

Parkinsonova nemoc/PGS



Tento článek je určen pro postgraduální studium

Prosíme, neprovádějte věcné editace, nemáte-li potřebnou kvalifikaci.
Editujte s rozvahou. Věcné změny nejprve projednejte v diskusi.

Charakteristika onemocnění

Chronické progresivní, většinou sporadické (cca 10 % je geneticky podmíněných) onemocnění vznikající na podkladě degenerativního zániku neuronů pars compacta substantiae nigrae, ale i zániku dalších jader mozkového kmene, kortexu a periferních ganglií. Může se vyskytnout v jakémkoliv věku, typicky v 5.–6. dekádě. Diagnostika je výhradně klinická, opírá se o typický nálezný, absenci varovných klinických známek, odpovídavost na dopaminergní terapii a teprve potom event. na výsledky pomocných vyšetření. Typickými (ale ne nezbytně přítomnými) známkami je jednostranný začátek příznaků a dlouho trvající stranová asymetrie HRS a přítomnost klidového třesu. Významným kritériem je velmi dobrá odpověď na dopaminergní terapii. V pokročilejším stadiu je typickou známkou výskyt choreatických dyskinezií po dávce levodopa. Zpochybňující kritéria jsou v tab.1. Zobrazovací vyšetření (CT, MRI mozku) jsou typicky normální, při nejasné diferenciální diagnostice pomůže DaTSCAN. S postupující progresí onemocnění dochází ke komplikacím v souvislosti s pokračující degenerací a v souvislosti s léčbou. Dochází tak k rozvoji tzv. **pozdních hybných komplikací**, kdy se mění odpovídavost na dosud fungující léčbu: **wearing-off** je zkrácení účinnosti levodopy na 4 hodiny a méně, **peak-of-dose dyskineze** jsou choreatické mimovolní pohyby uprostřed dávkového intervalu, **on-off fluktuace** se vyznačují náhlými změnami hybného stavu bez závislosti na medikaci. Z dalších komplikací jsou to poruchy chůze s pády, dysartrie a non-motorické příznaky – neuropsychiatrické (deprese, demence, psychoza, zvýšená denní spavost, porucha chování v REM spánku) či autonomní (zácpa, hypotenze, sfinkterové a erektilní dysfunkce).

Tab.1: Klinická diagnostická kritéria PN podle UK Parkinson's Disease Society Brain Bank

Krok 1: Diagnostika parkinsonského syndromu	Krok 2: Zpochybňující kritéria PN	Krok 3: Podpůrná prospektivní kritéria PN
bradykineze a nejméně 1 příznak z následujících: <ul style="list-style-type: none">svalová rigiditaklidový třes 4–6 Hzposturální instabilita nezpůsobená primární dysfunkcí zrakovou, vestibulární, mozečkovou nebo proprioceptivní	<ul style="list-style-type: none">opakované ikty v OA a stupňovitý vznikopakované úrazy hlavyprodělaná encefalitidaokulogyrní krizeléčba neuroleptiky v anamnézetrvalá remisečistě jednostranné postižení po > 3 letechsupranukleární pohledová obrnamozečkové příznakyčasné těžké vegetativní příznakyčasná těžká demenceBabinského příznaktumor mozku nebo hydrocefalus na CTabsence odpovědi na vysoké dávky L-DOPA (je-li vyloučena malabsorpce)intoxikace MPTP	<ul style="list-style-type: none">jednostranný začátekpřítomnost klidového třesuprogresivní průběhpřetrvávající asymetrie s těžším postižením na straně začátkuvýtečná odpověď na L-DOPA (70–100% zlepšení)výrazná chorea po dávce L-DOPAklinické trvání 10 let a více

