

Kazuistika č. 2

Léčba pacientky s tremor dominantní Parkinsonovou nemocí s počátkem ve vysokém věku

Autoři:

Mgr. Jana Vinšová^{1*}, PharmDr. Mira Hojdarová², MUDr. Petr Dušek³

Pracoviště:

¹ Lékárna Chrpa, Praha

² Medical department, Pfizer s.r.o., Praha

³ Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

* e-mail: jana.vinsova@gmail.com

Souhrn:

Kazuistika demonstruje farmakologický postup při léčbě Parkinsonovy choroby u starší pacientky s významně vyjádřeným klidovým třesem končetin a kognitivním deficitem a naznačuje možnosti řešení pozdních hybných a psychických komplikací.

Klíčová slova:

Parkinsonova nemoc – staří – cholinergní antagonisté – dopaminové látky – terapie nosologické jednotky – nemocnice

Charakteristika pacienta:

Žena, 81 let.

Rodinná anamnéza:

Matka zemřela v 94 letech.

Otec zemřel v 52 letech – pneumonie.

10 sourozenců - neurologická problematika u nikoho.

První syn - cévní mozková příhoda (věk 59 let), druhý - bez obtíží (věk 49 let).

Osobní anamnéza:

V roce 1994 hysterektomie.

Diabetes mellitus II. typu.

Rizikové faktory:

Vyšší věk.

Kognitivní deficit.

Pracovně-sociální anamnéza:

Starobní důchodkyně, dříve úřednice.

Žije se synem.

Alergická anamnéza:

Neznámá.

Léková anamnéza:

Isicom 100mg 1-1-1-1

[Zoloft 50mg](#) 2-0-0

[Aricept 10mg](#) 0-0-0-1

Kemadrin 5 mg 1-1-1

Maninil 5mg 1-1-0

Nynější onemocnění:

Přibližně od roku 1993 (67 let) pozorovala pacientka klidový třes levé horní končetiny (LHK) a méně i levé dolní končetiny (LDK). Od roku 1999 dispenzarizována v extrapyramidovém centru, kde je již od počátku pozorována hypokineze na levostranných končetinách a méně i pravé dolní končetině (PDK), nasazen Isicom s nejednoznačnou odpovědí na třes. Odpověď na třes na alkohol rovněž nepřesvědčivá. Trimepranol (metipranolol) a Rivotril (klonazepam) dle pacientky bez efektu. Kemadrin s částečným efektem, vzhledem k tomu pacientka odmítá jeho vysazení. Tremor se objevuje intermitentně, ale pomalu progreduje, stále ovšem neruší běžné denní aktivity. V roce 2002 se přidal tremor pravé horní končetiny (PHK) a mnestické poruchy, které se dle pacientky rovněž zhoršují. Kognitivní deficit – Mini-Mental State Examination (MMSE) 20.

Otázky a odpovědi:

Otázka č. 1:

Jaké jsou možné příčiny třesu a jak se od sebe liší?

Odpověď:

Třes lze podle formy rozdělit na: **klidový** (např. třes volně položené ruky) - typický pro Parkinsonský syndrom; **posturální** (např. třes zdvižené ruky) – projev fyziologického či akcentovaného fyziologického třesu nebo esenciálního tremoru; a **kinetický** (třes v průběhu pohybu) – popisovaný u Wilsonovy nemoci, třesu Holmesova, popř. jako projev esenciálního tremoru.

Nejčastější chorobnou příčinou třesu je esenciální tremor, dědičné onemocnění benigního charakteru, při kterém se na rozdíl od Parkinsonovy nemoci (PN) často vyskytuje například třes hlavy nebo hlasu a jehož příznaky se obvykle zlepšují po alkoholu. Terapií první volby jsou betablokátory a primidon, při jejich neúčinnosti se zkouší další preparáty v monoterapii či kombinaci (např.: klonazepam, alprazolam, gabapentin, klozapin). Naproti tomu PN je chronické progresivní onemocnění nervové soustavy s motorickou i nemotorickou symptomatologií. Parkinsonský syndrom, jehož je PN nejčastější příčinou, se projevuje poruchou hybnosti zahrnující třes, rigiditu, hypokinezi a posturální abnormality. Terapií první volby těchto motorických příznaků jsou dopaminergní preparáty. Třes u PN, který nedostatečně reaguje na dopaminergní léčbu, lze někdy ovlivnit přidáním anticholinergika či některého z preparátů určených k léčbě esenciálního třesu.

