

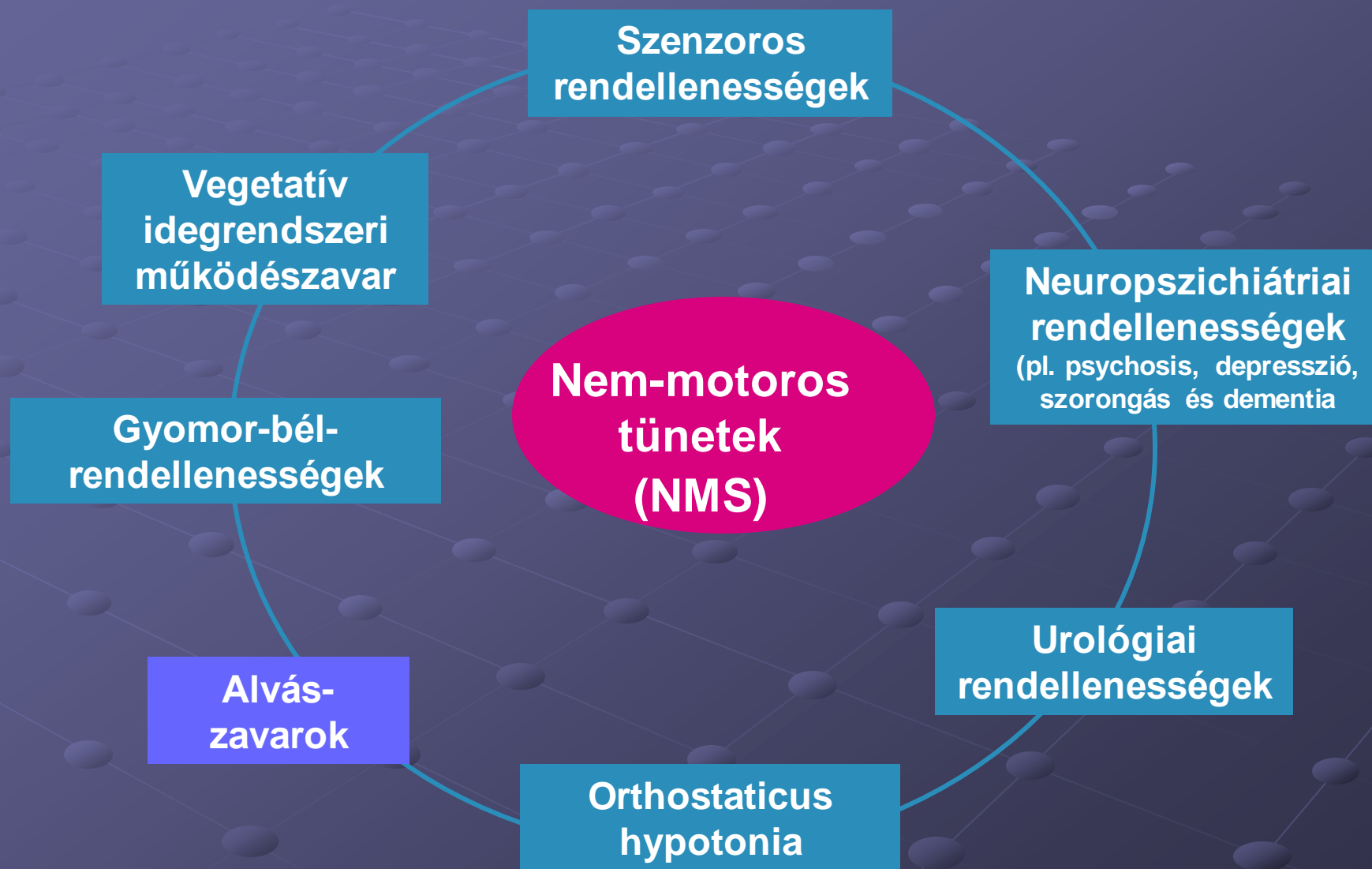
Parkinson-kór nem motoros tünetei

Kovács Norbert
Deli Gabriella, Komoly Sámuel
Dóczy Tamás, Janszky József,
Aschermann Zsuzsanna,
Bosnyák Edit, Balás István

