



Pułapki w neurologii
Zakopane, 17-18 listopada 2017 r



Pułapki w terapii choroby Parkinsona

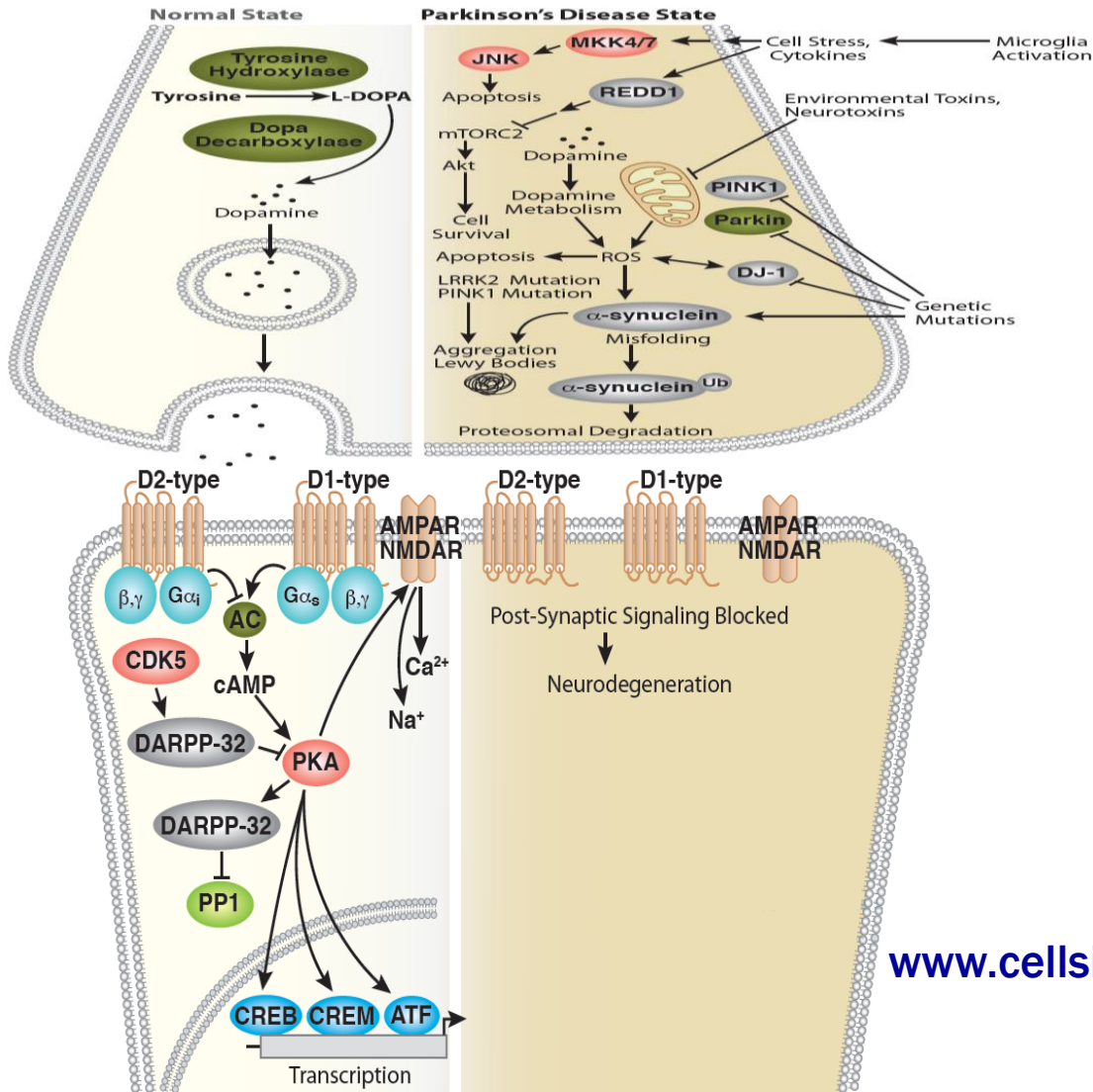
Urszula Fiszer
Klinika Neurologii i Epileptologii
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
Warszawa





Choroba Parkinsona

- nieznaną etiologią



- Kinase
- Phosphatase
- Transcription Factor
- Caspase
- Receptor
- Enzyme
- pro-apoptotic
- pro-survival
- GAP/GEF
- GTPase
- G-protein
- Acetylase
- Deacetylase
- Ribosomal subunit
- Direct Stimulatory Modification

www.cellsignal.com/neuropws



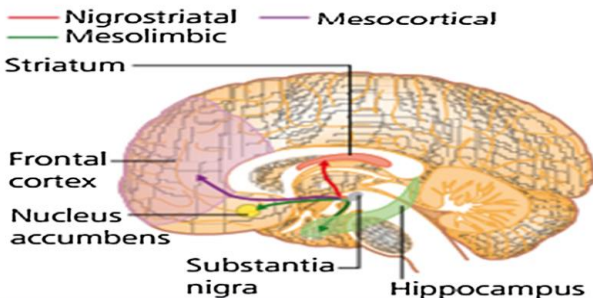


Choroba Parkinsona

- różnorodność zmian patologicznych

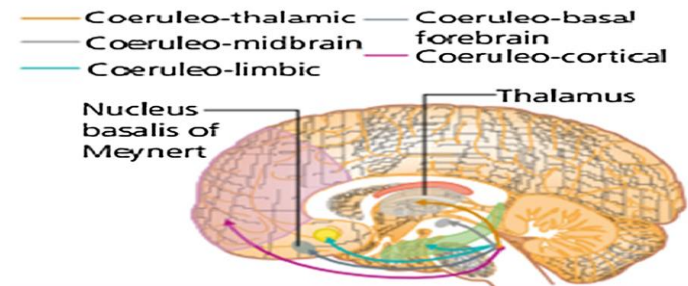
Titova i wsp. 2016

A – dopamine pathways affected in PD



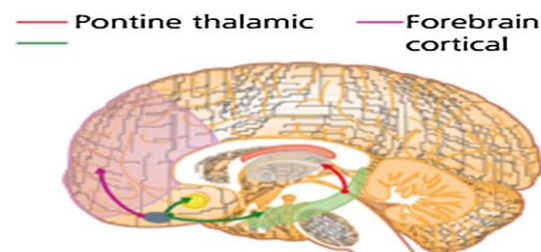
Motor: Tremor, bradykinesia, rigidity
NMS: Depression, pain, apathy

B – noradrenergic pathways affected in PD



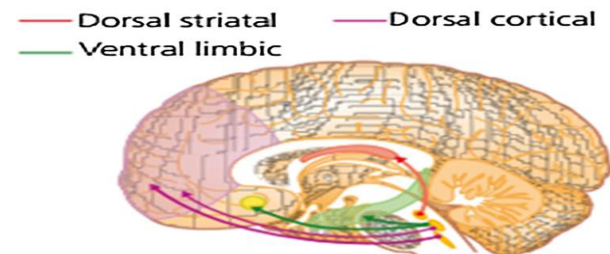
Motor: Akinetic rigid PD (Espay et al, 2014), Dyskinesia's
NMS: Depression, anxiety, apathy, OH

C – cholinergic pathways affected in PD



Motor: ? 'ON' related freezing
NMS: MCI, dementia, ?urinary dysfunction

D – serotonergic pathways affected in PD



Motor: ?levodopa induced dyskinesia's
NMS: fatigue, depression, anxiety, sleep dysfunction

- zmiany neurochemiczne w układach neuroprzebieżników
- zmiany neuropatologiczne pod postacią ciał i neurotyłów Lewy'ego, blaszek amyloidowych i neurofibrilarnych
- zmiany niedokrwienne w okolicach korowych i układzie limbicznym

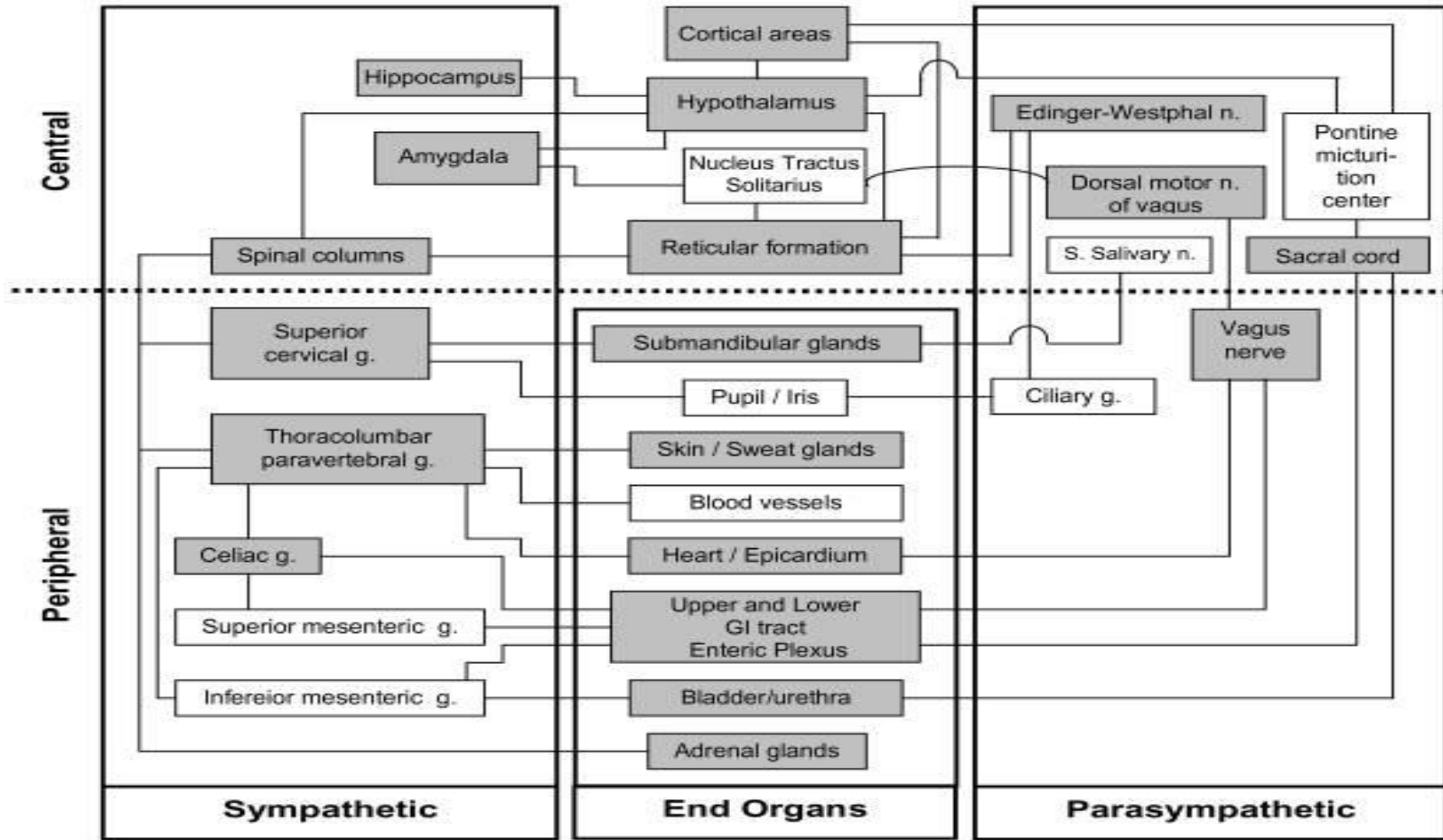


Choroba Parkinsona

- neuropatologia struktur autonomicznych

α -synukleina, ciała Lewy'ego, zanik neuronów

Jain 2011



α -synukleina w jądrze grzbietowym n. błędnego !

