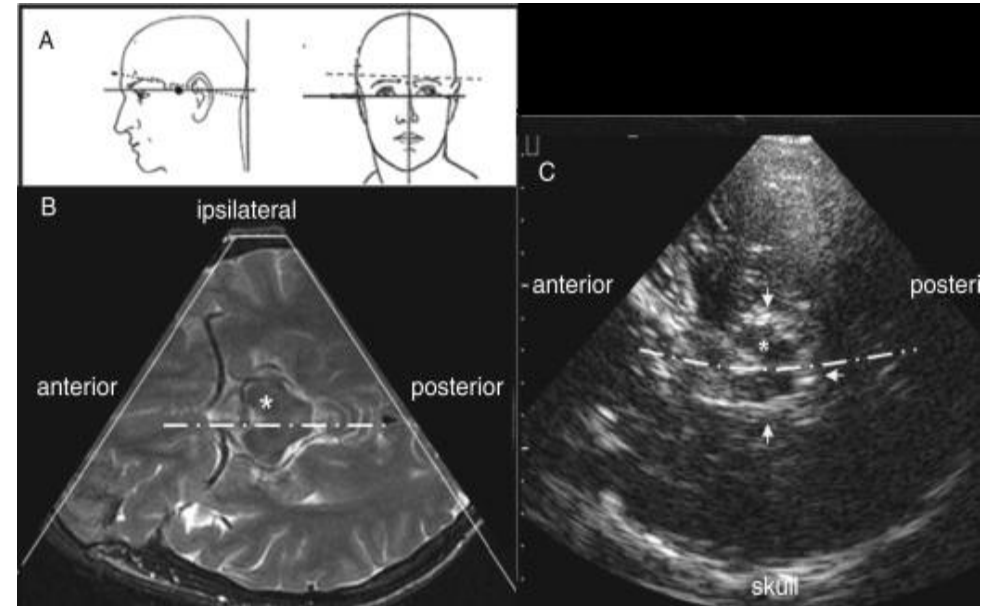


Figure 1. Swallow tail. **1A.** Healthy individual - swallow tail appearance. **1B.** Parkinson's disease - absent swallow tail sign. Adapted from Schwarz ST, Afzal M, Morgan PS et-al. The 'swallow tail' appearance of the healthy nigrosome - a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T. *PLoS ONE.* 2014;9 (4): e93814.

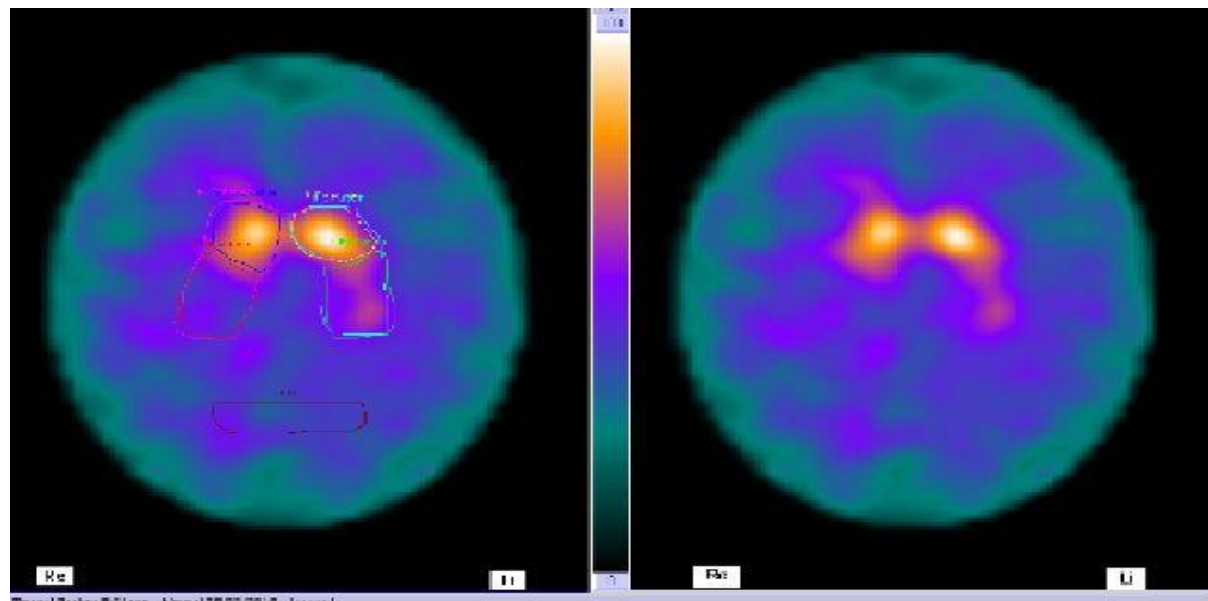
Zobrazení železa ve striátu u pacienta s PN