Pécsi Tudományegyetem,
Neurológiai Klinika

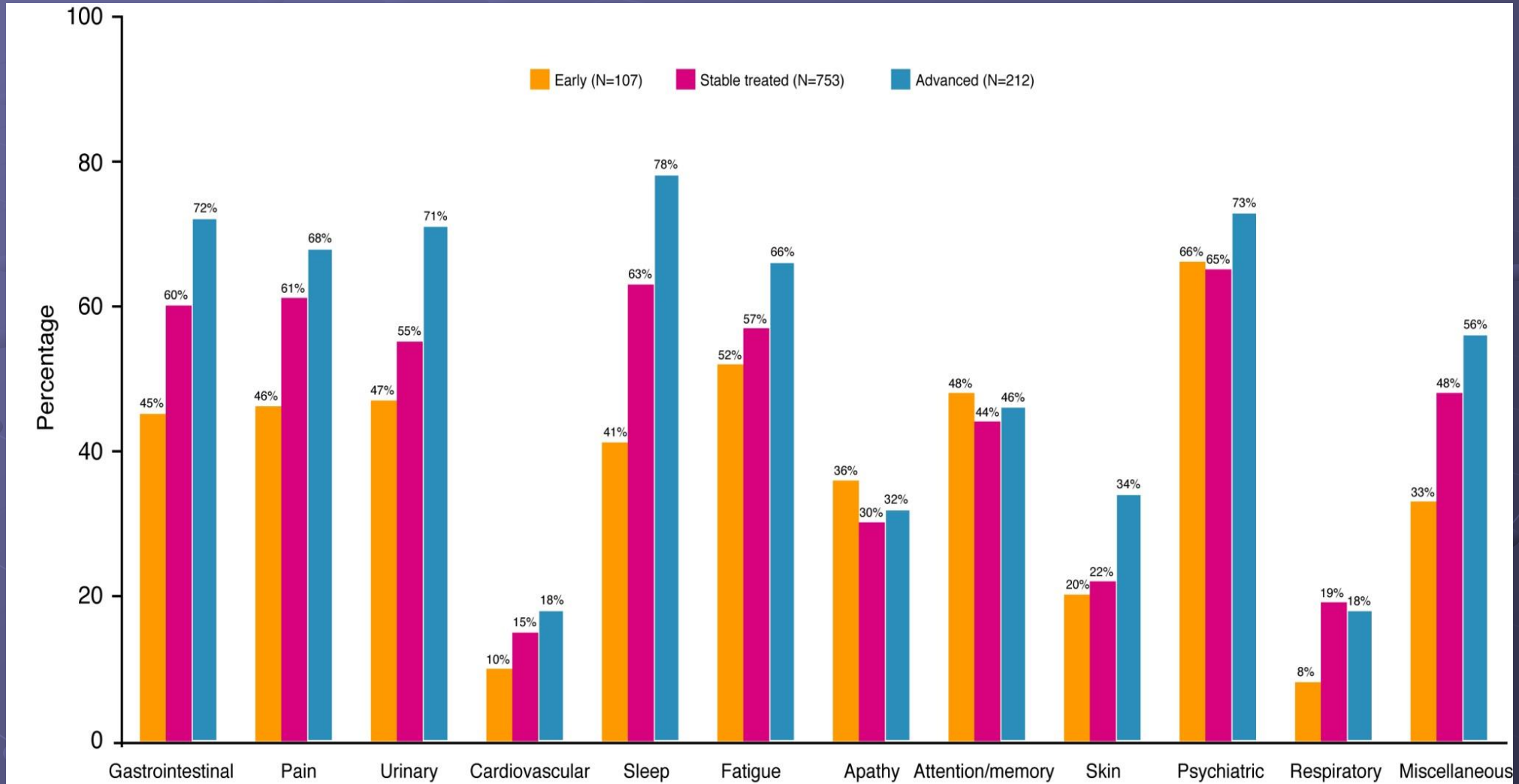


A Parkinson-kór nem-motoros tünetei (NMS): A beteg terhei



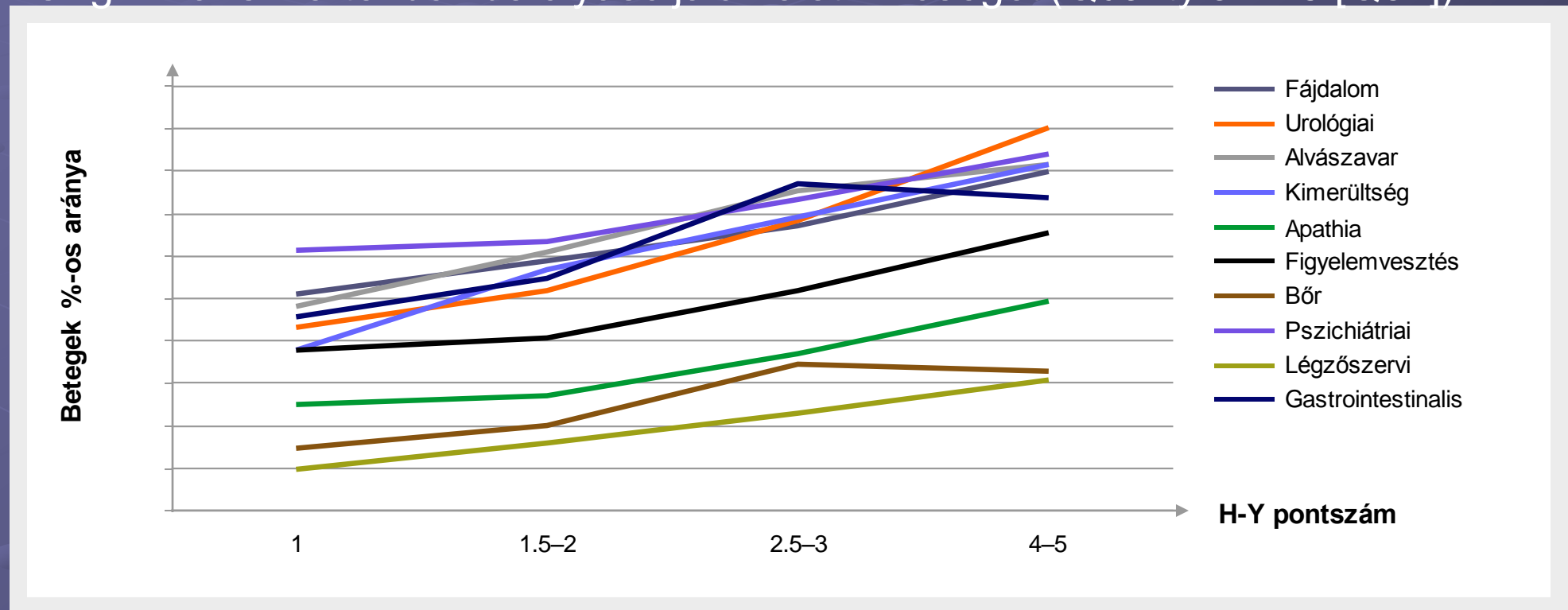
A nem motoros tünetek (NMS) gyakorisága

Az NMS a Parkinson kór bármelyik stádiumában előfordulhat



A Parkinson-kór nem-motoros tüneteinek (NMS)

- A betegség előrehaladásával súlyosbodnak a nem-motoros tünetek, ez szignifikáns mértékben befolyásolja az életminőséget (Quality of Life [QoL])¹⁾²⁾



- Vizsgálatok szerint a betegek mintegy 40%-ánál az orvosok nem diagnosztizálják a nem-motoros tüneteket, mint például a depressziót és a szorongást³⁾⁴⁾

1. Chaudhuri K. Lancet Neurol. 2006 Mar;5(3):235-45
2. Barone P. et al. Mov Disord. 2009 Aug 15;24(11):1641-9.
3. Hu M. J Neurol. 2011 Aug;258(8):1513-7.
4. Shulman L. Parkinsonism Relat Disord. 2002 Jan;8(3):193-7.

Életminőséget meghatározó tényezők

Demográfiai adatok:

- Életkor, nem, családi állapot, munkaképesség, társbetegségek

Betegség jellemzői

- Betegség kezdete, betegség tartam, betegség típusa, első gyógyszeres kezelés típusa

Nem motoros tünetek

- Kognitív tünetek, depresszió, szorongás, fájdalom, alvászavar, szexuális zavar

Motoros tünetek

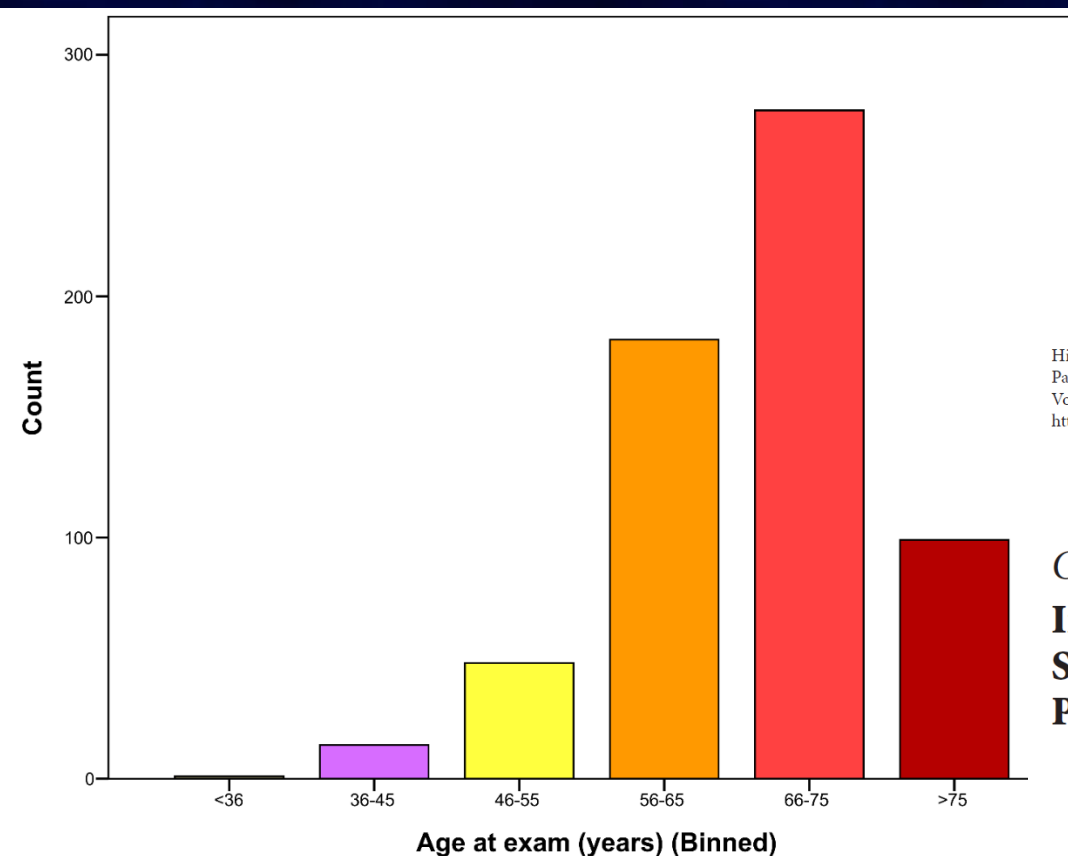
- UPDRS-III, Fluktuáció, diszkinézia, UPDRS-IV, dystonia, posturalis instabilitás, elesések



Demográfiai adatok (n=621)

Betegek életkora a vizsgálatkor

- Életkor eloszlás (betegszám/kategória)



Hindawi Publishing Corporation
Parkinson's Disease
Volume 2016, Article ID 7951840, 12 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2016/7951840>