Korczyn 1989

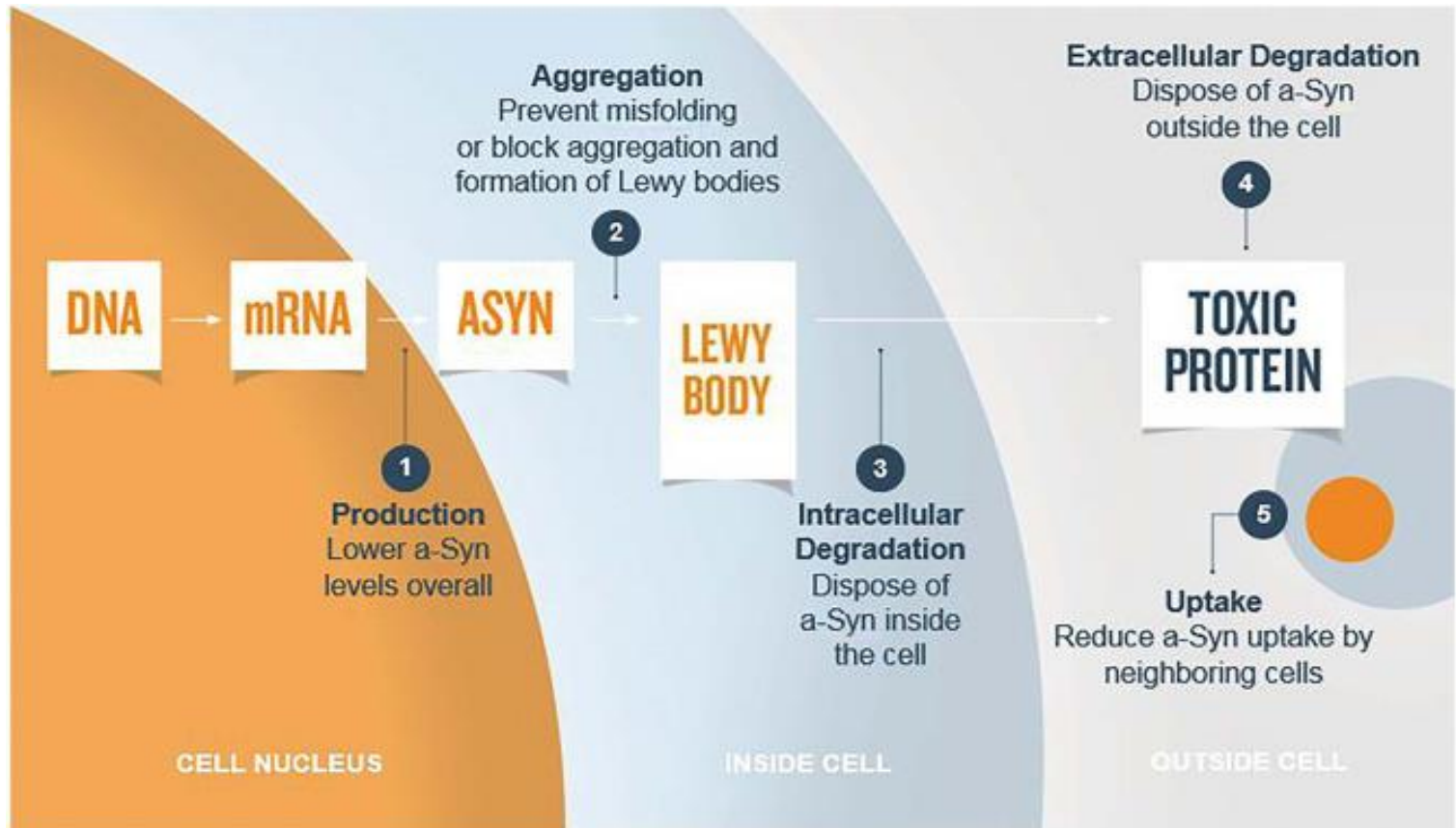
Uogólniona synukleinopatia

Jellinger 2010, 2017; Dickson 2017

Choroba Parkinsona

- strategie terapii

Brundin i wsp. 2017



Modulatory agregacji α -synukleiny

Oertel i Schulz 2016

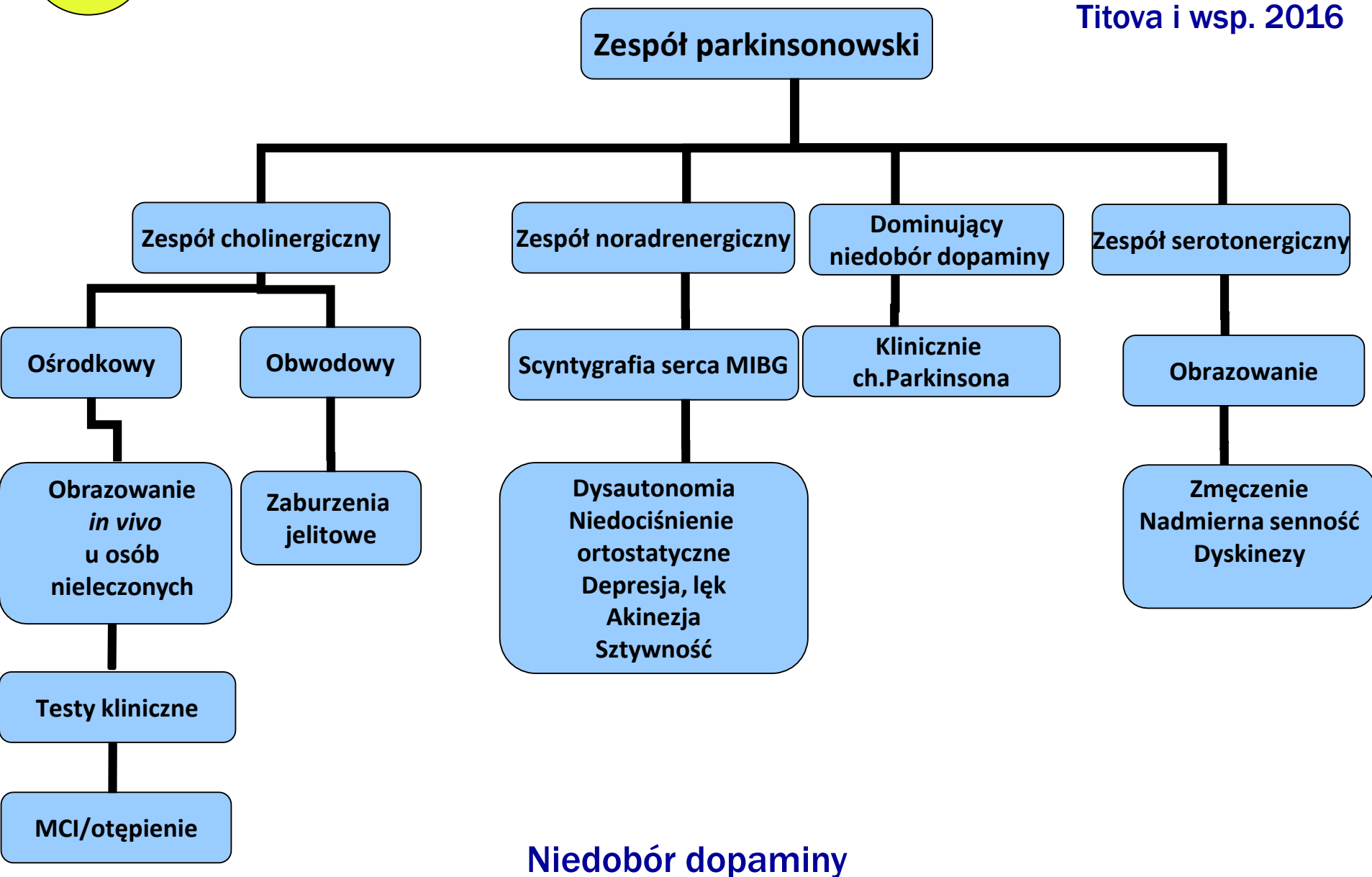




Choroba Parkinsona

- możliwe wybiórcze zaburzenia neurotransporterów

Titova i wsp. 2016



Kliniczne podtypy choroby Parkinsona

- objawy ruchowe i pozaruchowe

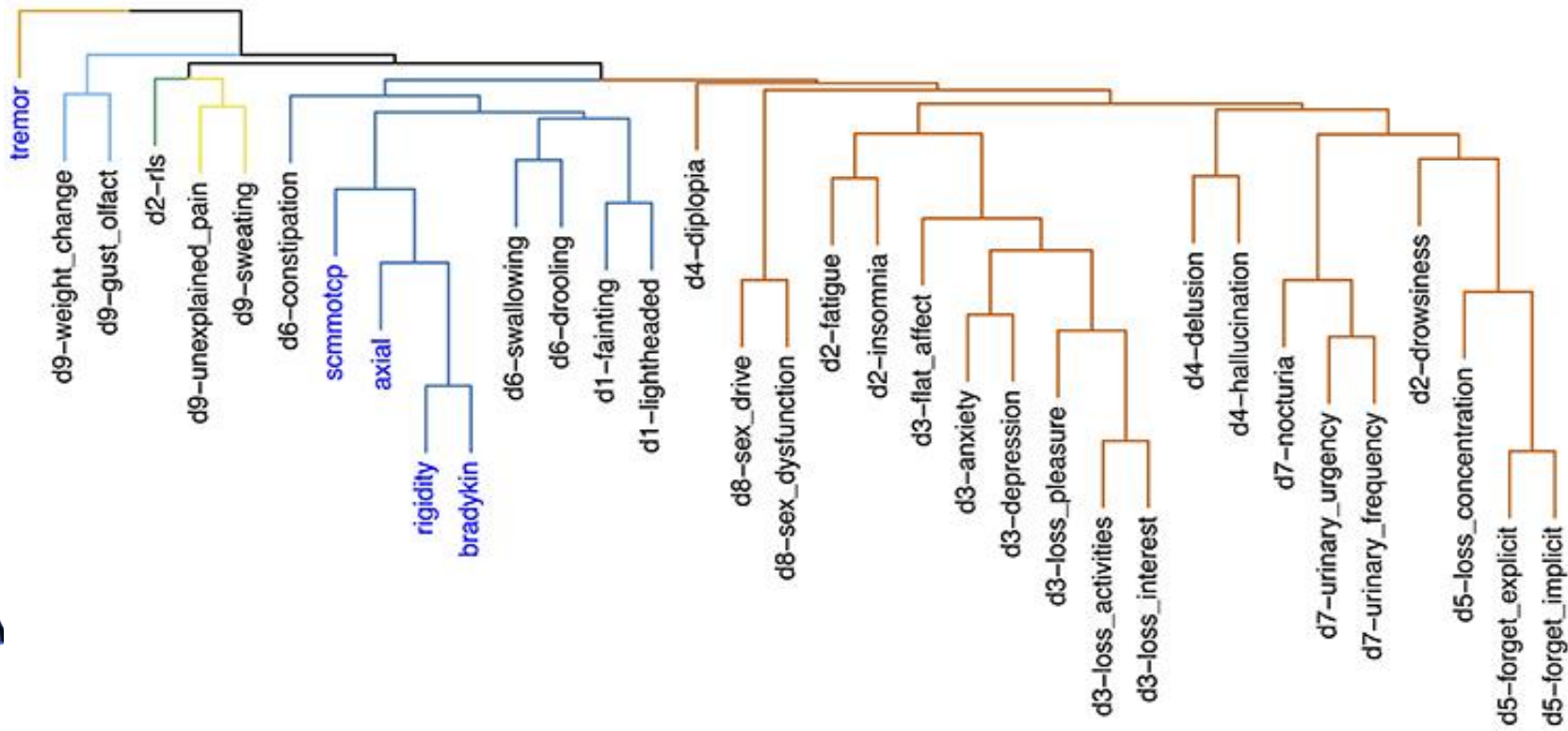
Rooden i wsp. 2010

- Podtyp 1. Objawy kliniczne o średnim nasileniu
- Podtyp 2. Ciężkie zaburzenia ruchowe
- Podtyp 3. Przewaga objawów *nie-dopaminergicznych* bez ciężkich zaburzeń ruchowych
- Podtyp 4. Objawy kliniczne o ciężkim nasileniu



Hierarchical Clustering on Symptoms

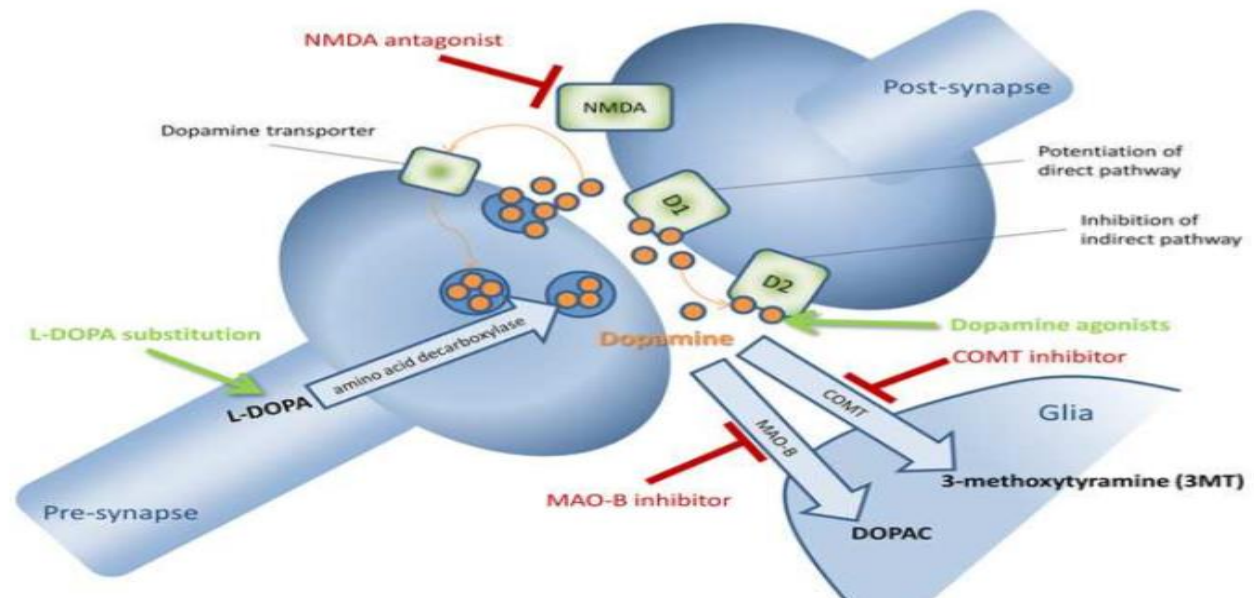
Mu i wsp. 2017



Choroba Parkinsona

- możliwości terapii

Oertel i Schulz 2016



European Journal of Neurology 2013, **20**: 5–15

doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x

EFNS/MDS-ES GUIDELINES

Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease

J. J. Ferreira^{a,*}, R. Katzenschlager^{b,*}, B. R. Bloem^c, U. Bonuccelli^d, D. Burn^e, G. Deuschl^f, E. Dietrichs^g, G. Fabbrini^h, A. Friedmanⁱ, P. Kanovsky^j, V. Kostic^k, A. Nieuwboer^l, P. Odin^{m,n}, W. Poewe^o, O. Rascol^{p,q}, C. Sampaio^r, M. Schüpbach^{s,t}, E. Tolosa^u, C. Trenkwalder^{v,w}, A. Schapira^x, A. Berardelli^{h,†} and W. H. Oertel^{y,†}