Specifické případy Parkinsonovy nemoci

Juvenilní PN s počátkem před 20 rokem života má téměř vždy genetický podklad AR typu a pozitivní RA. Z genů je nejčastější a jediný rutinně stanovovaný PARK 2. V diferenciální diagnostice připadá v úvahu tzv. **Westfalova varianta Huntingtonovy nemoci**, kdy však je téměř vždy pozitivní RA a přítomnost kognitivní dysfunkce. Diagnostické je genetické vyšetření. Juvenilní PN se projevuje i dystonií a má tendenci k diurnální fluktuaci (menší obtíže jsou ráno po probuzení), je na místě tedy odlišit **dopa-responsivní dystonii** (DYT 5) genetickým vyšetřením nebo sledováním dalšího průběhu (u DYT 5 je odpovídavost na levodopu celoživotní a nedochází k rozvoji fluktuací hybnosti).

Young-onset PN s počátkem před 40 rokem života má často genetický podklad AR (gen Parkin) nebo AD (gen LRRK) typu. Oproti klasické formě PN je nižší riziko rozvoje demence a psychotických komplikací. Odpověď na dopaminergní terapii je výborná, časně však dochází k rozvoji fluktuací hybnosti.

Pozdní forma PN s počátkem po 75–80 roku se vyznačuje častější komorbiditou s vaskulárními lézemi mozku a je proto často mylně diagnostikována jako "vaskulární PS". Pozdní forma PN má větší tendenci k rozvoji demence a psychotických komplikací ale menší riziko rozvoje fluktuací hybnosti.

Tremor dominantní forma PN se projevuje především třesem, který je maximálně klidový, v pokročilejších stádiích ale i posturální a akční, který obtěžuje více než akineza a rigidita. Tito pacienti mají rovněž nižší riziko rozvoje demence a psychotických komplikací. V diferenciální diagnóze připadá v úvahu esenciální tremor, kde ale chybí odpověď na dopaminergní terapii. DaT Scan je u esenciálního třesu normální.

Léčba Parkinsonovy nemoci

PN není možno vyléčit a v současné době není znám ani účinný postup k zpomalení progresu, můžeme však účinně tlumit symptomy a zlepšit tak kvalitu života. Terapeutické možnosti jsou farmakologické, rehabilitační a neurochirurgické. Při zahájení léčby bereme v úvahu (v tomto pořadí):

1. kognitivní stav
2. anamnézu psychotické poruchy
3. funkční postižení
4. věk

A. zahájení léčby: pokud příznaky pacientovi příliš nevadí, je možno jej ponechat bez medikace. V opačném případě zahájíme terapii dopaminergním preparátem – **levodopou** či **agonistou dopaminu** (ropinirol, pramipexol). U mladých, kognitivně intaktních, preferujeme agonisty dopaminu, zatímco u starších pacientů a pacientů s kognitivní poruchou či psychotickou epizodou v anamnéze preferujeme levodopu. Při zahájení podáme domperidon k zabránění periferních dopaminergních nežádoucích účinků – nauzey a hypotenze. Absolutní kontraindikace nasazení levodopy je glaukom s uzavřeným úhlem, opatrnosti je třeba při těžké arytmií. Při mírném, ale obtěžujícím postižení u mladých, kognitivně intaktních pacientů lze zvážit nasazení **MAO-B inhibitoru** (selegilin, rasagilin) či **amantadinu**, u třesu nereagujícího na levodopu **anticholinergikum**.

B. pozdní hybné komplikace: při wearing-off je třeba navýšit dopaminergní medikaci – zkrátit intervaly nebo navýšit jednotlivé dávky levodopy či přidat **inhibitor COMT** (entacapon, tolcapon), který prodlužuje účinek levodopy. K agonistům dopaminu je třeba s progresí onemocnění přidat levodopu, která je symptomaticky účinnější. Při rozvoji peak-of-dose dyskinezi je třeba snížit maximální plazmatické koncentrace levodopy – pokud možno navýšením agonisty a snížením levodopy, další možnosti je zkrácení intervalů a snížení jednotlivých dávek levodopy. U kognitivně intaktních případů v úvahu amantadin (3x1 tbl. nebo série 5–10 infuzí). U kognitivně intaktních pacientů s jinak neřešitelnými fluktuacemi hybnosti se zvažuje neurochirurgické řešení – hluboká mozková stimulace (DBS). U pacientů s kontraindikací neurochirurgického výkonu připadá v úvahu kontinuální intražejunální podávání levodopy pumpou ve formě gelu (Duodopa) pomocí perkutánní endoskopické jejunostomie (PEJ) – viz tabulka 2.