Clinical Study

**Impact of Sex on the Nonmotor
Symptoms and the Health-Related Quality of Life in
Parkinson's Disease**

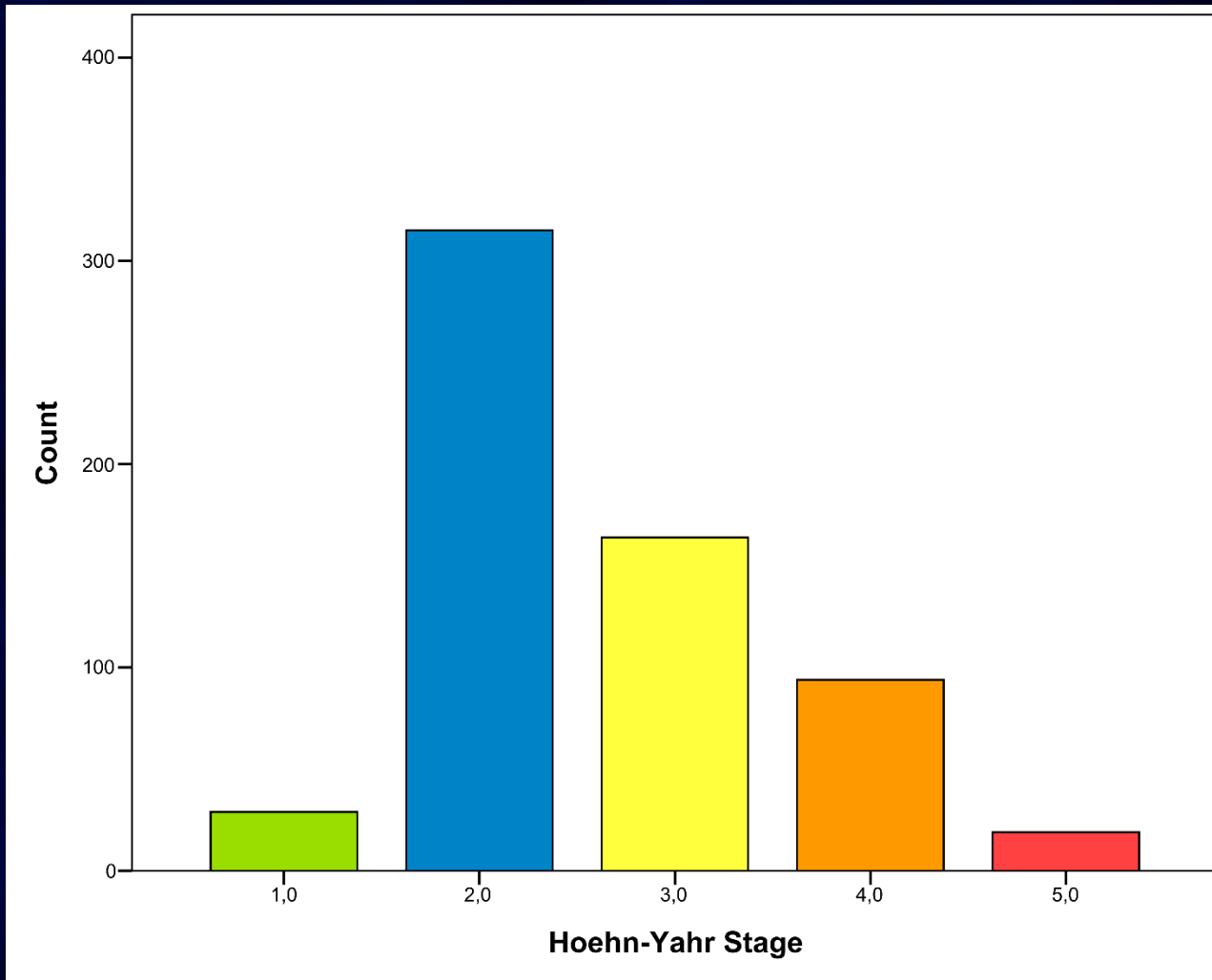
Márton Kovács,¹ Attila Makkos,¹ Zsuzsanna Aschermann,¹ József Janszky,^{1,2}
Sámuel Komoly,¹ Rita Weintraut,³ Kázmér Karádi,³ and Norbert Kovács^{1,2}



Demográfiai adatok

Hoehn-Yahr Skála szerinti megoszlás

- Betegek száma az adott HYS kategóriában



Alvászavar

A PD betegek akár 96%-nak van alvászavar

- Elalvási nehezítettség
- Alvásfragmentáció
- Éjszakai tünetek (tremor, dystonia, görcs)
- Nocturia
- REM magatartászavar (RBD)
- Nyugtalan lábak szindróma (RLS)
- Gyógyszer mellékhatások: EDS

- Betegnapló: hány órát alszik, mikor, mennyire fragmentált
- Alvás skálák: PDSS, PDSS-2
- Napközbeni aluszékonyosság: Epworth skála
- Poliszomográfia

EPWORTH ÁLMOSSÁG SKÁLA

Mennyire könnyen fordul elő, hogy elbóbiskol vagy elalszik az alábbi helyzetekben, azzal szemben, amikor egyszerűen csak fáradt? Ez a kérdés az elmúlt napokra vonatkozik, megszokott életvitelét véve alapul. Ha az utóbbi időben nem végezte az alábbiak közül valamelyik tevékenységet, akkor próbálja megbecsülni, hogyan érintették volna Önt. A választ x-el jelölje.

HELYZET	Sosem bóbiskol el	Kis esélye van annak, hogy elbóbiskol	Közepes fokú esélye van annak, hogy elbóbiskol	Nagy esélye van annak, hogy elbóbiskol
Ül és olvas	0	1	2	3
Tévé-t néz	0	1	2	3
Szemlélőként ül egy nyilvános helyen (pl. színházban, moziban vagy egy tárgyaláson)	0	1	2	3
Utasként ül egy kocsiban, megszakítás nélkül legalább egy órán át.	0	1	2	3
Délután lefekszik pihenni, amennyiben a körülmények lehetővé teszik.	0	1	2	3
Ül és beszél valakivel	0	1	2	3
Ebéd után csendben ül, alkoholfogyasztás nélkül	0	1	2	3
Kocsiban ül, miközben a forgalom miatt néhány percre megállásra kényszerül	0	1	2	3

Johns MW. Sleep 1991;14(6):541

Parkinson-kór Alvás Skála (PDSS-2)

Kérjük, értékelje az alábbi tünetek súlyosságát az elmúlt hét (7 nap) tapasztalatai alapján! Tegyen egy X jelet a megfelelő négyzetbe!

Nagyon gyakran (6 vagy 7 nap az elmúlt hét során)
 Gyakran (4 vagy 5 nap az elmúlt hét során)
 Néha (2 vagy 3 nap az elmúlt hét során)
 Alkalmanként (1 nap az elmúlt hét során)
 Sosem

	Nagyon gyakran	Gyakran	Néha	Alkalmanként	Sosem
1. Összességében, jól aludt az elmúlt hét során?	0	1	2	3	4
2. Esténként voltak nehézségei az elalvással?	4	3	2	1	0
3. Nehezebbre esett, hogy átaludja az éjszakát?	4	3	2	1	0
4. Észlelt olyan nyugtalanságot a karjaiban vagy a lábaiban, mely megzavarta az esti alvását?	4	3	2	1	0
5. Megzavarta az alvását olyan kényszerérzés, hogy a kezét vagy a lábait meg kell mozgatnia?	4	3	2	1	0
6. Észlelt nyomasztó éjszakai álmokat?	4	3	2	1	0
7. Észlelt éjszakánként nyomasztó hallucinációkat (olyan dolgokat, melyekről az mondták, hogy nem is léteztek)?	4	3	2	1	0
8. Fel kellett kelnie éjszakánként vizelés miatt?	4	3	2	1	0
9. Esténként érezte –e magát kellemetlenül mivel mozgásképtelenség miatt nem tudott az ágyban megfordulni?	4	3	2	1	0
10. Ébredt –e fel az éjszakai alvásból a kezeiben vagy a lábaiban jelentkező kellemetlen végtagfájdalom miatt?	4	3	2	1	0
11. Ébredt –e fel az éjszakai alvásból a kezeiben vagy a lábaiban jelentkező izomgörcsök miatt?	4	3	2	1	0
12. Kora reggeli felébredéskor észlelt –e fájdalmas kényszertartást?	4	3	2	1	0
13. Felébredéskor észlelt -e végtagremegést?	4	3	2	1	0
14. Reggeli felébredést követően érezte –e magát fáradtnak vagy álmosnak?	4	3	2	1	0
15. Ébredt –e fel éjszaka horkolás vagy légzési nehezítettség miatt?	4	3	2	1	0