Choroba Parkinsona

- możliwości terapii

EFNS/MSD-ES Ferreira i wsp. 2013

Leczenie choroby Parkinsona w początkowym okresie

	kontrola objawów	prewencja zaburzeń ruchowych
Lewodopa	siła zalecenia A	nie dotyczy
Lewodopa CR	siła zalecenia A	nieskuteczna (siła zalecenia A)
Pirybedyl	siła zalecenia C	brak rekomendacji
Pramipeksol	siła zalecenia A	tak (siła zalecenia A)
Pramipeksol CR	siła zalecenia A	
Ropinirol	siła zalecenia A	siła zalecenia A
Ropinirol CR	siła zalecenia A	brak rekomendacji
Rotygotyna	siła zalecenia A	brak rekomendacji
Selegilina	poziom A	nie (siła zalecenia A)
Rasagilina	poziom A	brak rekomendacji
Entakapon	brak rekomendacji	nie (siła zalecenia A)
Amantatyna	poziom B	brak rekomendacji
Cholinolityczne	poziom B	brak rekomendacji
Rehabilitacja	brak rekomendacji	brak rekomendacji

...

bez agonistów dopaminy z grupy alkaloidów sporyszu



Choroba Parkinsona

- weryfikacja rozpoznania

Brockmann i Berg 2014



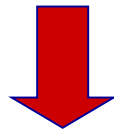
wiek < 40 lat
nagły początek
atypowy przebieg
atypowe objawy
związek z lekami
zła odpowiedź na
odpowieź
dopaminergiczną

Wywiad i badanie neurologiczne

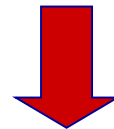


Parkinsonizm i „red flags”

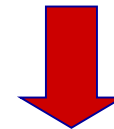
Queen Square Brain Bank UK PDS Brain Bank criteria



Objawy
pozaruchowe



Obrazowanie



Genetyka



Choroba Parkinsona

– kliniczne testy lekowe

EFNS/MSD-ES Ferreira i wsp. 2013

Zalecenia:

Używanie w klinice *Queen Square Brain Bank* UK PDS Brain Bank criteria
Gibb i Lees 1988

Wyjątkowe stosowanie badań genetycznych

Stosowanie testów do oceny funkcji autonomicznych (nie), węchu (tak)

oraz testów neuropsychologicznych (tak)

Brak znaczenia klinicznych testów lekowych

Znaczenie badań obrazowych:

- ultrasonografia przezczaszkowa (TCS)
- DATSCAN-SPECT
- rezonans magnetyczny
- scyntygrafia serca przy użyciu metajodobenzylguanidyny (MIBG) znakowanej ^{123}I



Choroba Parkinsona

- powikłania ruchowe po lewodopie



występowanie dyskinez po leczeniu lewodopą Yahr 1970
związek występowania dyskinez z dawką lewodopy Rajput i wsp. 1984
zależność występowania dyskinez od dawki lewodopy Fahn i wsp. 2004
wearing-off - 50% w 1-2 lata leczenia lewodopą ! Jenner 2012

Zalecenia grupy roboczej EFNS/MDS-ES: Beraldelli i wsp. 2013
Queen Square Brain Bank criteria Gibb i Lees 1988

III. Kryteria wspomagające rozpoznanie choroby Parkinsona

5. *bardzo dobra reakcja na lewodopę (od 70 % do 100%)*

6. *ruchy mimowolne o charakterze płasawicznym w trakcie leczenia lewodopą*

7. *utrzymująca się przez co najmniej 5 lat reakcja na lewodopę**

8. *ewolucja objawów przez co najmniej 10 lat**



lewodopa - najskuteczniejszy lek objawowy (siła zalecenia A)
stosowanie preparatów o przedłużonym uwalnianiu lub dołączenie entakaponu nie jest skuteczne jako metoda opóźniania powikłań ruchowych (siła zalecenia A)

EFNS/MSD-ES
Ferreira i wsp. 2013



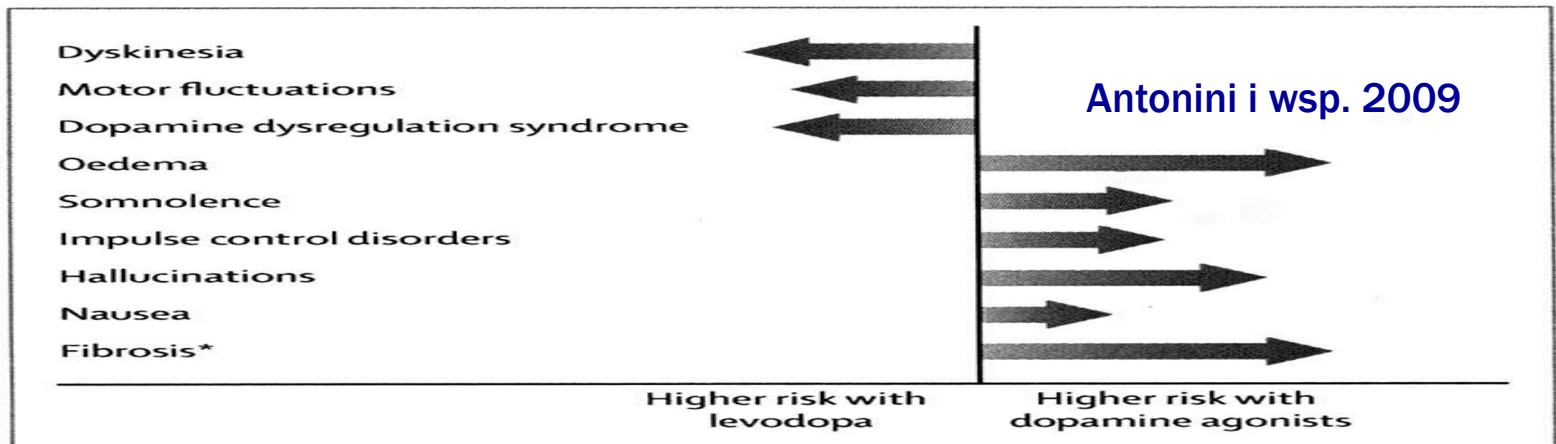
Choroba Parkinsona

- kiedy rozpoczynać leczenie lewodopą

EFNS/MSD-ES

Ferreira i wsp. 2013

wybór leku zależy od porównania działania poprawiającego sprawność ruchową (silniejsze w przypadku lewodopy) z ryzykiem powikłań ruchowych (częstsze u osób w młodszym wieku, opóźnione w razie stosowania agonistów) i neuropsychicznych (częstsze u osób starszych i wykazujących zaburzenia czynności poznawczych, większe w przypadku agonistów)



Antonini i wsp. 2009

Figure: Risk of motor complications and other adverse events with dopamine agonists versus levodopa

The length of the arrows indicates the relative extent of risk. *Ergot agonists vs levodopa (see text).

opadanie głowy/agoniści dopaminy ?

Touchi i wsp. 2008, Dohm i wsp. 2013

Kataoka i wsp. 2017



***Praktyczne zalecenia dotyczące
dostosowania początkowego leczenia
u pacjentów bez powikłań ruchowych***

**EFNS/MSD-ES
Ferreira i wsp. 2013**

pacjenci nieotrzymujący leków dopaminergicznych

jeżeli leczenie przeciwparkinsonowskie rozpoczęto od inhibitora MAO-B, cholinolityku, amantadyny lub ich połączenia, po pewnym czasie konieczne będzie dołączenie lewodopy lub agonisty receptorów dopaminowych (wskazówka dobrej praktyki klinicznej)

pacjenci otrzymujący leki dopaminergiczne

**jeżeli pacjent przyjmuje agonistę receptorów dopaminowych, należy:
zwiększyć dawkę tego leku (wskazówka dobrej praktyki klinicznej)
zamienić ten lek na innego agonistę (siła zalecenia C)
dołączyć lewodopę (wskazówka dobrej praktyki klinicznej)
jeżeli pacjent przyjmuje lewodopę, należy:
zwiększyć jej dawkę (wskazówka dobrej praktyki klinicznej)
dołączyć agonistę (wskazówka dobrej praktyki klinicznej)
dołączyć inhibitor COMT (wskazówka dobrej praktyki klinicznej)**



Choroba Parkinsona

- weryfikacja rozpoznania

Zespół parkinsonowski atypowy
atypical parkinsonian disorders APD

Moussaoud i wsp. 2014

MSA - zanik wieloukładowy

PSP - postępujące porażenie ponadjądrowe

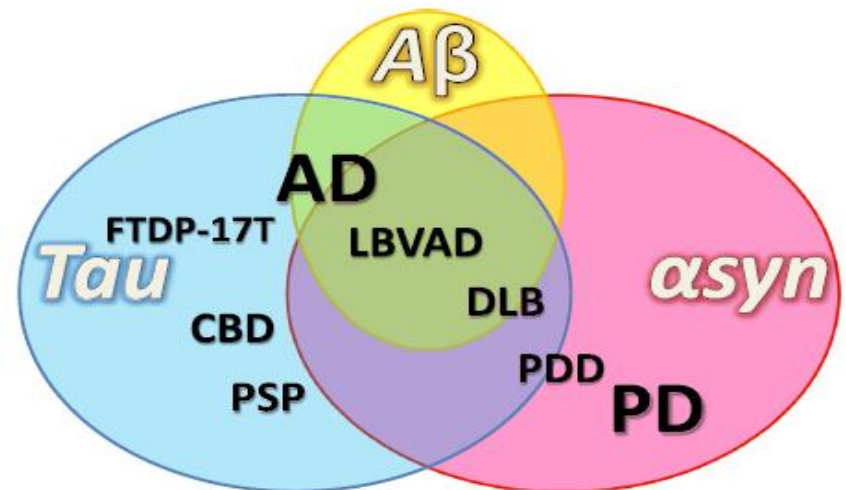
DLB - otępienie z ciałami Lewy'ego

FTD - otępienie czołowo-skroniowe

CBD - zwyrodnienie korowo-podstawne

Szybka progresja

Zła odpowiedź na lewodopę





Choroba Parkinsona

- błędy w rozpoznaniu

Prawidłowe rozpoznanie chP tylko 85%

20% rozpoznań parkinsonizmu nieprawidłowe

25% rozpoznań parkinsonizmu nieprawidłowe

Rozpoznanie chP – czułość 88%, specyficzność 68%

Lang i Lozano 1998

Weerkamp i wsp. 2014

Joutsa i wsp. 2014

Adler i wsp. 2014

Najczęstsze błędy:

Drżenie samoistne

Parkinsonizm naczyniopochodny

Parkinsonizm polekowy

Otępienie z ciałami Lewy'ego

Atypowy parkinsonizm

Gazewood i wsp. 2013

Wodogłowie normotensyjne, depresja/otępienie

Niedowład połowiczny, zespół połowicznych zaburzeń czucia

Reumatyzm, polymialgia, zespół bolesnego barku, lumbago



Różnice w odpowiedzi na lewodopę w chorobie Parkinsona

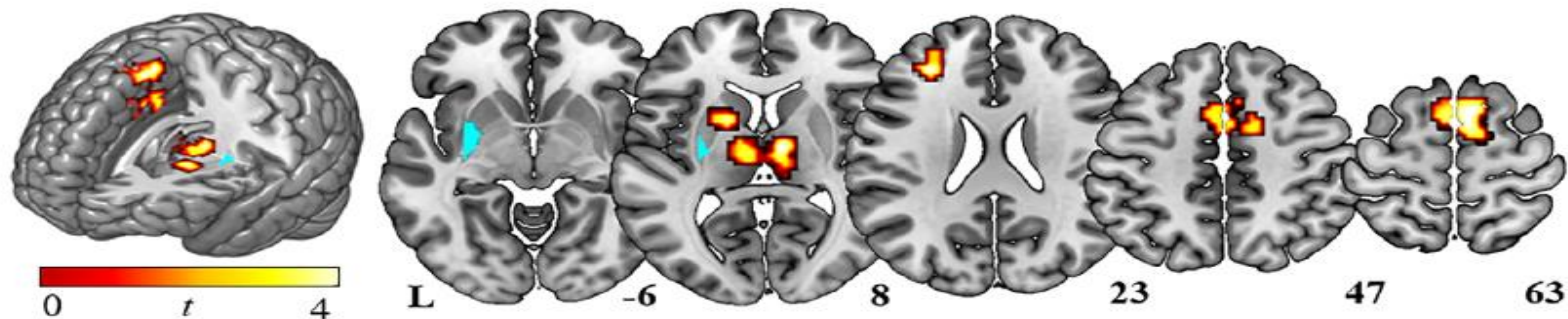
- z przewagą drżenia (TD)

- niestabilność postawy/zaburzenia chodu (PIGD)