Otázka č. 2:

Jaké jsou účinné látky výše uvedených přípravků, jejich farmakologické skupiny a indikace?

Odpověď:

Isicom 100 mg

- levodopa (L-DOPA) 100 mg - prekurzor dopaminu, základní léčivo Parkinsonovy nemoci
- + karbidopa 25mg – inhibitor periferní DOPA-dekarboxylázy, zvyšuje dostupnost levodopy v CNS a snižuje periferní nežádoucí účinky levodopy

Zoloft 50 mg

- sertralin – SSRI, antidepresivum

Aricept 10 mg

- donepezil – inhibitor acetylcholinesterázy, kognitivum

Kemadrin 5 mg

- procyklidin 5 mg – anticholinergní antiparkinsonikum

Maninil 5 mg

- glibenklamid 5 mg – derivát sulfonylmočoviny II. generace, diabetes mellitus II. typu

Otázka č. 3:

Jaká je strategie léčby PN ve stáří? Posud'te vhodnost použité medikace u této pacientky.

Odpověď:

U pacientů starších 65 let se obvykle léčba zahajuje kombinací levodopy a inhibitoru periferní DOPA-dekarboxylázy. Dávka levodopy se postupně titruje od 25 mg ve 3 - 4 denních dávkách. Při výskytu nežádoucích periferních účinků lze podat blokátor periferních dopaminových receptorů domperidon. Inhibitory katechol-O-methyltransferázy (iCOMT) se přidávají, objeví-li se pozdní hybné komplikace. Podání agonistů dopaminu v časně fázi sice oddaluje vznik pozdních motorických komplikací, nicméně v této věkové skupině je zvýšené riziko rozvoje psychotických nežádoucích účinků. Agonisté dopaminu se ve stáří používají pouze u pacientů bez kognitivního deficitu a bez anamnézy psychotických příznaků při výskytu motorických komplikací jako add-on terapie k levodopě.

Tato pacientka užívá v souladu s doporučeními kombinaci levodopy a karbidopy. Procyklidin však (stejně jako jiná anticholinergika) není vhodný pro starší pacienty, zvláště je-li přítomen kognitivní deficit. Právě porucha kognitivních funkcí, indukce delirantních stavů a dále také periferní obtíže (sucho v ústech, zácpa, poruchy zraku či retence moči) patří mezi nežádoucí účinky anticholinergní léčby. Zde navíc dochází k interakci s látkou s protichůdným účinkem, donepezilem. Inhibitory acetylcholinesterázy, které mohou zlepšit kognitivní stav a neuropsychiatrické příznaky u pacientů s PN, lze užívat, aniž by docházelo ke zhoršení hybnosti. *Pozn.: V současné době je dle indikačních kritérií zdravotních pojišťoven schválen z inhibitorů acetylcholinesterázy pro terapii demence u Parkinsonovy choroby pouze rivastigmin (Exelon). Vzhledem k tomu, že měla pacientka nasazenou terapii s dobrým efektem před tímto schválením, byl jí donepezil (Aricept) ponechán.*

Vývoj případu:

Hospitalizace 12/04.

Pacientka byla přijata pro progresi třesu k ověření dopaminergní odpovědivosti a úpravě terapie. Proveden L-DOPA test s nepřesvědčivým výsledkem, nicméně veškeré zlepšení nastalo v poloze třesu horních končetin, proto bylo zvýšeno dávkování L-DOPA na 650 mg/den, subjektivně i objektivně s dobrým efektem na třes. Doporučeno ambulantně zvýšit L-DOPA cca až do dávky 900 mg/den a postupně snižovat Kemadrin (až do úplného vysazení).

Otázka č. 4:

Jak se stanovuje diagnóza PN?

Odpověď:

Problematická je diagnostika zejména v raném stádiu nemoci, kdy se vyskytují pouze nespecifické obtíže (bolest HK, pocit tíže nohou, únavnost, poruchy spánku, deprese). Časnými hypokinetickými projevy mohou být zmenšení písma (mikrografie), otupělý maskovitý výraz obličeje (hypomimie), snížený rozkvy horní končetiny při chůzi (ztráta synkinezí) a tichá monotónní nemelodická řeč (hypofonie, aprosodie).