Tab.2: Obecné možnosti léčby PN

	Kognitivně intaktní, bez psychotické anamnézy, věk <65 let	S kognitivní poruchou či anamnézou psychotické epizody
Iničiační stadium	<ol style="list-style-type: none">1. MAO-B inhibitor, amantadin2. Agonista dopaminu – pomalu vystoupat do dávky: Pramiperoxol 3x0,35 mg Ropinirol 3x3 mg <ul style="list-style-type: none">▪ během nasazování domperidon 3x2 tbl.▪ dále stoupat dle efektu a tolerance	<ol style="list-style-type: none">1. při mírném postižení možno ponechat bez léčby2. Levodopa – zahájit s dávkou 3x25 mg, stoupat o 3x25 mg za 3–7 dnů do dávky 300 mg <ul style="list-style-type: none">▪ během nasazování domperidon 3x2 tbl.▪ dále stoupat dle efektu a tolerance
Progrese onemocnění	<ol style="list-style-type: none">1. postupně přidávat levodopu v dávce 200–2000 mg (dle efektu)2. přidat COMT inhibitor	<ol style="list-style-type: none">1. opatrně navyšovat dávku levodopy2. přidat COMT inhibitor
Peak-of-dose dyskinezy	<ol style="list-style-type: none">1. úprava dávkování dopaminergní terapie2. přidat amantadin (event. infúzní kúra)3. DBS4. Duodopa	<ol style="list-style-type: none">1. úprava dávkování dopaminergní terapie2. Duodopa

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Antiparkinsonika.*

Akutní stavy a komplikace Parkinsonovy nemoci

Hrozí zejména v pokročilém stádiu PN a u starších pacientů. Vznikají progresí PN, léčbou a interkurentními onemocněními. Mohou být motorické (akinetická krize, akutní akcentace dyskinezi a zhoršení stability s pády) a non-motorické (psychoza či delirium, anxiosně-depresivní syndrom, nauzea, zácpa a poruchy močení).

- **Náhlé zhoršení stavu hybnosti** (OFF stav, akinetická krize): může vzniknout vynecháním dávky, zejména u kognitivně postižených pacientů, záměnou dávky (Isicom 100 a 250 mg, Madopar 250 a 62.5 mg), při nemožnosti perorálního příjmu, typicky v pooperačním období. Prevencí je poučení pacienta i operátora o správném postupu při operaci pacienta s PN – pokud možno použít svodnou anestézii, co nejkratší interval vysazení L-DOPA, zákaz neuroleptanalgezie, nepoužívat halotan. Rizikovým je vysazení antiparkinsonské terapie v kombinaci s podáním neuroleptika či v kombinaci s infektem a dehydratací. Může vzniknout až život

ohrožující stav podobný neruroleptickému malignímu syndromu charakterizovaný těžkou rigiditou poruchou vědomí, hypertermií a myolýzou s elevací svalových enzymů a myoglobinurií.