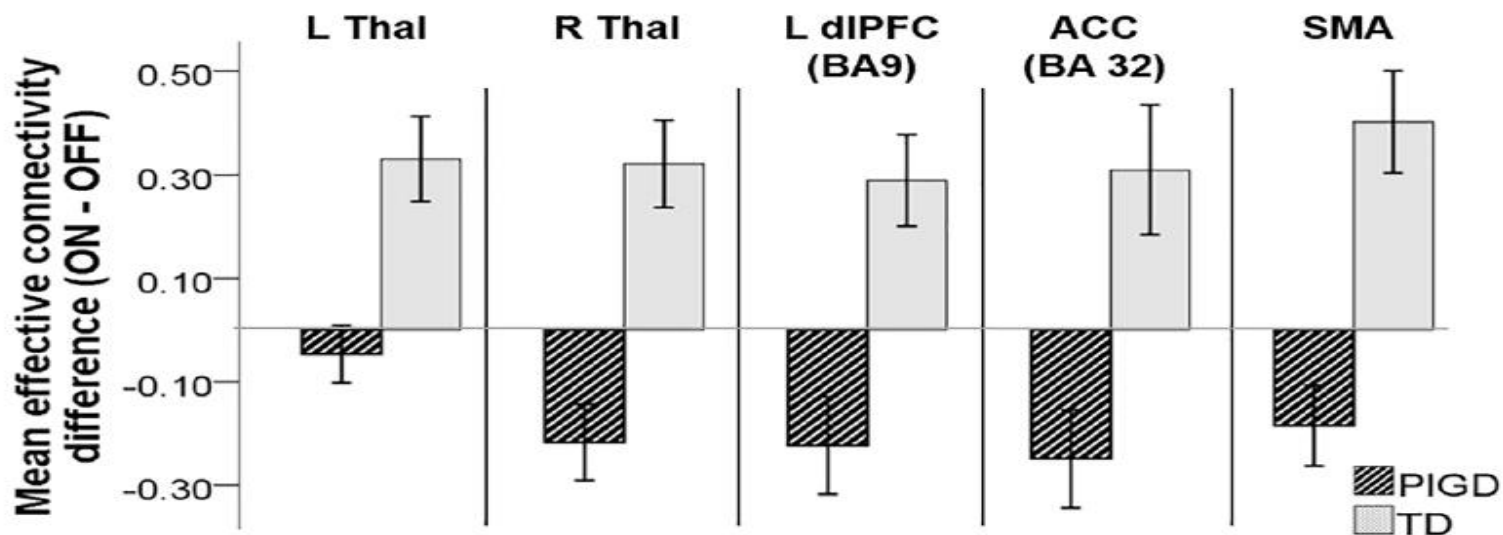
Mohl i wsp. 2017

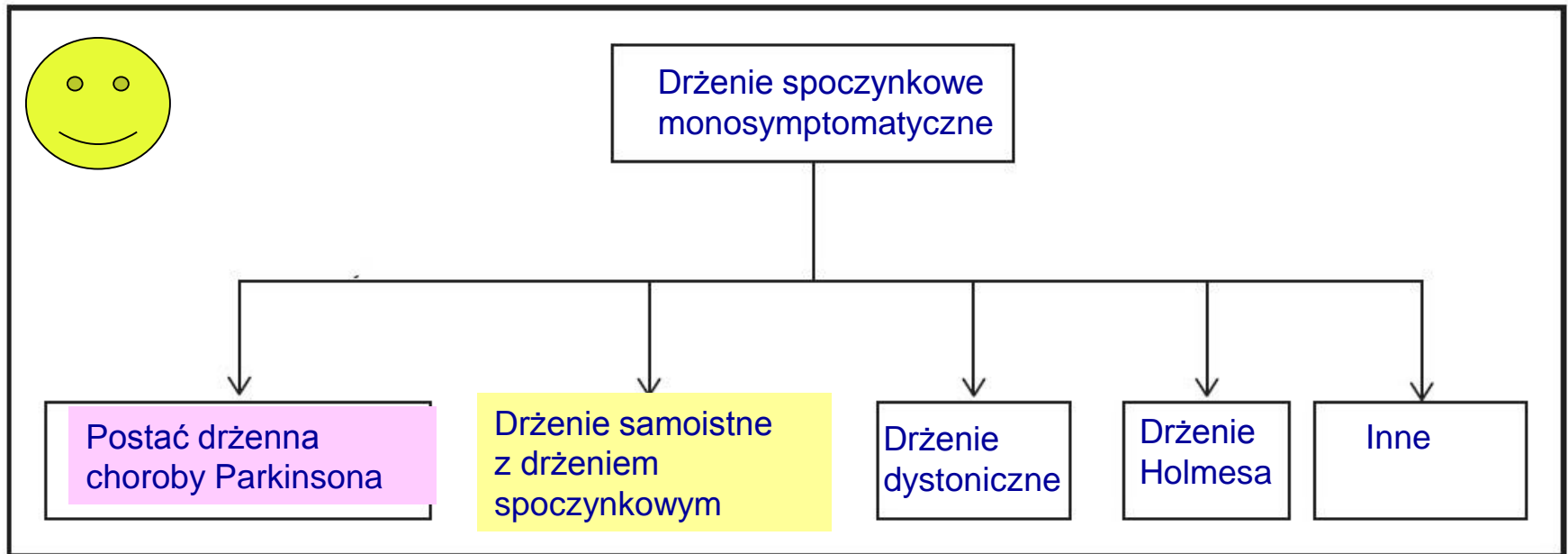


(a) PD motor subtype by drug interaction on connectivity between putamen and motor network



(b)





Błędy w różnicowaniu drżenia

drżenie samoistne vs choroba Parkinsona

drżenie samoistne vs drżenie dystoniczne

drżenie polekowe





Parkinsonizm polekowy

DIP jest drugą przyczyną zespołu hipokinetyczno-hipertonicznego (po idiopatycznej chorobie Parkinsona), częstość jego wzrasta

Jest on najczęściej wywoływany stosowaniem leków z grupy antagonistów receptorów dopaminergicznych lub wypłukujących dopaminę z zakończeń nerwowych

Początkowo DIP opisywany był jako powikłanie leczenia neuroleptykami, a następnie także po innych lekach jak przeciwwymiotne, leki używane przy leczeniu zawrotów głowy, przeciwdepresyjne, blokery kanałów wapniowych, przeciwarytmiczne, przeciwpadaczkowe, cholinomimetyki i inne

Jankovic i Tolosa 2002, Mena, de Yebenes 2006

Mikrostrukturalne zmiany w istocie białej (RM – FA, MD)

Chung i wsp. 2017, Lee i wsp. 2017



**Rozpoznanie
choroby
Parkinsona**

Cwiczenia fizyczne dla wszystkich pacjentów

W każdym wieku

**Bez zaburzeń
funkcjonowania**

**Niewielkie zaburzenia
funkcjonowania**

**Zaburzenia
funkcjonowania
o średnim nasileniu**

**Bez leków
albo
rasagilina**

Rasagilina

**efektywność
neuroplastyczność
Mak i wsp. 2017**

Algorytm leczenia wczesnej choroby Parkinsona

Laurencin i wsp. 2016



Zaburzenia funkcjonowania o średnim nasileniu

Wiek < 65 lat


Wiek > 65 lat

Czynniki
ryzyka ICDs

Bez ryzyka
ICDs

Bez zaburzeń
poznawczych
i neuropsychiatrycznych
- agoniści dopaminy
+ rasagilina
- lewodopa

lewodopa
(bez COMT)
+ rasagilina



- niskie dawki
agonistów dopaminy
+ rasagilina
- dodanie lub
przełączenie na
lewodopę

- agoniści
dopaminy
+ rasagilina
- dodanie lub
przełączenie
na lewodopę

Algorytm leczenia wczesnej choroby Parkinsona
Laurencin i wsp. 2016



Choroba Parkinsona

- *zaburzenia kontroli impulsów/Impulse Control Disorders ICDs*

Voon i wsp. 2010, Vaintraub, Nirenberg 2013, Taylor i wsp. 2016

zaburzenia funkcjonowania, powtarzalne zachowania

- patologiczny hazard
- zespół dysregulacji dopaminowej
- hiperseksualizm
- kompulsywne zakupy
- kompulsywne jedzenie
- punding

Czynniki ryzyka:

płeć męska, młodszy wiek, stosowanie agonistów dopaminy, dawka lewodopy > 1000 mg, depresja, palenie tytoniu, picie kawy, uzależnienie od alkoholu, narkotyków, skłonność do hazardu, stan wolny, poszukiwanie nowości, impulsywność, dyskinezy

ICDs po DBS ?

Kasemsuk i wsp. 2017

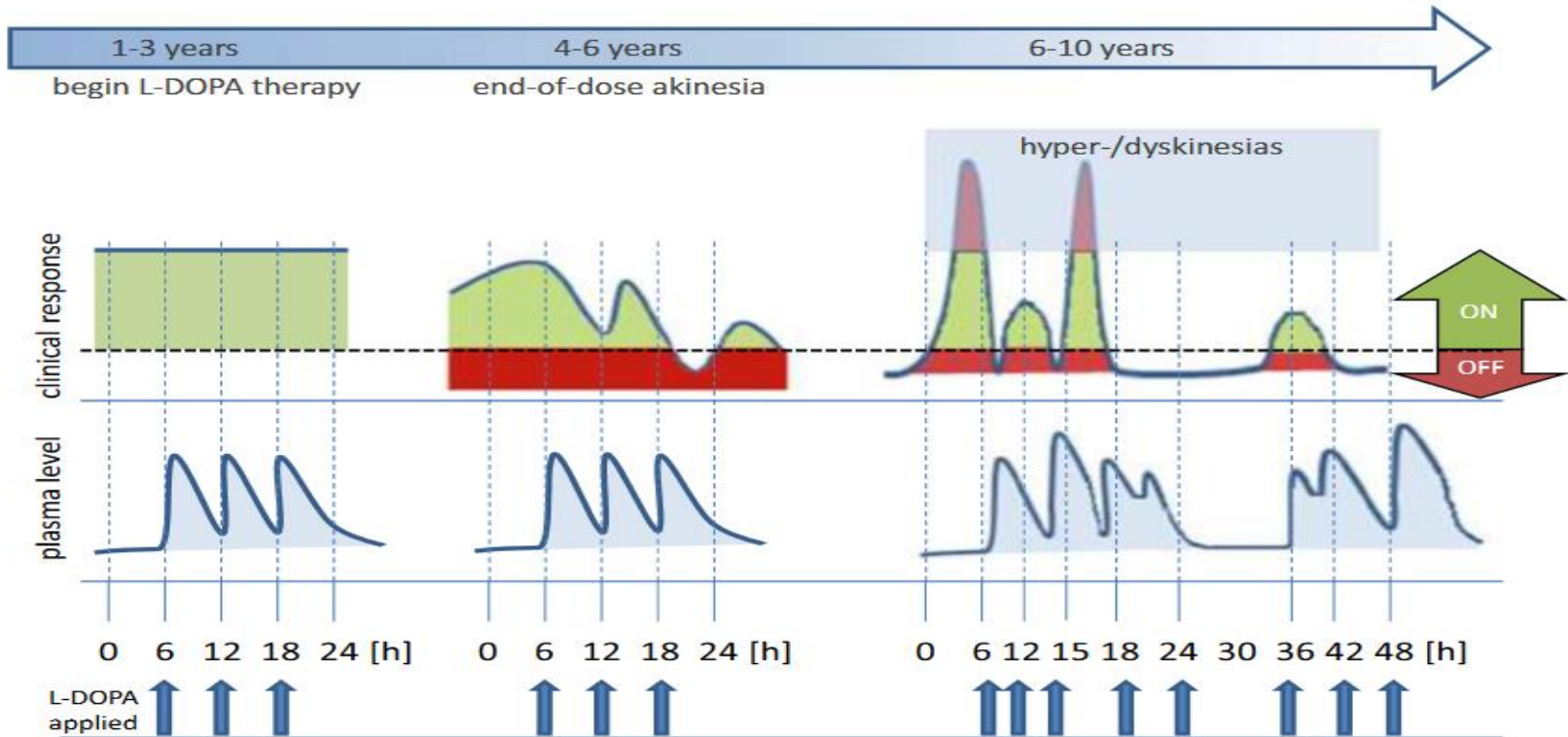




Choroba Parkinsona

- zaburzenia w trakcie leczenia lewodopą

Oertel i Schulz 2016



Fluktuacje pozaruchowe

(czuciowe, autonomiczne, neuropsychiatryczne i inne)



Choroba Parkinsona

- powikłania ruchowe w trakcie leczenia lewodopą Aquino i Fox 2015



Fluktuacje ruchowe:

przewidywalne końca dawki („wyczerpania”) *predictable („wearing off”)*

nieprzewidywalne *unpredictable, sudden offs*

brak odpowiedzi na dawkę *dose failure*

opóźniona odpowiedź *delayed on response*

częściowa odpowiedź na dawkę *partial on response*

pogorszenie na początku dawki *beginning of dose worsening*

znaczne pogorszenie na końcu dawki *end of dose rebound*

(zjawisko „włączania” i „wyłączania”) (*„on-off” phenomenon*)/”yo-yoing”

Dyskinezy:

szczytu dawki *peak dose/square wave*

pląsawica/dystonia/balizm *chorea/dystonia/ballism*

dyskinezy oczne *ocular dyskinesia*

mioklonie *myoclonus*

oddechowe *respiratory*

okresu „wearing-off”/off period

dystonia *dystonia*

dwufazowe *diphasic dyskinesia*



Choroba Parkinsona

- zmiany w odpowiedzi na lewodopę/czas odpowiedzi na lewodopę

Cotzias i wsp. 1967, *ELLDOPA* 2004

short-duration response to levodopa

long-duration response to levodopa

Czas do ustalenia odpowiedzi
Czas odpowiedzi

natychmiast
godziny

przewlekłe dawkowanie
dni, tygodnie, zmniejsza się
z progresją choroby

Ustanie działania ruchowego
po odstawieniu lewodopy
Związek z dyskinezami
Wyłącznie z lewodopą

natychmiast
tak
nie
D-1 i D-2
agoniści

tygodnie
nie
nie
D-2 agoniści
oraz
D-1 i D-2 agoniści



- hipoteza receptorowa
- hipoteza post-synaptyczna
- „motor learning”

Anderson i Nutt 2011



Choroba Parkinsona

- powikłania w trakcie leczenia lewodopą

Mechanizmy ośrodkowe

- progresja zwyrodnienia nigrostriatalnego
- zmiany w receptorach dopaminergicznych
- działanie lewodopy

Mechanizmy obwodowe

- wchłanianie lewodopy
- metabolizm lewodopy

Melamed i wsp. 2007

Zaburzenia połączeń prążkowiec ?

Lieu i Subramanian 2012

Presynaptyczne zwyrodnienie dopaminergiczne !