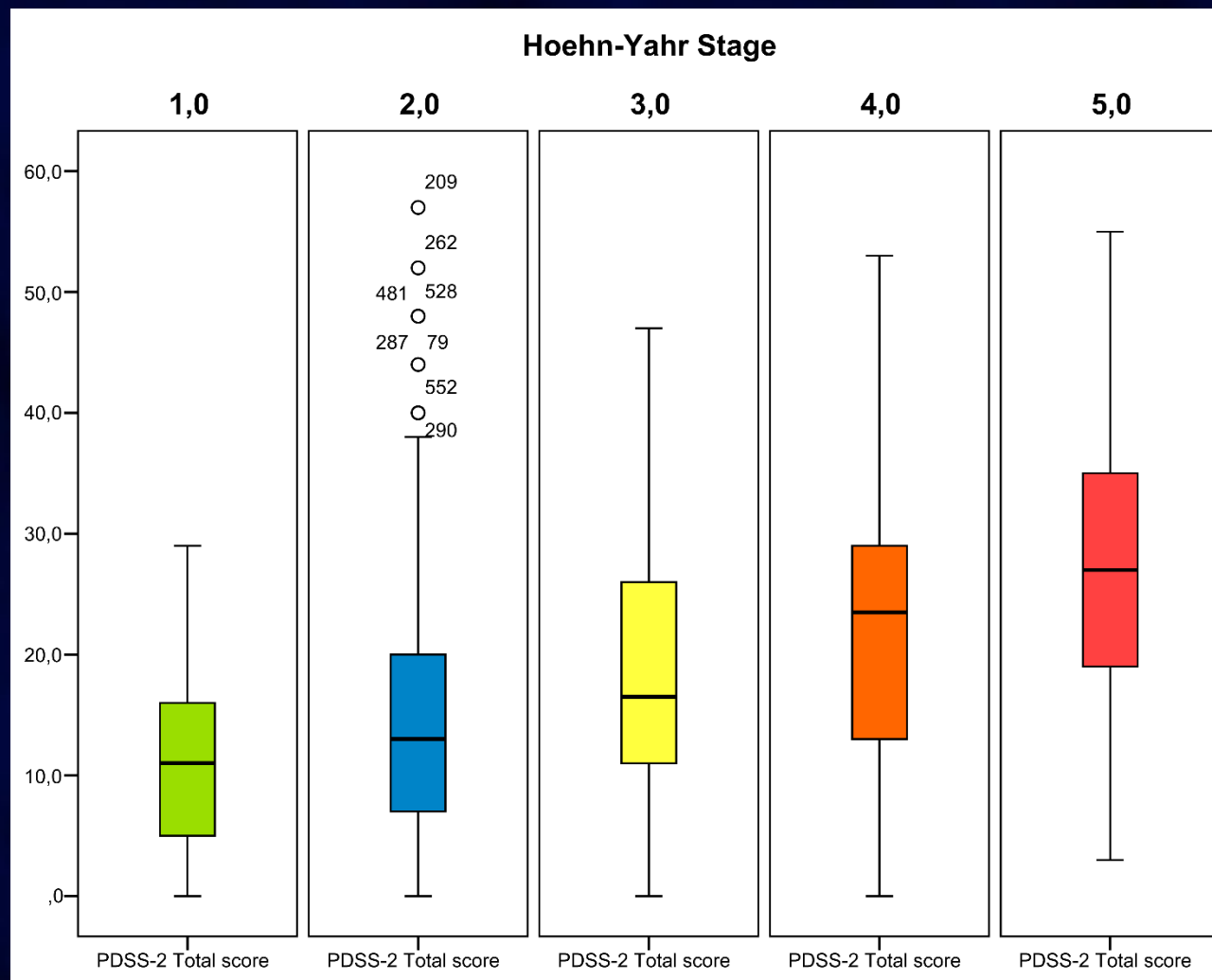
PDSS-2 © Ray Chaudhuri, Claudia Trenkwalder 2010, Minden jog fenntartva.
 Hungarian translation by Béla Faludi, Péter Ács and Norbert Kovács.



Alvászavar súlyossága

Parkinson Alvás Skála (PDSS-2) alapján

- HYS csoportra lebontva



Alvászavar kezelése

Éjszakai görcsök, dystonia, OFF

- CR levodopa, COMTI+levodopa lefekvéskor
- Retard DA
- TTS DA
- DBS

Átalvás

- mirtazapine

RBD:

- clonazepam

Fatigue

A PD betegek akár 60-90%-nak van kóros mértékű fáradékonysága

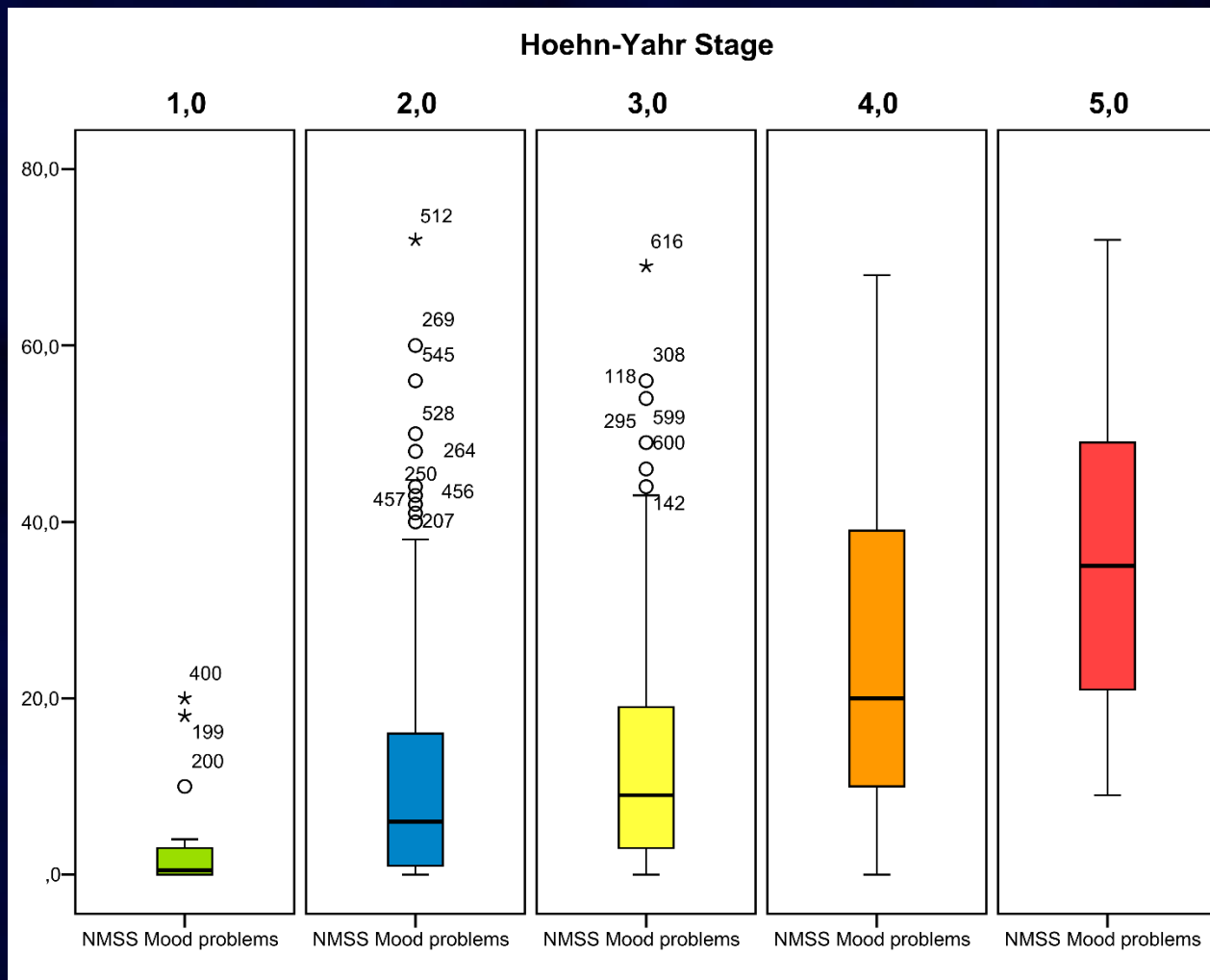
- Amantadine
- rTMS
- Modenafil?
- Metilfenidate?