- **Akcentace dyskinezí:** vznikne při předávkování dopaminergní medikací. Je nutno pátrat po nechtěné záměně dávky a po vědomém či nevědomém předávkování pacientem. Rizikové jsou pacienti s kognitivní poruchou a s „hedonistickým“ abuzem – psychickou závislostí na levodopě.
- **Poruchy stability a pády:** tyto jsou nativním příznakem PN, vznikají nejčastěji v rámci akinetického freezingu a následkem pulzů. Je třeba zjistit, zda jsou ve vazbě na OFF stav. Rovněž je nutno odlišit pády v rámci ortostatické hypotenze. PN i dopaminergní medikace vedou k poklesu TK – dle toho nutno upravovat antihypertenzní medikaci). Je třeba vyloučit i jiné příčiny pádů (srdeční arytmie).
- **Psychotický stav:** predispozicí je vyšší věk, vysoké dávky a kombinace antiparkinsonik, kognitivní porucha. Často je spouštěčem dehydratace či infekce. Varovnou známkou bývá změna snové produkce (živé barevné sny se zmateností po probuzení), někdy předchází vizuální pseudohalucinace či pocit cizí osoby za zády nebo v periferii zorného pole.
- **Anxieta a deprese:** jsou velmi časté u PN ať už jako nativní příznak degenerace, tak sekundární při chronickém onemocnění. Je třeba vyloučit vazbu na OFF stav. Při nasazení antidepresiv třídy SSRI je vhodné minimálně 2 týdny předem vysadit MAO-B inhibitory, jinak hrozí serotoninový syndrom a hypertenzní krize. Riziko je však zejména v případě rasagilinu velmi malé.
- **Nauzea, zvracení:** jsou periferní nežádoucí efekt dopaminergní medikace. Při nasazování či zvyšování dávky nasadíme domperidon. Pokud se objeví při stabilní medikaci, nutno vyloučit GIT příčinu.
- **Zácpa a poruchy močení:** jsou nativní příznaky PN, nutno však vyloučit, že nejsou zhoršovány dehydratací a antiparkinsonskou medikací (anticholinergika, amantadin).

Tab.3: Postupy při akutních stavech a komplikacích PN

Náhlý OFF stav <ol style="list-style-type: none">1. užívá pacient léky pravidelně, došlo k záměně dávky léku? → navrácení původního dávkování2. nebylo nasazeno typické neuroleptikum či jiný antidopaminergní lék? → pokud možno vysadit3. při vážném stavu a poruše vědomí hospitalizace, sledování teploty, CK, myoglobinu, KO, TK, urea, kreat.
Pády <ol style="list-style-type: none">1. souvislost s OFF stavem? → navýšení dopaminergní medikace2. souvislost s dyskinezami? → úprava dopaminergní medikace3. příčinou je ortostatická hypotenze?<ol style="list-style-type: none">a) úprava antihypertenzní medikaceb) dostatečná hydratacec) nasazení domperidonu 3x2 tbl.d) Kompresní punčochy, solit, podložená hlava při spánkue) Fludrocortison 0,1–2x0,3 mg/denně či midodrine 15–30 mg ve 3 dávkách před jídlem4. jiná příčina? (srdeční arytmie)
Psychotické stavy <ol style="list-style-type: none">1. vyloučení interkurentního onemocnění (infekt, dehydratace, sensorická porucha)2. vysazení rizikových antiparkinsonik (v tomto pořadí):<ol style="list-style-type: none">a) anticholinergika (rychlostí obvykle 1/2 tbl. za 1–2 týdnyb) MAO-B inhibitory (možno najednou)c) amantadin (možno najednou)d) agonista dopaminu (postupně, v případě zhoršování hybného stavu paralelně navyšovat levodopu)3. nasazení atypického antipsychotika (quetiapin 25 mg na noc, dále pomalu stoupat, tiapridal, clozapin)4. nasazená kognitiva (donepezil 5 mg, za 2 týdny 10 mg na noc, rivastigmin 2x1,5 mg, pomalu stoupat)
Zácpa <ol style="list-style-type: none">1. vysazení anticholinergika2. dostatečná hydratace3. domperidon 3x2 tbl.4. laktuloza 3x2 ml

Odkazy

Související články

- PARK geny

Použitá literatura