Hong i wsp. 2015

Wpływ innych neuroprzekaźników

Niccolini i wsp. 2015

Patofizjologia złożona

Bastide i wsp. 2015

Wahania synaptycznego poziomu dopaminy poprzedzają wystąpienie

fluktuacji motorycznych: wzmożone obroty dopaminy rejestrowane

w badaniu PET w chorobie Parkinsona

de la Fuente-Fernandez i wsp. 2001

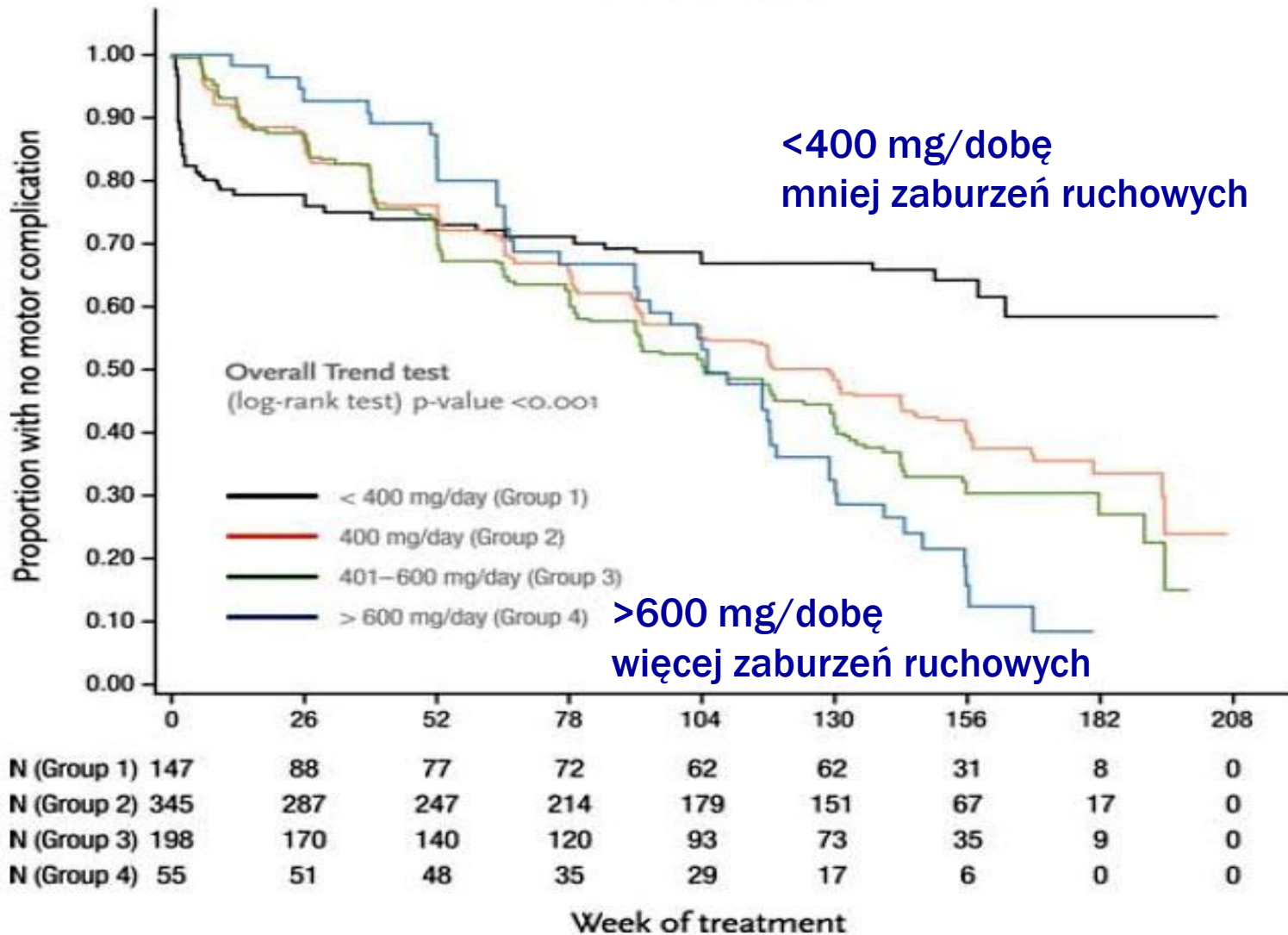


Choroba Parkinsona

- czynniki wpływające na rozwój powikłań ruchowych

Olanow i wsp. 2013

Krzywa Kaplana-Meiera – związek dawki lewodopy z wzrostem ryzyka powikłań ruchowych



Choroba Parkinsona

- jaką stosować dawkę lewodopy

Najsilniejszy czynnik ryzyka dyskinez i fluktuacji:
całkowita dawka lewodopy

Scott i wsp. 2015

Wskazane stosowanie:

1. Dawki jak najmniejszej, ale skutecznej klinicznie
2. Wskazane łączenie innych leków w celu utrzymania jak najmniejszej dawki lewodopy
3. Szczególna uwaga u młodych kobiet
4. Najlepiej dawka lewodopy stosowana według mg/kg cc. ←

*Lewodopa (maksymalnie ok. 600 mg/24h) !
w początkowym okresie choroby*

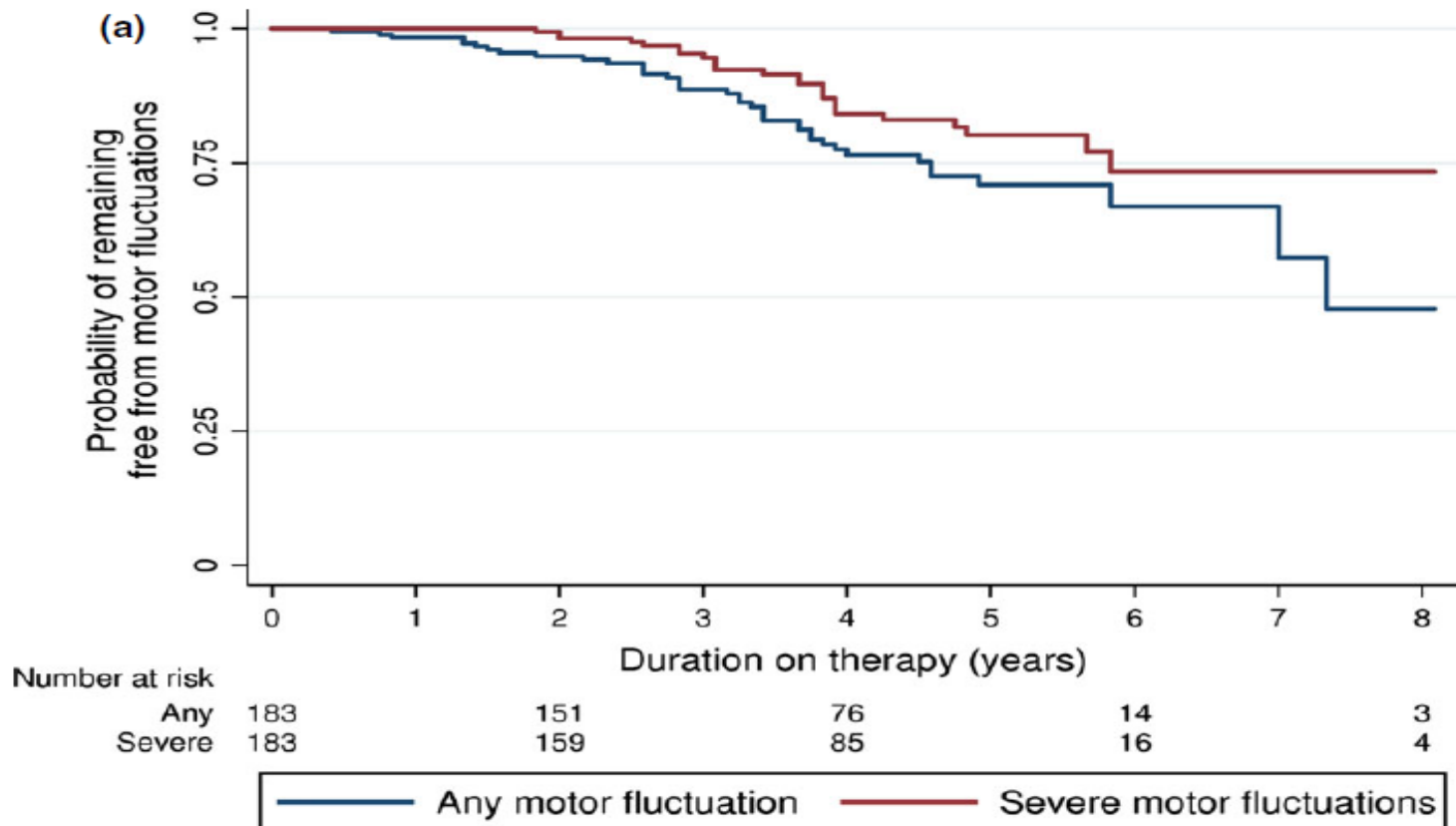
NICE 2006



Choroba Parkinsona

- czynniki wpływające na rozwój powikłań ruchowych

Scott i wsp. 2015



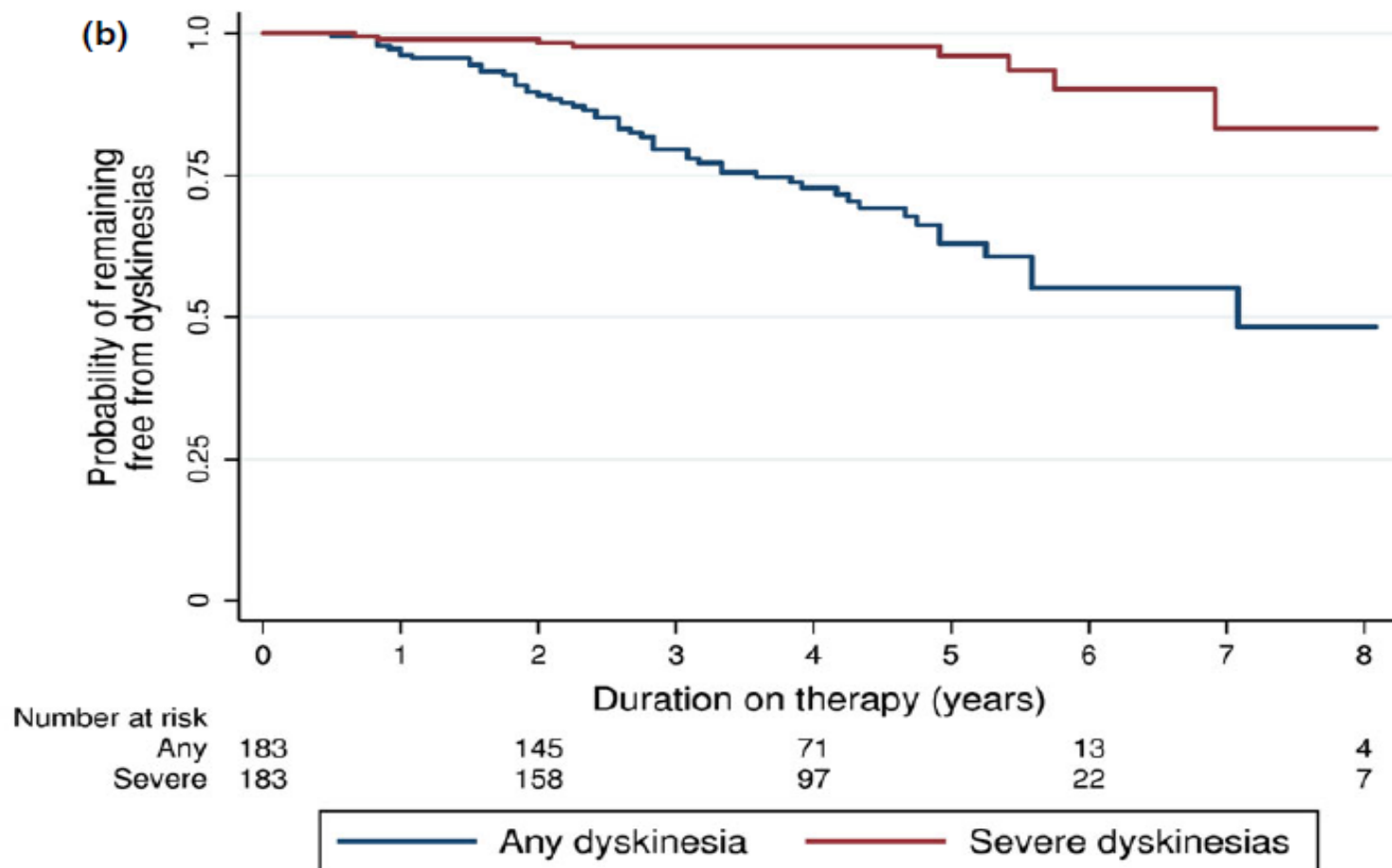
Czynniki ryzyka fluktuacji: płeć żeńska, młody wiek rozpoczęcia choroby, całkowita dawka lewodopy, drżenie przy rozpoznaniu choroby umiarkowane spożywanie kofeiny - mniej fluktuacji