Hlavními příznaky PN jsou hypokineze, svalová rigidita a klidový třes. K její diagnóze je třeba přítomnost minimálně 2 z těchto příznaků. Mezi podpůrné známky patří dále jednostranný začátek či přetrvávající stranová asymetrie postižení.

Hlavním diagnostickým testem je ověření dopaminergní odpovědivosti. Po dávce L-DOPY, nebo dopaminergního agonisty by mělo dojít k ústupu motorických příznaků – tím je potvrzena intaktnost dopaminových receptorů ve stratu a navazujících drah, které bývají poškozeny u Parkinsonského syndromu jiného původu.

Vývoj případu:

Další návštěvy extrapyramidového centra.

Pacientka opakovaně přichází k lékaři na pravidelné kontroly. Nejvíce ji obtěžují epizody náhlého klidového třesu všech končetin, které přicházejí nejvíce ráno a zlepšují se odpoledne. Zpočátku jsou nezávislé na lékovém intervalu, postupně se zhoršují na konci intervalu podávání levodopy. Třes ji začíná trápit i v noci po ulehnutí ke spánku - musí chodit a pohybovat se, nevydrží na místě. Objevily se choreatické dyskineze neinvalidizující intenzity, které ji neobtěžují, a nepozoruje jejich závislost na lékovém intervalu. U pacientky došlo k zlepšení kognitivních funkcí – kontrolní MMSE 25.

Otázka č. 5:

Jaké jsou pozdní komplikace Parkinsonovy choroby a její léčby?

Odpověď:

Parkinsonova nemoc je progredující onemocnění a pozdní komplikace jsou projevem jak postupující choroby, tak nefyziologické stimulace dopaminových receptorů. Mezi ně patří fluktuace hybnosti, dyskineze a nemotorické komplikace. Neurony v substantia nigra progresí choroby postupně zanikají, čímž je snížena skladovací kapacita pro dopamin a zároveň dochází během léčby k receptorovým změnám z důvodu nefyziologické stimulace dopaminergní léčbou. Fluktuace hybnosti můžeme popsat jako kolísání mezi zhoršením hybnosti (tzv. OFF), stavem dobré hybnosti (tzv. ON) a dyskinezami. Wearing-off jako nejčastější komplikace se projevuje zkracováním doby působení jednotlivých dávek, tedy OFF stavem na konci dávkového intervalu. Dyskineze oproti tomu většinou vznikají na vrcholu dávky. Jde o mimovolní pohyby choreatického rázu a příčinou je zřejmě přechodná relativní hypersenzitivita a dysbalance subtypů receptorů. Z pozdních nemotorických komplikací je třeba vyjmenovat psychotické projevy a kognitivní dysfunkci, která může dosáhnout až stupně demence. Mezi psychotické projevy, které jsou nežádoucím účinkem terapie jak dopaminergní, tak anticholinergní, patří zrakové halucinace, paranoidní bludy i delirium. Ke vzniku psychotických projevů jsou predisponováni především pacienti s preexistující kognitivní dysfunkcí a pacienti vyššího věku.

Otázka č. 6:

Jaké jsou možnosti řešení pozdních komplikací?

Odpověď:

Řešením fluktuace hybnosti typu wearing-off je zvyšování dávky levodopy a zkracování intervalu mezi dávkami. Také přidání agonisty dopaminu (delší poločas) může vyrovnat kolísavou hladinu levodopy. Pokud se objevuje u pacientů třes nebo akineze v ranních hodinách lze použít levodopu v retardované formě (Sinemet, Madopar) v jedné dávce na noc. Zvýšení dostupnosti levodopy pro mozek a jejího prodloužení účinku lze dosáhnout přidáním inhibitoru COMT (entakapon, tolkapon). Omezení dyskinezi lze docílit snížením množství levodopy při jednotlivém podání a zároveň zkrácením intervalů mezi dávkami nebo redukcí dávky levodopy a nasazením nebo zvýšením dávky dopaminergního agonisty. Pokud dojde k psychotickým projevům, primárně se snižuje základní medikace, eventuálně lze nasadit atypická neuroleptika (tiaprid, klozapin, [quetiapin](#)). Typická neuroleptika jsou absolutně kontraindikovaná, jejich podání způsobí zablokování dopaminergních receptorů, což může vést k rozvoji akinetické krize i k úmrtí pacienta. Rozvoj kognitivní dysfunkce a demence lze zmírnit pomocí inhibitorů acetylcholinesterázy (rivastigmin, [donepezil](#), galantamin).