USG – transkraniální



DaT scan – u pacientky s tremorem a nemotorickými symptomy



Cíle terapie PN

- Udržet pacienta co nejdéle soběstačného
- Povzbuzovat pacienta k maximální mobilitě a aktivitě
- Dostatečná terapie relevantních = pro pacienta závažných příznaků

Terapie PN

- Nefarmakologická
- Farmakologická
- Invazivní

Edukace pacienta a rodiny

- Klinická heterogenita onemocnění – široká škála příznaků a škála progresse
- Fluktuace hybného stavu po několika letech onemocnění (mimovolné)
- Vliv emocí na hybný stav pacienta
- Dopad ztráty zaměstnání + stupeň informace pro okolí (vliv věku)
- Nutnost pravidelné medikace
- Nutnost vlastní aktivity - cvičení, fyzická a psychická činnost
- Terapie jiných onemocnění a příznaků (infekce, horečky, bolesti)

Výživa u Parkinsonovy nemoci

- Není specifická dieta
- V případě levodopy – vyhýbat se konkomitantnímu užití léku + živočišných bílkovin
- Dostatečný příjem vlákniny a tekutin – zácpa
- Malé dávky, časté, protein - redistribuce na noc
- Není bezmléčná dieta!
- Vyhýbat se kyselým tekutinám (džusy, coca cola) v případě nauzey
- Pokud nausea – studené tekutiny tolerované lépe
- Monitorování nutriční (albumin, sérové Fe, hemoglobin)

Fyzioterapie u Parkinsonovy nemoci

- Zlepšení motorických i kognitivních funkcí , zlepšení kvality života a nižší zátěž pro pečovatele (Oguh 2014)
- Srovnatelné efekty tréninku s vysokou intenzitou 80% HRR a nízkou intenzitou (40% HRR) (Shulman 2013)
- Skupina s tréninkem nižší intenzity měla lepší výsledky v parametru rychlosti chůze (není t.č. podstatné co cvičí, ale zda cvičí)
- V současnosti se hledá “dávkování” cvičení - správné načasování, správný druh cvičení
- Personalizace fyzioterapie – trénink síly + rovnováhy
- Fyzioterapeutické poradenství

Jak zahájit farmakoterapii?

- L DOPA – výraznější symptomatický efekt, dříve pozdní hybné komplikace, méně nežádoucích účinků
- Dopa agonista – snížení a oddálení rizika rozvoje pozdních hybných komplikací, vyšší profil nežádoucích účinků, mladší pacienti (do 70 let) bez mnoha komorbidit

Kdy začít farmakoterapii?

- L DOPA i dopaminové agonisty (DA) prodlužují život u pacientů s PN (pravděpodobně odstranění deficitu hybnosti)
- PN - i přes podávání L DOPA má vyšší mortalitu (Sydney study, Hely et al. 2005)
- Neodkládat symptomatickou terapii do doby než bude pacient významně postižen (motorickými i nemotorickými příznaky)

Levodopa (L-DOPA)