Choroba Parkinsona

- czynniki wpływające na rozwój powikłań ruchowych

Scott i wsp. 2015

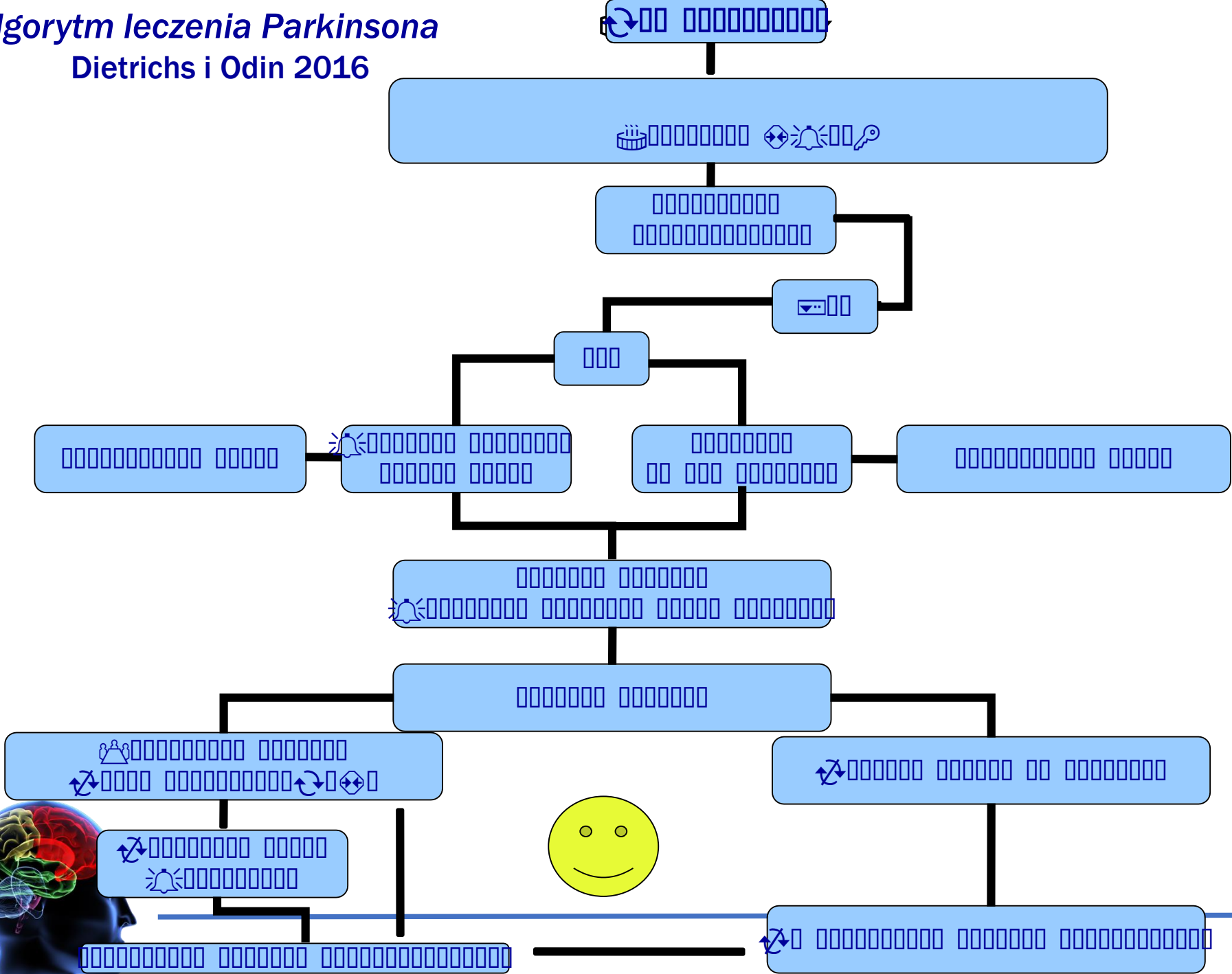


Czynniki ryzyka dyskinez: płeć żeńska i całkowita dawka lewodopy
długość choroby, drżenie przy rozpoznaniu choroby



Algorytm leczenia Parkinsona

Dietrichs i Odin 2016



- zalecenia dotyczące leczenia powikłań ruchowych



nieprzewidywalne okresy włączeń „on” i wyłączeń „off”

DBS-STN (siła zalecenia A)

rozpuszczalne preparaty lewodopy i apomorfiny sc (siła zalecenia C)

przydatne może być zmniejszenie lub zmiana czasu spożywania pokarmów zawierających białko; przyjmowaniu lewodopy na pusty żołądek, tzn. godzinę przed posiłkiem lub co najmniej godzinę po posiłku (wiarygodność danych klasy IV)

epizody zastygnięcia

opcje leczenia epizodów zastygnięcia w okresach wyłączeń są takie same, jak w przypadku zjawiska wyczerpania dawki

epizody zastygnięcia w okresach włączeń często nie odpowiadają na leczenie dopaminergiczne bodźce wzrokowe lub dźwiękowe są przydatne jako czynniki ułatwiające rozpoczęcie ruchu (siła zalecenia C)

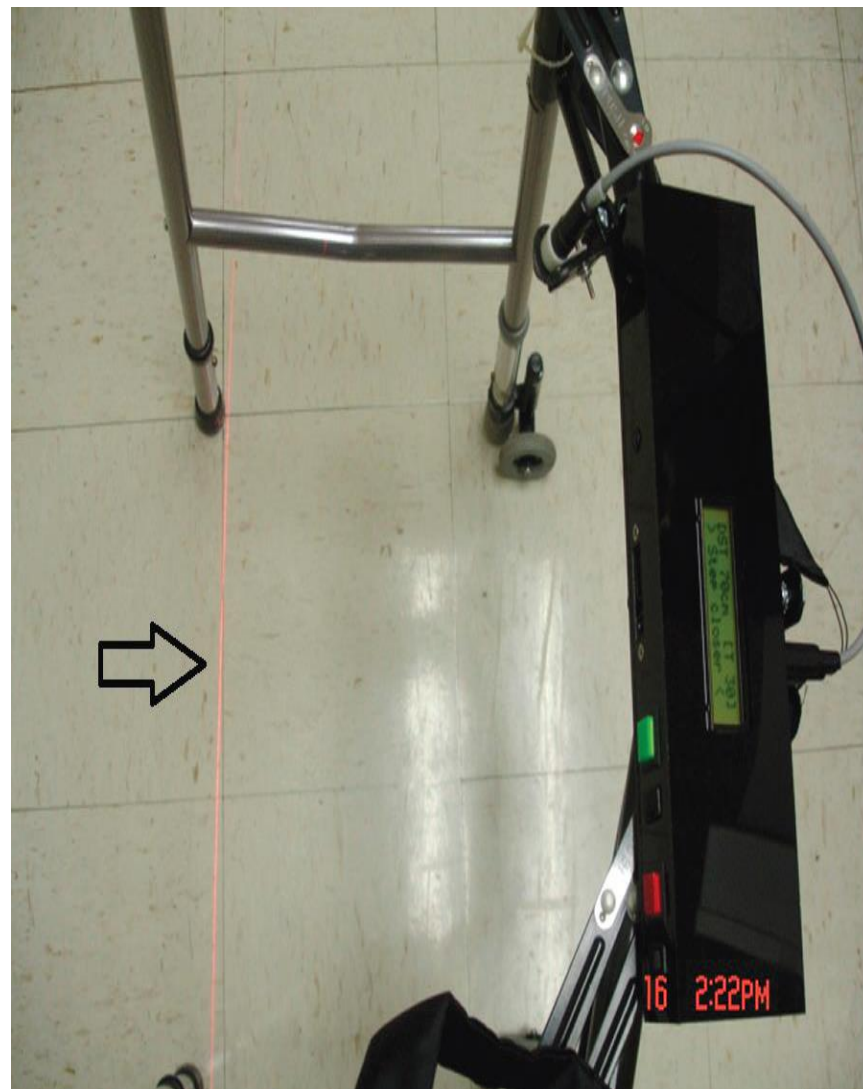
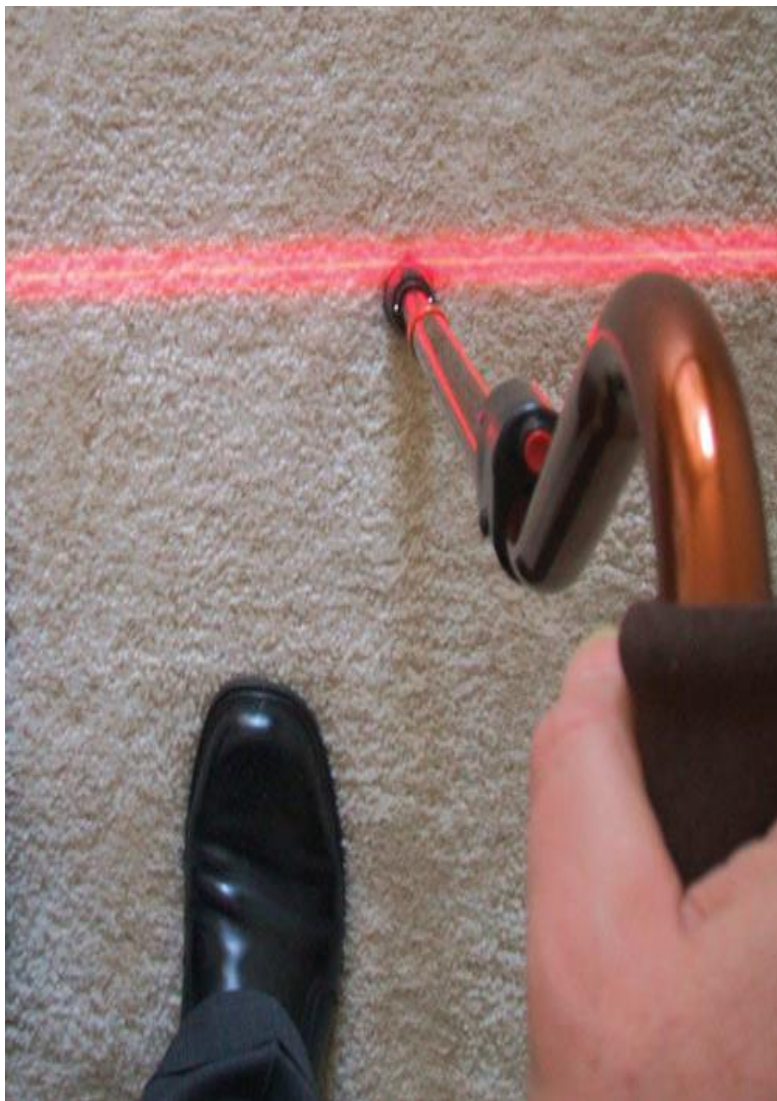


STN – DBS /apomorfina/ lewodopa – karbidopa dojelitowa

potencjalne poważne działania niepożądane

Olanow i wsp. 2013





za Skalska-Dulińska i wsp. 2014



Choroba Parkinsona

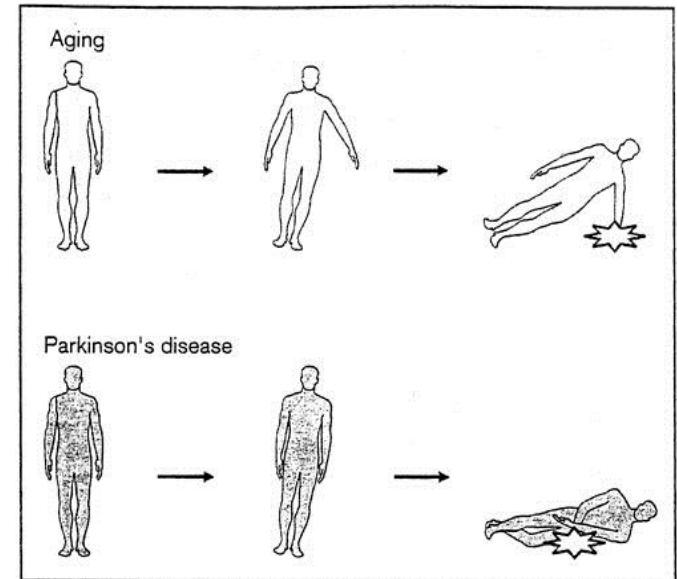
- okres późny - 3% osób w domach opieki

de Lan i Breteler 2006



Upadki	81 %
Złamania	23 %
Fluktuacje ruchowe	95 %
Zaburzenia poznawcze	84 %
Otępienie	48 %
Omamy/depresja	50 %
Niedociśnienie ortostatyczne	35 %
Opieka instytucjonalna	40 %

Hely i wsp. 2005



Grimbergen i wsp. 2004

Patofizjologia utraty masy kostnej:

utrata wagi ciała, zmniejszenie ruchliwości, niedobór witaminy D

leczenie choroby Parkinsona (lewodopa/hiperhomocysteinemia)

niedobory odżywienia

Malochet-Guinamand i wsp. 2015



Choroba Parkinsona

- zaburzenia snu



Senność w ciągu dnia i nagłe zasypianie EFNS Ferreira i wsp. 2013

Redukcja akinezji, drżenia i częstości oddawania moczu GPP

Zaprzestanie prowadzenia samochodu GPP

Redukcja leków sedatywnych

Redukcja leków dopaminergicznych GPP

Zmiana agonisty dopaminy GPP

Dodać modafinil poziom B

Dodać metylfenidat GPP

Zaburzenia snu w fazie REM

St Louis i Boeve 2017

Melatonina 3-12 mg

Klonazepam 0,5-2,0 mg



Choroba Parkinsona

- *bóle* - 50% pacjentów

*Tinazzi i wsp. 2006, Olanow i wsp. 2001



Ból mięśniowo-szkieletowy, korzeniowy, neuropatyczny, dystoniczny, pierwotnie ośrodkowy, związany z akatyzią

Związek bólu ze stopniem powikłań ruchowych*

Leczenie: przeciwparkinsonowskie (różny efekt)

leczenie fluktuacji

leczenie przeciwdepresyjne

leczenie przyczynowe

Ból mięśniowo-szkieletowy, przewlekły ciała (ośrodkowy i obwodowy)

związany z fluktuacjami, nocny ból, ustno-twarzowy, ból z obrzękiem

neuropatyczny

Blanchet i Brefel-Courbon 2017

Leczenie silnego bólu – oksykodon/nalokson

Leczenie depresji i apatii – pramipeksol, pirybedyl Oertel i Schulz 2016



Choroba Parkinsona

- zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń neuropsychicznych



psychoza

usunięcie czynników (wskazówka dobrej praktyki klinicznej):

leczenie zakażeń, zaburzeń metabolicznych i wodno-elektrolitowych oraz zaburzeń snu

ograniczenie liczby stosowanych leków (wskazówka dobrej praktyki klinicznej):

wycofanie leków przeciwdepresyjnych o właściwościach cholinolitycznych lub zmniejszenie ich dawek, wycofanie leków przeciwlękowych

i uspokajających lub zmniejszenie ich dawek,

zmniejszenie dawek leków przeciwparkinsonowskich (wskazówka dobrej praktyki klinicznej): odstawienie cholinolityków, odstawienie amantadyny, odstawienie lub

zmniejszenie dawek agonistów receptorów dopaminowych, odstawienie lub zmniejszenie dawek inhibitorów MAO-B

i COMT,

w ostatniej kolejności - zmniejszenie dawki lewodopy (wskazówka dobrej praktyki klinicznej), a następnie...