Hangulatzavar súlyossága

Nem-Motoros Tünetek Skála (NMSS) alapján

- HYS csoportra lebontva, depressziót és szorongást is mérő skála

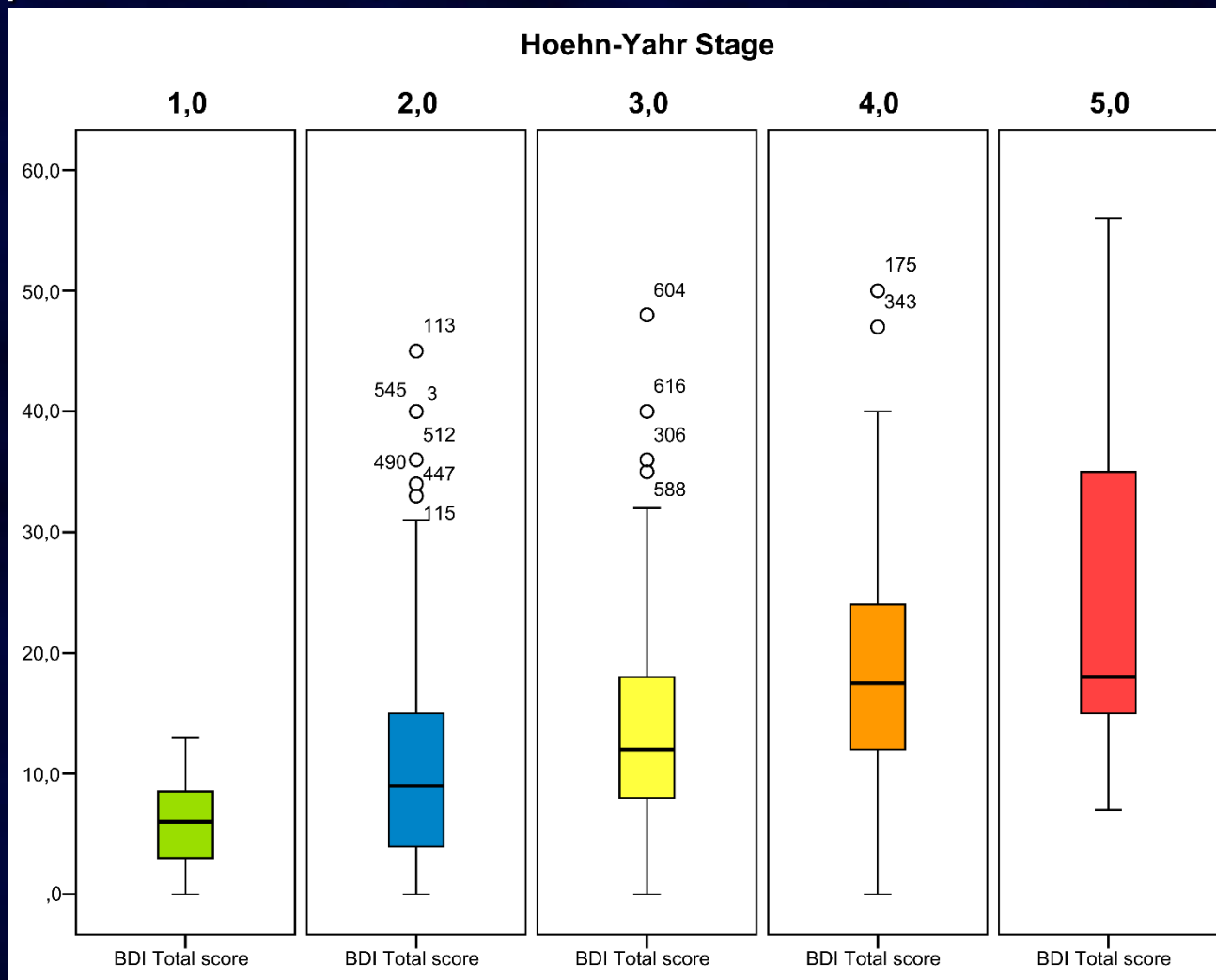




Depresszió súlyossága

Beck Depresszió Kérdőív (BDI) alapján

- HYS csoportra lebontva, önkitöltős kérdőív

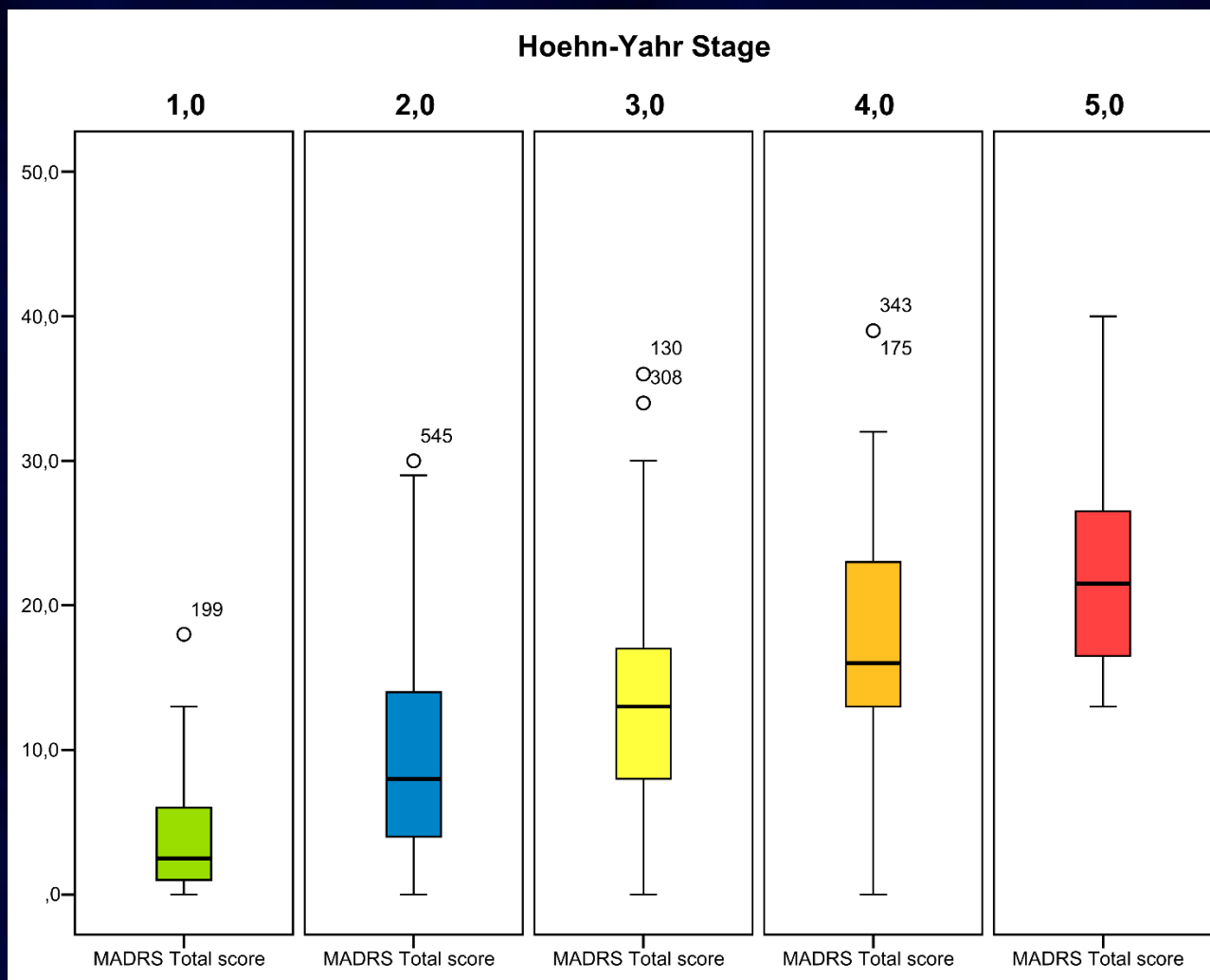




Depresszió súlyossága

Montgomery-Asberg Depresszió Skála (MADRS)