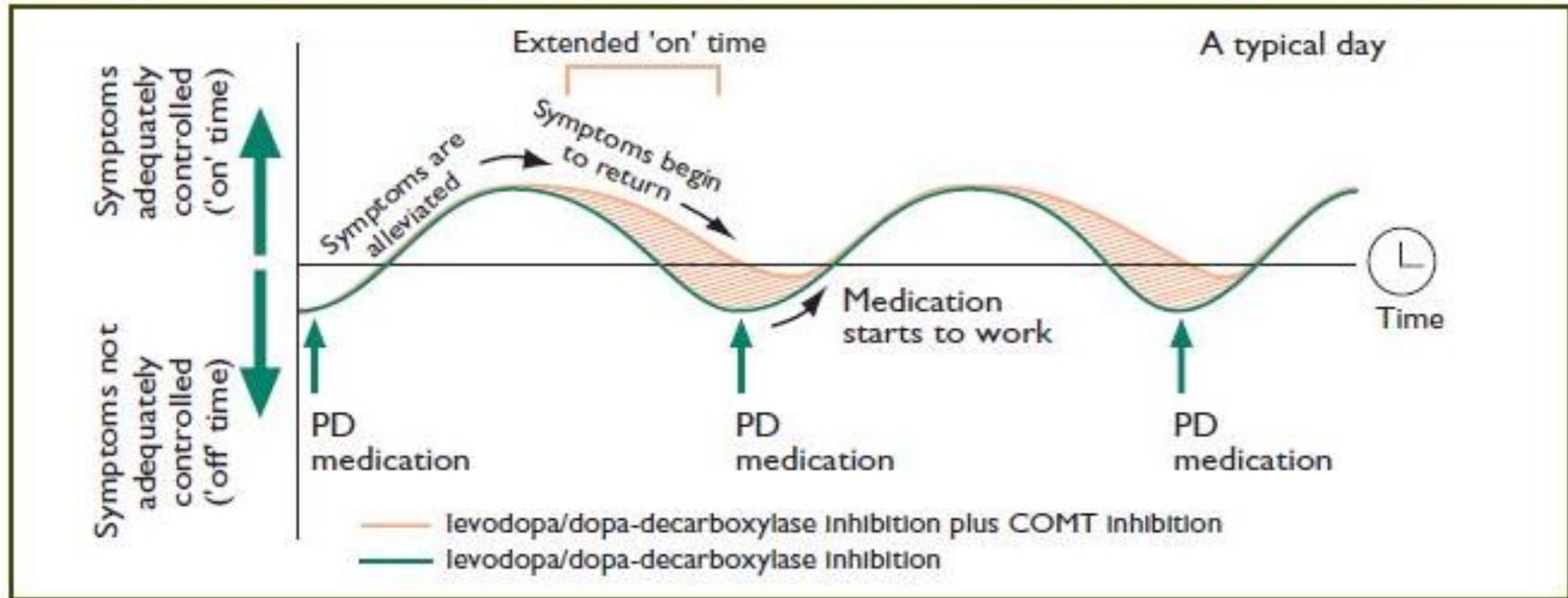
- Nejefektivnější lék na symptomy a kvalitu života u PN
- Nedostatečný efekt spochybňuje diagnózu Parkinsonovy nemoci
- Klíčové je dostatečné dávkování – 3-4 x den od úvodního nasazení + do 2,5 gramu za den pokud je léčba neefektivní
- Modifikace dávkování podle příznaků pacienta
- Nežádoucí účinky – GIT (domperidon/Motilium), psychiatrické příznaky, nestabilita, při progresi neurodegenerace – dyskinézy
- CAVE - glaukom



Nedopaminergní léky na nemotorické symptomy

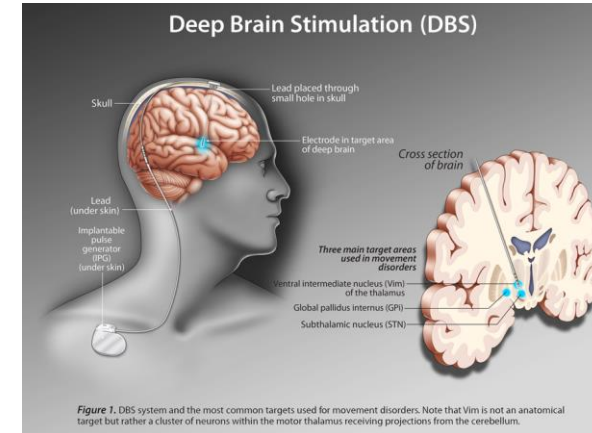
<i>Behaviorální (deprese, psychotické příznaky, úzkost)</i>	antidepresiva; neuroleptika – klozapin, quetiapin; benzodiazepiny
<i>Kognitivní</i>	rivastigmin
<i>Autonomní (ortostáza, urgencye, impotence)</i>	fludrokortison; oxybutynin; sildenafil
<i>Gastrointestinální (obstipace, nauzea, sialorhea)</i>	domperidon; botulotoxin
<i>Poruchy spánku a bdělosti (denní spavost, RBD, insomnie)</i>	modafinil; klonazepam; zolpidem/benzodiazepin
<i>Bolesti</i>	analgetika