Choroba Parkinsona

- zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń neuropsychicznych (cd)



psychoza

dołączenie nietypowych leków przeciwpsychotycznych:

klozapiny (siła zalecenia A) (leczenie wymaga monitorowania) ←

kwetiapina może być przydatna (wskazówka dobrej praktyki klinicznej)

olanzapina (siła zalecenia A), rysperydon (siła zalecenia C)

i arypiprazol (wskazówka dobrej praktyki klinicznej),

mogą nasilić parkinsonizm

typowych leków przeciwpsychotycznych nie należy stosować, ponieważ nasilają parkinsonizm

dołączenie inhibitora cholinesterazy: rywastygminy (siła zalecenia B)

lub donepezylu (siła zalecenia C)

Leczenie omamów – pimawenserin

Rascal 2015



Choroba Parkinsona

- zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń neuropsychicznych

otępienie

zaprzestanie stosowania leków, które mogą nasilać objawy:

cholinolityków (siła zalecenia B),

amantadyna (siła zalecenia C),

trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (siła zalecenia C),

tolterodyny i oksybutyniny (siła zalecenia C)

oraz pochodnych benzodiazepiny (siła zalecenia C)

dołączenie inhibitorów cholinesterazy:

rywastygminy (siła zalecenia A),

donepezylu (siła zalecenia A) lub galantaminy (siła zalecenia C);

w odniesieniu do odpowiedzi klinicznej lub działań niepożądanych mogą wystąpić reakcje idiosynkratyczne; z tego powodu uzasadnione jest podjęcie próby leczenia innym lekiem z tej grupy (wskazówka dobrej praktyki klinicznej)

dołączenie memantyny lub wprowadzenie jej w miejsce stosowanego dotąd leku, jeżeli inhibitory cholinesterazy nie są tolerowane lub są nieskuteczne (siła zalecenia C)



Choroba Parkinsona z otępieniem

- różnicowanie



Choroba rozsianych ciał Lewy'ego
Współistniejąca choroba Alzheimera
Współistniejące zmiany naczyniowe
Niedoczynność tarczycy
Niedoboru witaminy B12
Guz mózgu
Wodogłowie normotensyjne
Zespół majaczeniowy
Stosowanie leków pogarszających funkcje poznawcze
Krwiak podtwardówkowy

**Dołączenie się zaburzeń poznawczych nie wcześniej
niż rok od początku zaburzeń ruchowych (inaczej niż w DLB)**

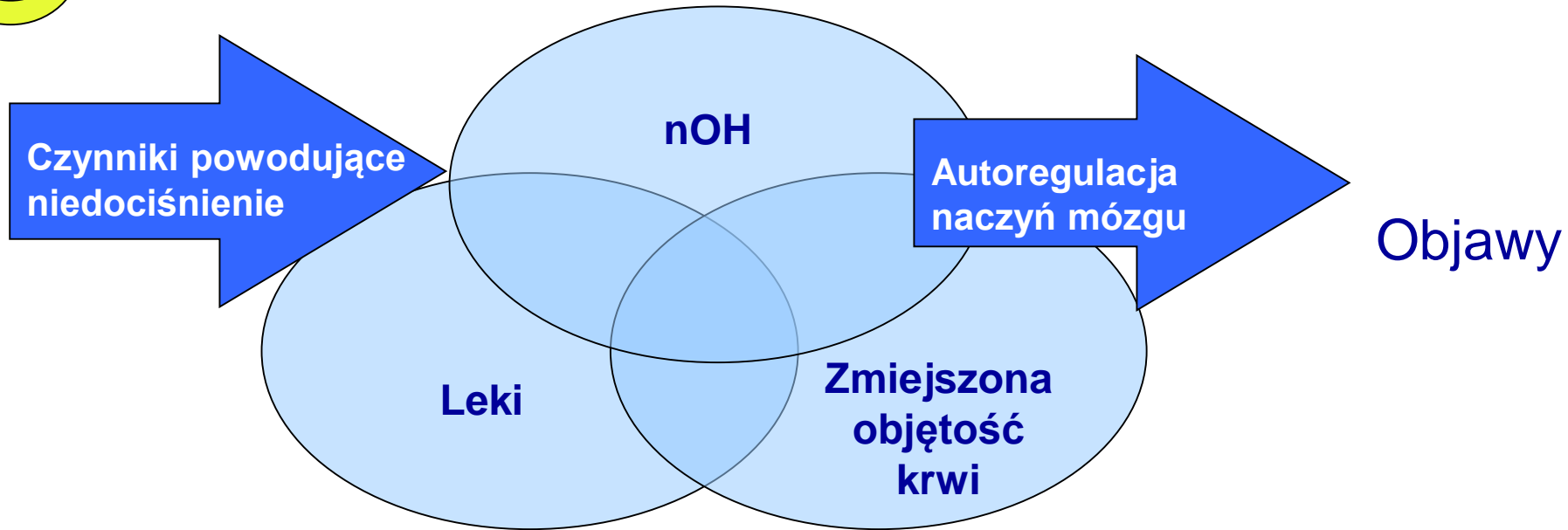




Choroba Parkinsona

- zaburzenia sercowo-naczyniowe

Isaacson i Skettini 2014



Choroba Parkinsona - upadki

- A. Niestabilność postawy
- B. Epizody zastygania i dreptania
- C. Objawowe niedociśnienie ortostatyczne
- D. Incydenty padania „toppling falls” ?
- E. Współistniejące zaburzenia neurologiczne
- F. Współistniejące inne choroby
- G. Czynniki środowiskowe
- H. Dyskinezy polekowe



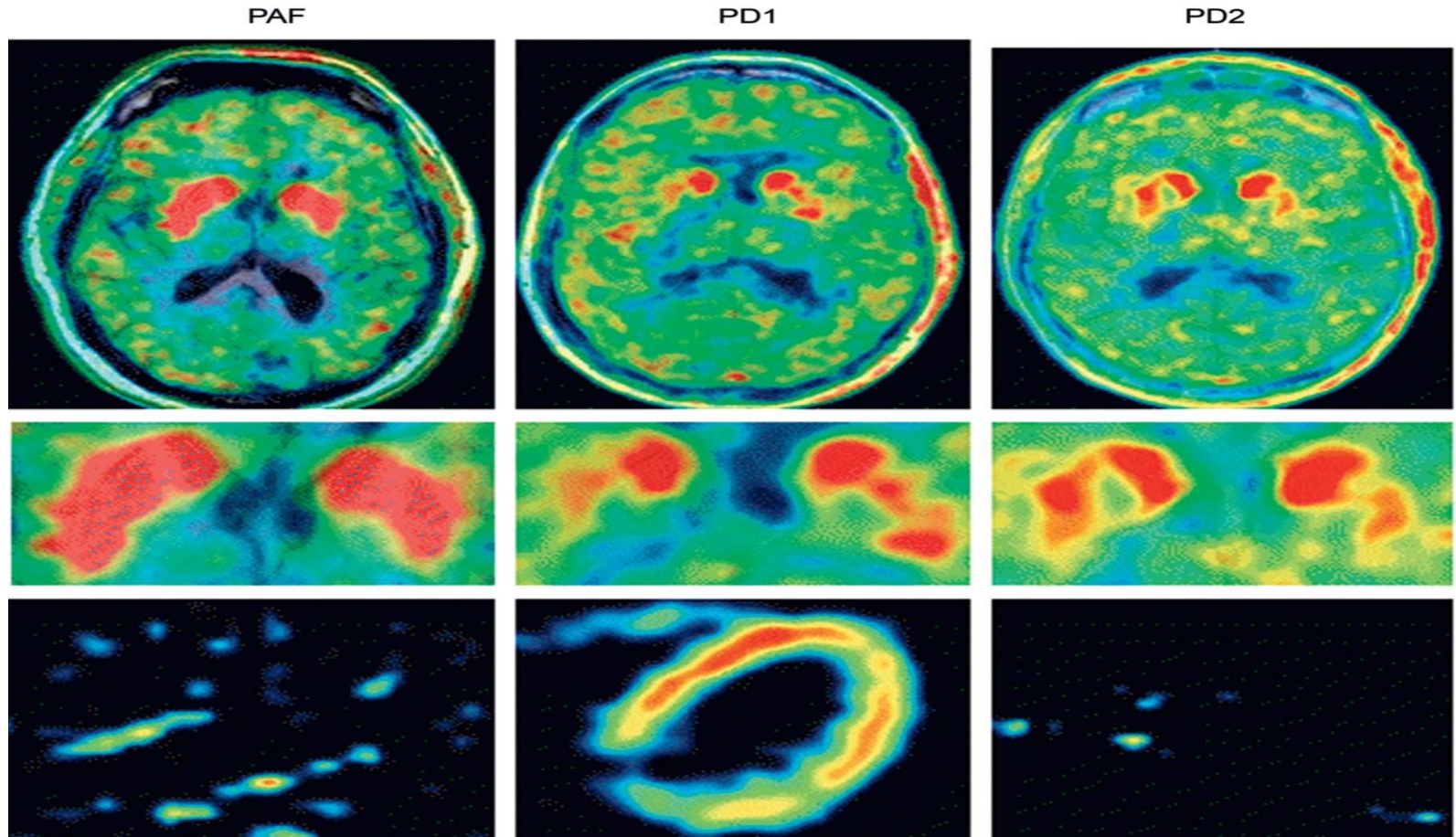
Olanow i Koller 1998, Olanow i wsp. 2001



Choroba Parkinsona

- odnerwienie współczulne w sercu jest niezależne

od zmian dopaminergicznych w prążkowie Kaufman i Goldstein 2013



^{18}F -DOPA PET/MRI mózgu

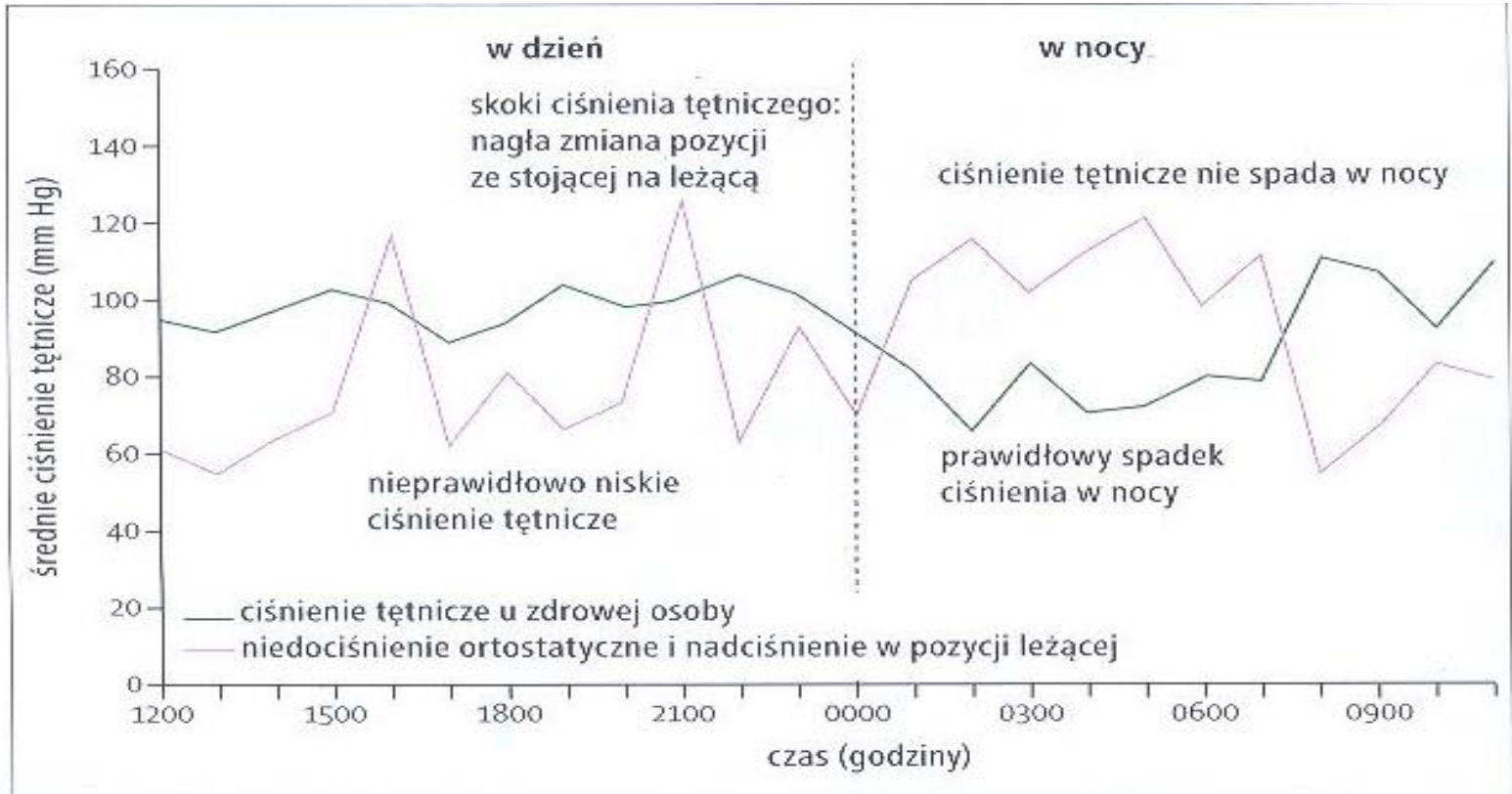
^{18}F -dopamina PET serca





Zespół neurogennego niedociśnienia ortostatycznego współistniejącego z nadciśnieniem w pozycji leżącej