- HYS csoportra lebontva, képzett személyzet által felvett skála



Depresszió

A PD betegek akár 60-90%-nak van depressziója

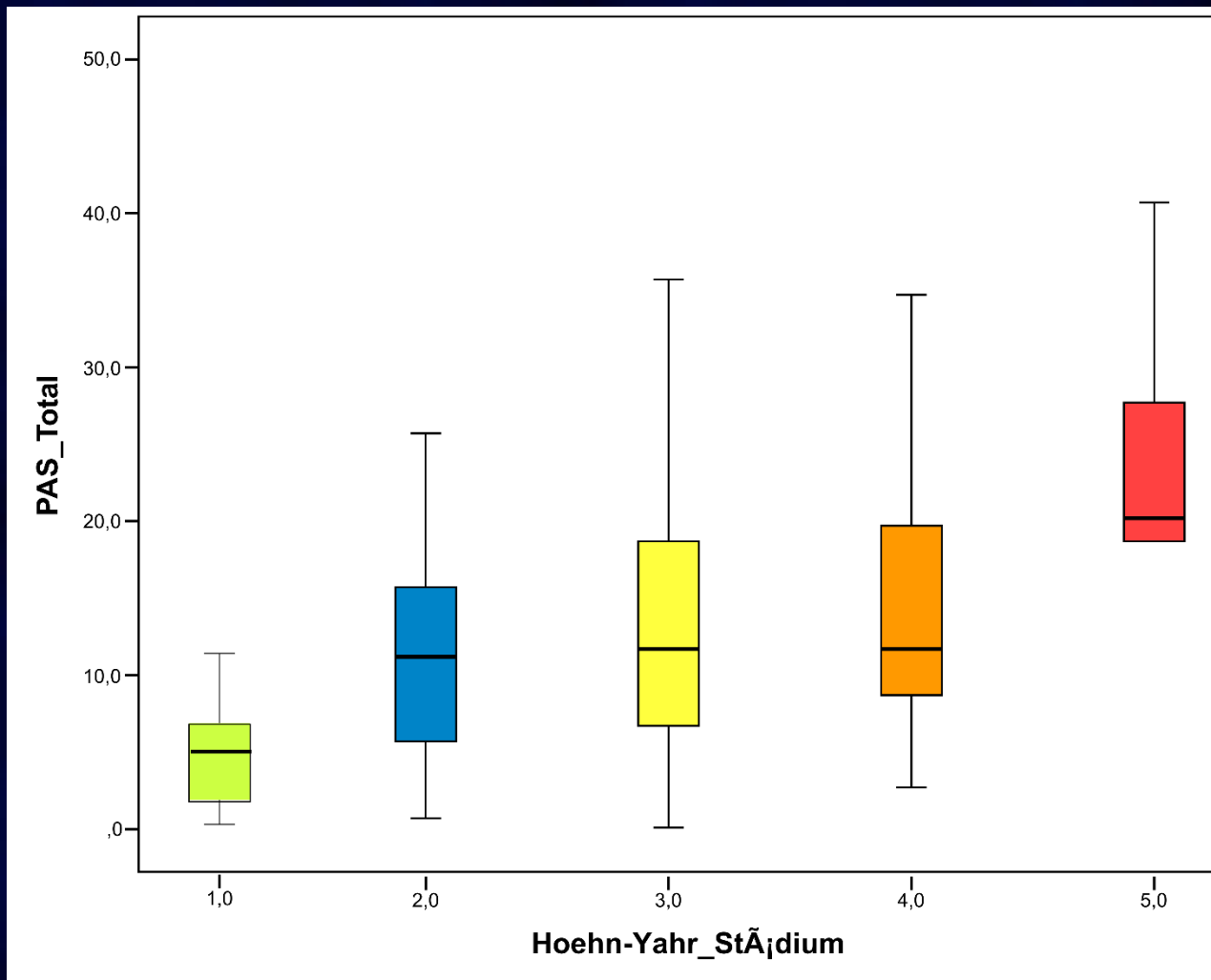
- Lehet állandó vagy csak OFF állapotban jelentkező
- Kezelés alapja a jó motoros állapot elérése
- DA: pramipexole
- TCA: amitriptilin
- SSRI: sertralin (50-100mg), citalopram (20-40mg)
- Mirtazapin (15-30mg) –alváást is segíti
- MAO-A moclobemid (300-600 mg)
- SNRI (venlafloxin: 75-150, duloxetin: 30-60mg)
- D: Bupropion (150-300mg)
- rTMS



Szorongás súlyossága

Parkinson Szorongás Skála (PAS) alapján

- HYS csoportra lebontva, önkitöltős kérdőív

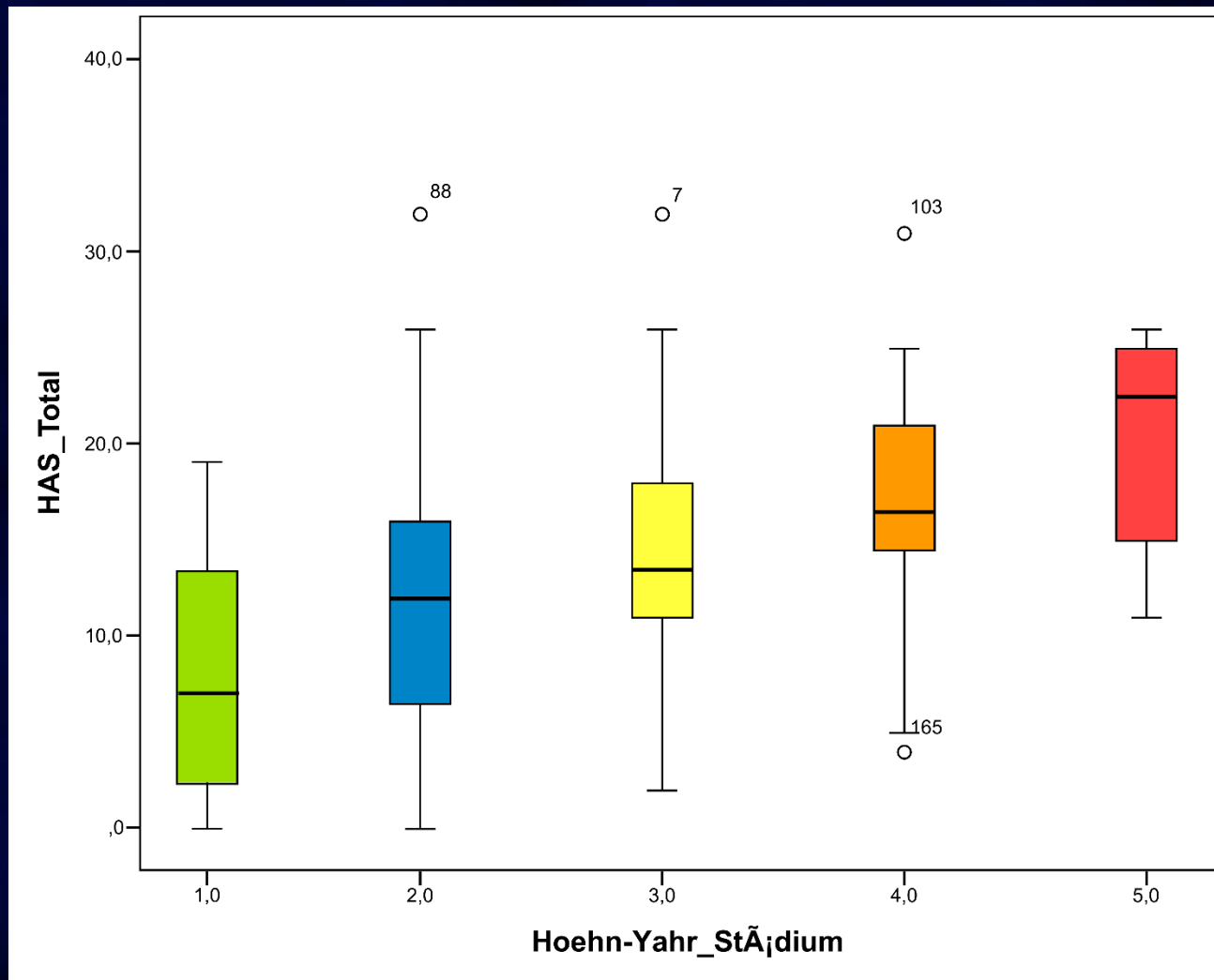




Szorongás súlyossága

Hamilton Szorongás Skála (HAS)

- HYS csoportra lebontva, képzett személyzet által felvett skála



Szorongás

A PD betegek akár 60-90%-nak van szorongása

- Lehet állandó vagy csak OFF állapotban jelentkező
- Kezelés alapja a jó motoros állapot elérése
- Benzodiazepine: alprazolam, clonazepam
- Azapironok: buspiron
- SSRI: sertralin (50-100mg), citalopram (20-40mg), paroxetin
- Mirtazapin (15-30mg) –alvást is segíti
- MAO-A moclobemid (300-600 mg)
- SNRI (venlafloxin: 75-150, duloxetin: 30-60mg)
- D: Bupropion (150-300mg)
- rTMS

Kognitív zavar, demencia

- Etiológia: PDD, AD, DLBD, FT

Vizsgálata

- Mattis Demencia PS: 125/144
- Addenbrooke DRS: 80/100
- MOCA: 21/30

Neurokognitív zavarok diagnosztizálási és kezelési lehetőségei Parkinson-kórban

Lucza Tivadar dr.^{1*} ■ Karádi Kázmér dr.^{1*} ■ Komoly Sámuel dr.²
 Janszky József dr.^{2,3} ■ Kállai János dr.¹ ■ Makkos Attila dr.²
 Kovács Márton dr.² ■ Weintraut Rita dr.¹ ■ Deli Gabriella dr.²
 Aschermann Zsuzsanna dr.² ■ Kovács Norbert dr.^{2,3}

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Magatartástudományi Intézet
²Neurológiai Klinika, Pécs

³MTA-PTE Klinikai Idegtudományi Képző Kutatócsoport, Pécs

Orv. Hetil., 2015, 156(23), 915–926.