The effectiveness of levodopa therapy can be improved to reduce wearing-off



Invazivní metody v klinické praxi

- Hluboká mozková stimulace (DBS) – Parkinsonova nemoc (PN), intraktabilní tremor, dystonie (+ epilepsie, OCD, tiky)
- Intraduodenální kontinuální L-DOPA (Duodopa™) - PN
- Apomorfinová pumpa kontinuální s.c. - PN



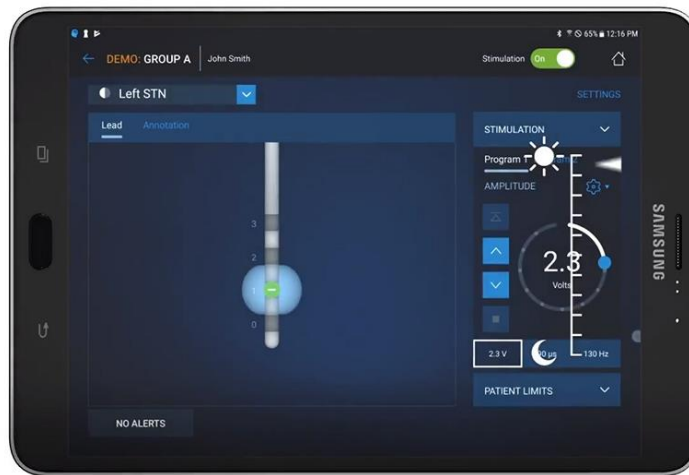


Indikační proces – výběr pacientů

- Klinický profil pacienta – kontraindikace stereotaktického výkonu (cave antikoagulační terapie)
- Předoperační vyšetření – interní, fokusy
- Zobrazení mozku - MR + MR AG – navigační sekvence (řezy)
- Neuropsychologické vyšetření (posouzení kognitivního stavu, afektivního stavu), eventuálně psychiatrické vyšetření
- Video-sekvence, škály (impulzivita, anxieta...), dotazníky (kvalita života – PDQ-39), chůze, stabilita

Pooperační péče - DBS

- Péče o pacienta - hojení ran, péče o další příznaky
- Nastavení stimulace - neurologie
- Úprava medikace (zejména v dg. Parkinsonova nemoc)
- Péče o stimulátor/hardware – výdrž stimulace



Indikace terapie DUODOPA[®]

- U nás obvykle pacienti - „DBS – B team“
- Pokročilá PN s pozdními hybnými komplikacemi (wearing off, akcentace off stavu, fluktuace hybného stavu, dyskinéze)
- Nedostatečný efekt perorální antiparkinsonské terapie na fluktuace hybného stavu



Zkušenosti s podáváním DUODOPA®



- Použití u více než 5000 pacientů ve 30 zemích
- V ČR terapie Duodopa od roku 2009 (samostatná úhrada a klinické studie ve FNUSA od r. 2007 – první tři pacienti)
- Dlouhodobý efekt s excelentní kompenzací motorických příznaků
- Zlepšení v spektru nemotorických příznaků – spánek, bolest, kognice, urologické symptomy, gastrointestinální symptomy (Honig 2009)
- Duodopa zlepšila poruchy chůze a stability v off stavu - (freezing, festinace, posturální nestabilita) u téměř 2/3 pacientů (Devos 2009)
- Vysazení terapie pouze u cca 18-20% pacientů (především ženy – studie – 7 let, 59 pacientů) (Zibetti et al., 2014)

Apomorfin s.c. - DMINE