Otázka č. 7:

Jaká jsou nefarmakologická doporučení pro pacienty a nefarmakologická léčba Parkinsonovy choroby?

Odpověď:

Pacienty je nutné upozornit na nevhodnost užívání levodopy s bílkovinnou stravou, neboť dochází ke kompetici o společný transportní systém. Nedílnou součástí léčby Parkinsonovy nemoci je rehabilitace (fyzioterapie, ergoterapie, arteterapie a rehabilitace řeči).

V některých případech lze uplatnit též neurochirurgickou léčbu, nejčastěji hlubokou mozkovou stimulaci.

Vývoj případu:

Poslední návštěva v extrapyramidovém centru.

Pacientka po poslední návštěvě lékaře odchází s následující medikací a doporučením: Isicom užívat minimálně v jednohodinovém odstupu od jídla, bílkovinnou stravu (jogurty, sýry, mléko) ponechat na večer.

| | |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| Isicom 250 mg | 1-1-1-1-1 (8-11-14-17-20 hod) |
| Comtan 200 mg | 1-1-1-1-1 (s každou dávkou Isicomu) |
| Sinemet 125 mg | 0-0-0-1 |
| Gabator 300 mg | 1-1-1 |
| Aricept 10 mg | 0-0-0-1 |

Pacientce byla předepsána dostatečná dávka levodopy a inhibitoru COMT v pěti denních dávkách. Retardovaná forma levodopy je přidána na noc k omezení nočního a ranního klidového třesu. Gabapentin, jehož možná účinnost při třesu u Parkinsonovy nemoci je doložena pouze kazuistikami, byl použit pro nedostatečný efekt navýšení dávky dopaminergní terapie. Pacientka zaznamenala mírné subjektivní zlepšení.

Závěr:

Terapii Parkinsonovy nemoci je nutné přizpůsobit celkovému stavu pacienta, především věku, tíži postižení a stavu kognitivních funkcí. Vzhledem k nižšímu riziku rozvoje pozdních psychotických komplikací oproti dopaminergním agonistům je u starších pacientů lékem první volby levodopa. Z kazuistiky vyplývá účinnost levodopy při léčbě třesu u tremor dominantní Parkinsonovy nemoci, ačkoli efekt nemusí být stoprocentní. Význam anticholinergních antiparkinsonik je pro častý výskyt nežádoucích účinků spíše okrajový. Jejich užívání není vhodné u geriatrických pacientů zejména při preexistujícím kognitivním postižení. Je zároveň nelogické podávat anticholinergní terapii spolu s inhibitory acetylcholinesterázy pro jejich protichůdné působení.

Poznámka:

Text řeší pouze některé z lékových problémů, které mohou v souvislosti s předloženou kazuistikou vyvstat.

Literatura:

1. Kalvach, Zdeněk a kol. *Geriatric a gerontologie*. 1. vydání. Praha: Grada, 2004. s. 534-542. ISBN 80-247-0548-6.
2. Kutinová Canová, Nicolina. *Antiparkinsonika – Parkinsonova nemoc* [online]. Publikováno 1. 11. 2006 [cit. 2007-07-01]. <http://el.lf1.cuni.cz/antiparkinsonika/>
3. Rektorová, Irena. Parkinsonova nemoc, antiparkinsonika a kognitivní funkce. *Remedia*, 2005, vol. 15, no. 6, s. 528–533.
4. Rössner, Pavel - Šigutová, Dana. Léčebná rehabilitace u Parkinsonovy nemoci. *Neurologie pro praxi*, 2001, no. 1, s. 31-35.
5. Růžička, Evžen. *Parkinsonova nemoc* [online]. [cit. 2007-07-15]. http://www.euni.cz/review_win.php?review=14&akce=242296
6. Růžička, Evžen a kol. *Extrapyramidová onemocnění I-Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy*. 1. vydání. Praha: Galén 2000. 293 s. ISBN 80-7262-048-7.