MONTREAL KOGNITÍV FELMÉRÉS (MOCA) 7.2

7.2 verzió. Alternatív verzió

NÉV :

Iskolázottság:

Születési idő :

Nem:

Dátum :

TÉRI-VIZUÁLIS / VÉGREHAJTÓ	Tégl- másolás	Rajzoldon egy ÓRÁT (Négy óra öt perc) (3 pont)	PONTSZÁM			
	[]	[]	___/5			
MEGNEVEZÉS						
	[]	[]	[]			
MEMÓRIA						
Olvassa fel a szőlőtét, melyet a vizsgált személy ismétljen meg. Kétszer végeztesse el, még akkor is, ha az első is sikeres volt. Öt perc múlva idéztesse fel a szőlőtét.	BANÁN	KAMION	HEGEDŰ	ASZTAL	ZÖLD	Nincs pont
1. próba						
2. próba						
FIGYELEM						
Olvassa fel a számlistát (1 szám/ sec.). A vizsgált személy az elhangzás sorrendjében ismétlje el	[]	3	2	9	6	5
A vizsgált személy fordított sorrendben ismétlje meg	[]	8	5	2		
NYELV						
Ismétlje meg : Egy madár a csukott ablaknak repülhet, ha sötét van és szeles az idő. [] Egy héttel ezelőtt a gondos nagymama élelmiszert küldött. []	[]	[]	[]	[]	[]	[]
ABSZTRAKCIÓ						
Hasonlóság megnevezése pl. sárgarépa - burgonya = zöldség [] gyémánt - rubint [] ágyú - puska []	[]	[]	[]	[]	[]	[]
KÉSŐI FELIDÉZÉS						
SEGÍTSÉG NÉLKÜL kell felidézni []	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Kategória segítség						
Többesrős választás						
VÁLASZTHATÓ						
ORIENTÁCIÓ						
[] Dátum [] Év [] Hónap [] A hét napja [] Hely [] Város	[]	[]	[]	[]	[]	[]
ÖSSZESEN						
___/30						

Kognitív zavar, demencia

2. táblázat | Fontosabb neuropszichológiai tesztek határértékei a DSM-5 szerinti enyhe és major neurokognitív zavar Parkinson-kórban szűréséhez

Iskolázottság	Teszt	Enyhe neurokognitív zavar Parkinson-kórban			Major neurokognitív zavar Parkinson-kórban		
		Határpont	Szenzitivitás	Specificitás	Határpont	Szenzitivitás	Specificitás
0–8 év	ACE	82,5	0,989	0,542	78,5	0,913	0,792
	MMSE	26,5	0,333	0,958	26,5	0,696	0,958
	MoCA	23,5	0,979	0,667	20,5	0,957	0,875
	MDRS	138,5	0,982	0,542	128,5	0,870	0,833
9–12 év	ACE	83,5	0,913	0,813	80,5	0,909	0,888
	MMSE	27,5	0,565	0,863	27,5	0,818	0,863
	MoCA	24,5	0,870	0,713	21,5	0,909	0,950
	MDRS	139,5	0,957	0,713	130,5	0,954	0,988
≥ 13 év	ACE	84,5	0,714	0,893	81,5	0,833	0,961
	MMSE	28,5	0,714	0,738	27,5	0,753	0,864
	MoCA	24,5	0,952	0,903	21,5	0,833	0,971
	MDRS	139,5	0,905	0,738	131,5	0,843	0,990

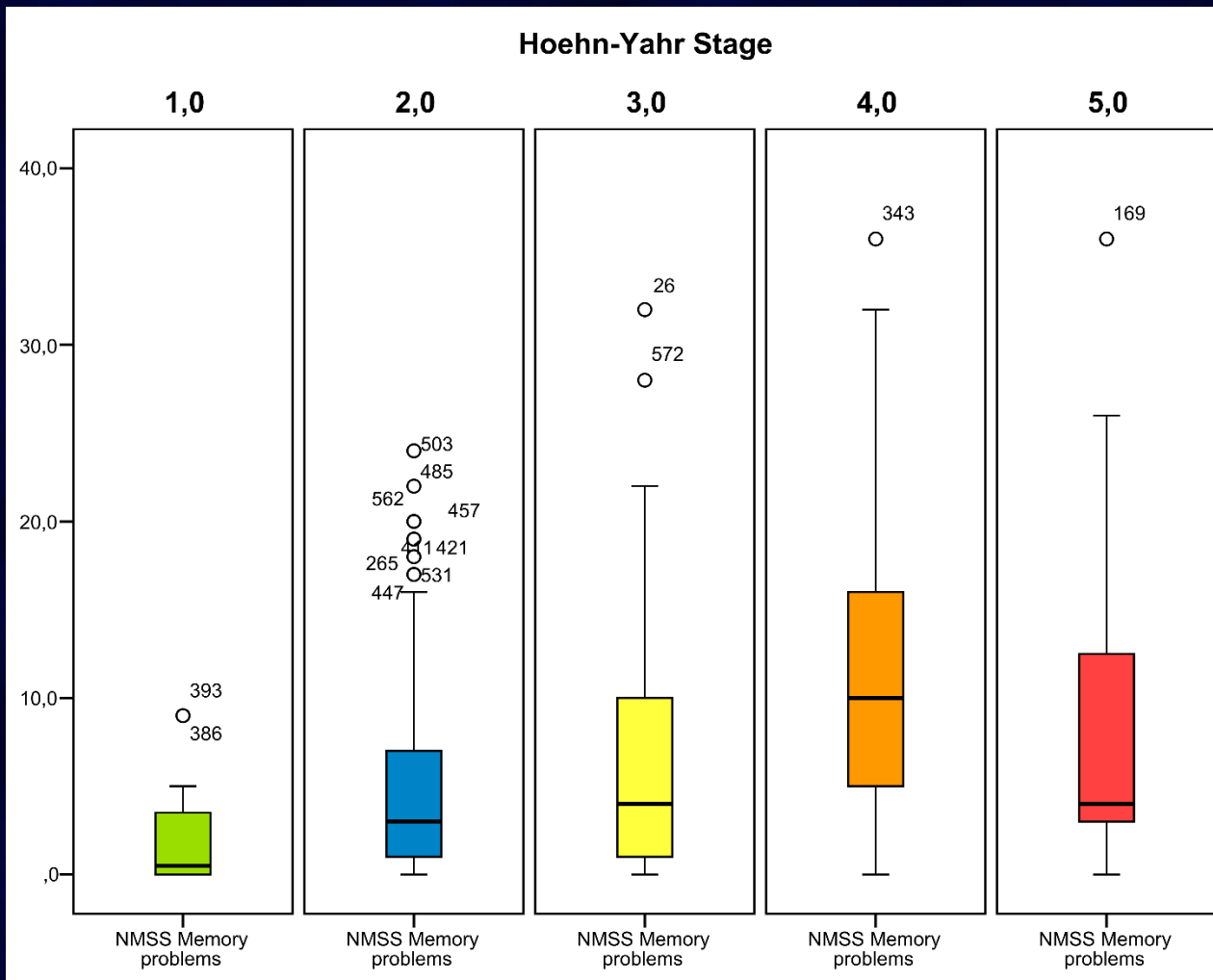
ACE = Addenbrooke Kognitív Vizsgálat; MDRS = Mattis Demencia Pontozó Skála; MMSE = Mini-Mentál Státus Vizsgálat; MoCA = Montreal Kognitív Felmérés.