Espay i wsp. 2016 Medycyna Praktyczna



Fluktuacje ciśnienia krwi w chorobie Parkinsona

Niedociśnienie ortostatyczne, poposiłkowe, nocne nadciśnienie tętnicze

Tsukamoto i wsp. 2013



Choroba Parkinsona z zaburzeniami autonomicznymi

- *leczenie*

Espartero i wsp. 2016 Medycyna Praktyczna

Neurogenne niedociśnienie ortostatyczne

Zmiana stylu życia

- picie więcej wody i dosalanie posiłków
- wstawanie powoli
- wykonywanie ćwiczeń zmniejszające ilość krwi w dolnej części ciała
- unikanie alkoholu
- unikanie długiego przebywania w gorącej wodzie
- pończochy uciskowe i pas brzuszny
- sen z ułożeniem głowy o 15-23 cm

Leczenie farmakologiczne

- leki: fludrocortyzon, a lepiej midodryna lub droksydopa
- leki w jak najmniejszej dawce
- w niedociśnieniu posiłkowym – akroboza (inhibitor α -glukozydazy zmniejszający wchłanianie glukozy w jelitach)
- do rozważenia pirydostygmina
- wyeliminowanie leków z działaniami niepożądanymi na układ sercowo-naczyniowy



Choroba Parkinsona z zaburzeniami autonomicznymi

- leczenie

Espay i wsp. 2016 Medycyna Praktyczna

Nadciśnienie w pozycji leżącej

Zmiana stylu życia

- unikanie przebywania w pozycji leżącej w ciągu dnia
- mały posiłek przed snem
- sen z ułożeniem głowy o 15-23 cm

Leczenie farmakologiczne

- leki hipotensyjne, unikanie α -blokerów i leków moczopędnych
- wyeliminowanie leków z działaniami niepożądanymi na układ sercowo-naczyniowy
- przed snem nitrogliceryna (system transerdmalny), sildenafil, nebiwolol, losartan, hydralazyna, minoksydyl



Choroba Parkinsona z zaburzeniami autonomicznymi

- leczenie

Droksydopa (L-Threo-DOPS) 100 mg/200mg/300 mg

Jost 2017

Droksydopa - randomizowane kontrolowane badanie

1-2 tyg. (n=131 vs K n=132) Short-Term

8-10 tyg. (n=108 vs K n=114) Intermediate

badanie otwarte (n=422) Long-Term

AEs 4,4 % - 10,8%/więcej niż placebo

2,5 % przerwanie leczenia

Krótkotrwała poprawa niedociśnienia tętniczego

Zaburzenia rytmu serca !

White i wsp. 2017



Trening oporowy

Choroba Parkinsona n=30 vs K

12 tyg. ćwiczenia fizyczne

Badania analizy spektralnej zmienności rytmu serca

i odpowiedzi na testy

Poprawa czynności sercowo-naczyniowych

Kanequsuku i wsp. 2017



Choroba Parkinsona



- czynniki predysponujące do wystąpienia stanów nagłych w zespołach parkinsonowskich

- 1. zbyt mała dawka leków przeciwparkinsonowskich**
- 2. przerwy w leczeniu dopaminergicznym**
- 3. zaburzenia wchłaniania (trudności w połykaniu, zaburzenia żołądkowo - jelitowe, okresy okołoperacyjne)**
- 4. każda ciężka infekcja**

Dla każdego lekarza bardzo ważna jest umiejętność rozpoznawania ostrych pogorszeń w przebiegu choroby Parkinsona (występują one rzadko)





Choroba Parkinsona

- zaburzenia ruchowe w okresie okołoperacyjnym

Frucht 2004

Stwarzają wiele problemów dla anestezjologów ze względu na tendencję do zwiększonego wydzielania śliny, dysfunkcji układu oddechowego oraz hipotonii ortostatycznej

Osoby które otrzymują lewodopę, leki z grupy agonistów dopaminy lub amantadynę powinni otrzymywać preparaty w zwykłych dawkach tak długo jak to tylko możliwe przed operacją (sonda dożołądkowa, droga dożylna)

Zespół parkinsonowski ulega pogorszeniu po stosowaniu takich leków jak: fenotiazyny, butyrofenony, metoklopramid, fentanyl, morfina, halotan

Sugeruje się:

propofol (szybki metabolizm)

ketaminę (uwaga: omamy)

Holland 2010





Choroba Parkinsona

- ostre zaburzenia jako efekt stosowanej terapii

Ze względu na coraz większą liczbę wykonywanych zabiegów głębokiej stymulacji mózgu (DBS, *deep brain stimulation*)

W zakresie powikłań po DBS może wystąpić nagłe pogorszenie stanu ruchowego (parkinsonizm) chorego na skutek pęknięcia elektrody (DBS) na przykład w efekcie upadku

Praktycznie ważnym problemem wiążącym DBS w zakresie jądra niskowzgórzowego jest pooperacyjna depresja, niekiedy z próbami samobójczymi lub rzadziej – mania

Morishita i wsp. 2010



Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study

C Warren Olanow, Karl Kieburtz, Per Odin, Alberto J Espay, David G Standaert, Hubert H Fernandez, Arvydas Vanagunas, Ahmed A Othman, Katherine L Widnell, Weining Z Robieson, Yili Pritchett, Krai Chatamra, Janet Benesh, Robert A Lenz, Angelo Antonini, for the LCIG Horizon Study Group

26 ośrodków
(97 chorych)

- 35 chorych
lewodopa/karbidopa/żel
- 31 chorych
lewodopa/karbidopa/tabli
o natychmiastowym
uwalnianiu

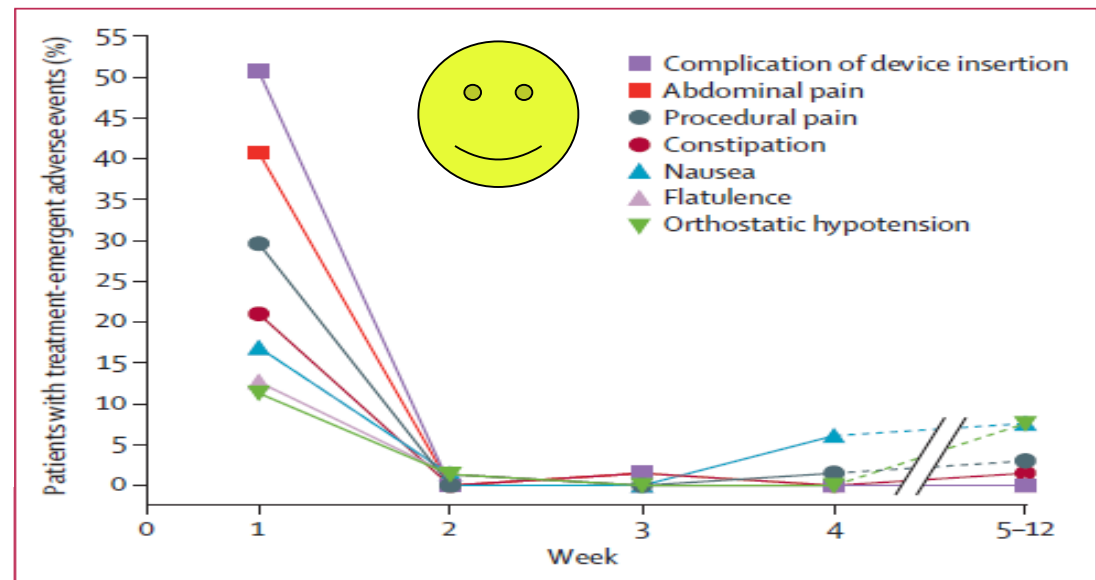


Figure 3: Timing of treatment-emergent adverse events reported by >10% of patients

- polineuropatia

Onofrj i wsp. 2009



Choroba Parkinsona

- mikrotabletki lewodopa/karbidopa i automatyczna dyspersja

Aquilonius i Nyholm 2017



**- poprawa po indywidualizacji leczenia ?
6/9 chorych**

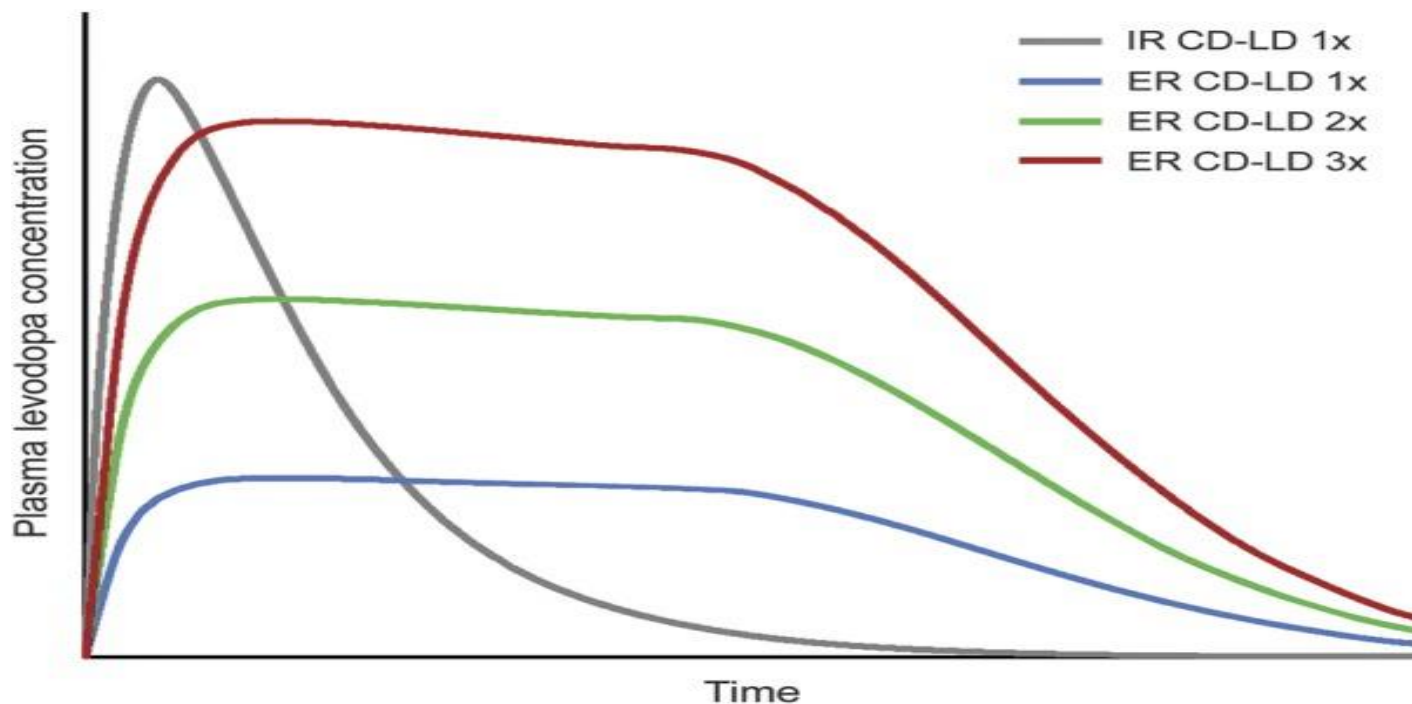
Senek i wsp. 2017



Choroba Parkinsona

- działanie karbidopy/lewodopy o przedłużonym uwalnianiu

Espay i wsp. 2017



Konsensus konwersji z terapii standardowej:

- brak odpowiedzi na dawkę lewodopy
- nietolerancja agonistów dopaminy



Choroba Parkinsona

- nowe terapie w powikłaniach ruchowych po lewodopie

Nowe postacie lewodopy:

- kontrolowane uwalnianie IPX066, inhalacje CVT-301,
podskórne podawanie/pompa ND0612, melewodopa

Nowe inhibitory COMT i MAO:

- opikapon, safinamid

Nowe postacie apomorfiny

- inhalacje

Nowe postacie amantadyny

- kontrolowane uwalnianie

Antagoniści A2A adenozyiny

- istradefilina, preladenent, tozadenant, kofeina

Modulatory MGluR5

- mavoglurant, diplaglurant

Inne

- tetrabenazyna

Aktywacja receptorów PPARy ?

Mazzucchi i wsp. 2015

Rascol i wsp. 2015

Martinez i wsp. 2015



Choroba Parkinsona

- ocena jakości opieki zdrowotnej

Amerykańska Akademia Neurologiczna opracowała 10 wskaźników oceny jakości opieki zdrowotnej, które mogą być wykorzystane dla opracowania programów narodowych Cheng i wsp. 2010



- 1. Rozpoznanie choroby Parkinsona – weryfikacja objawów klinicznych i odpowiedzi na leczenie lewodopą co najmniej raz w roku**
 - 2. Ocena zaburzeń psychiatrycznych co najmniej raz w roku**
 - 3. Ocena zaburzeń poznawczych co najmniej raz w roku**
 - 4. Zapytania o dysfunkcje autonomiczne co najmniej raz w roku**
 - 5. Zapytania o zaburzenia snu co najmniej raz w roku**
 - 6. Zapytania o upadki podczas każdej wizyty**
 - 7. Opcje rehabilitacji (ruchową, zawodową, mowy) co najmniej raz w roku**
 - 8. Konsultacje dotyczące bezpieczeństwa chorego (zabezpieczenie przed urazami, przyjmowanie leków, prowadzenie pojazdów) co najmniej raz w roku**
 - 9. Zapytania o polekowe zaburzenia ruchowe (fluktuacje ruchowe, dyskinezy) podczas każdej wizyty**
 - 10. Ocena farmakologicznych i operacyjnych sposobów leczenia co najmniej raz w roku**
-