Neurokognitív zavar

Nem-Motoros Tünetek Skála (NMSS) alapján

- HYS csoportra lebontva

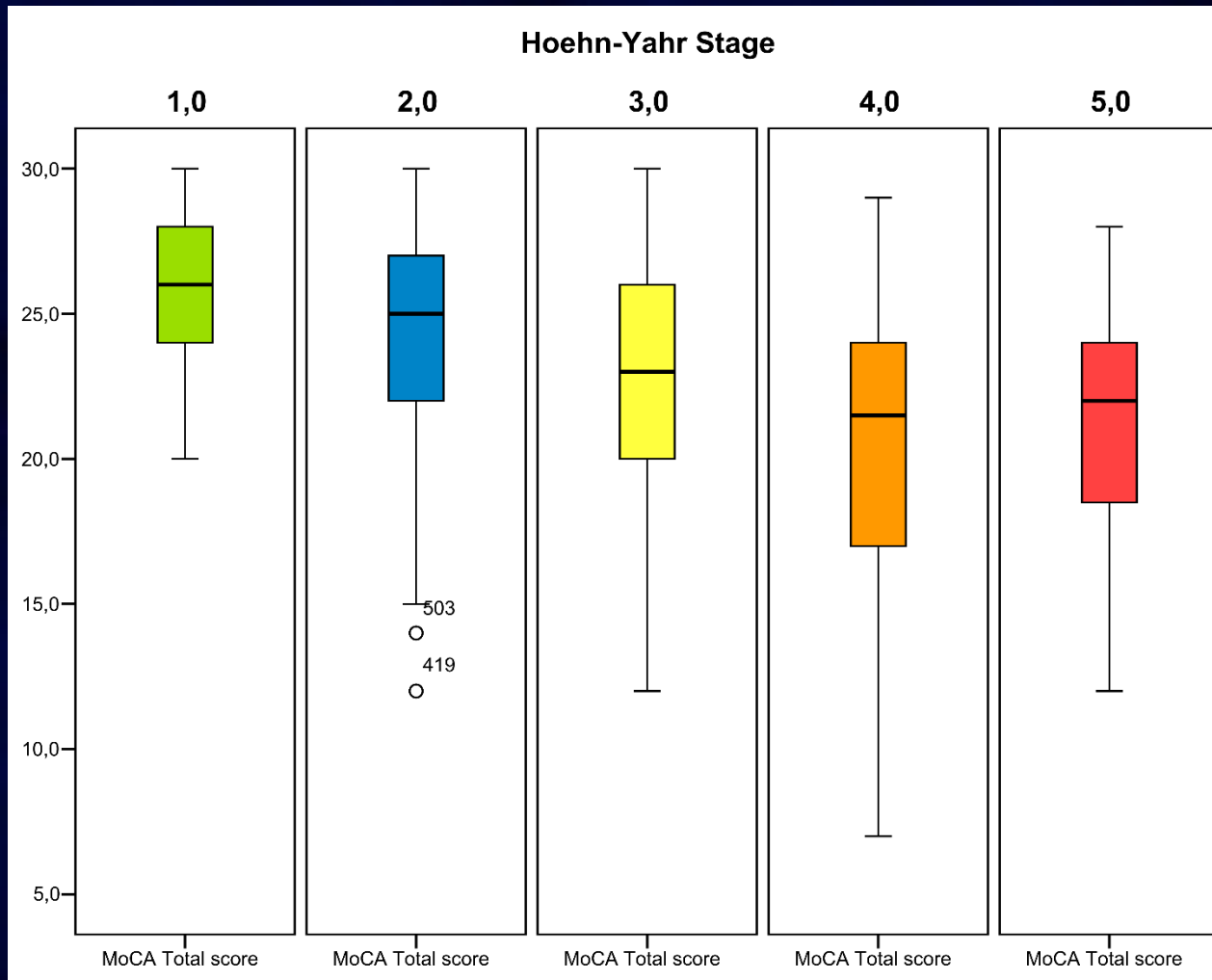




Neurokognitív zavar

Montreal Kognitív Felmérés (MoCA) alapján

- HYS csoportra lebontva

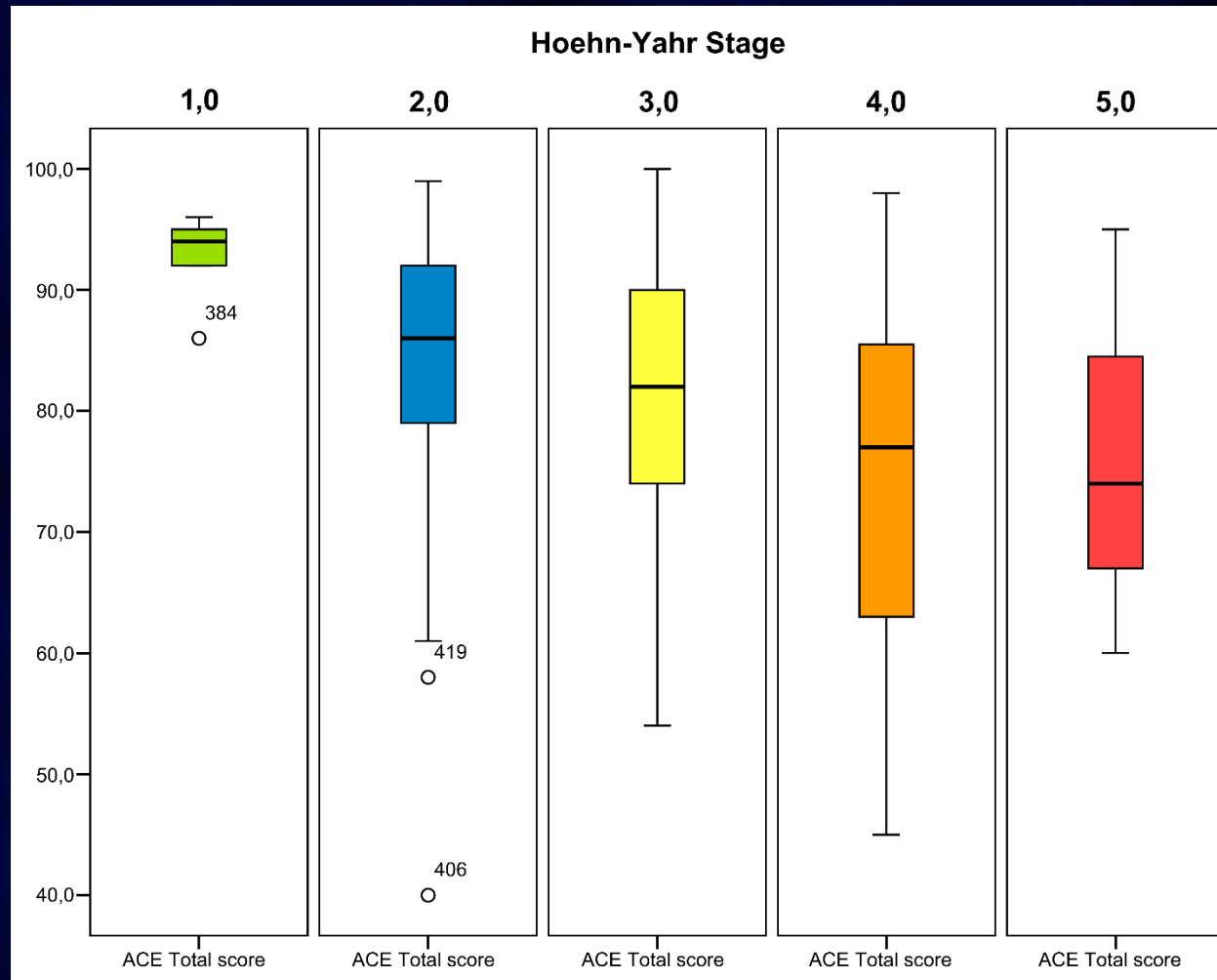




Neurokognitív zavar

Addenbrooke Kognitív Felmérés (ACE) alapján

- HYS csoportra lebontva



Kognitív zavar, demencia

- Etiológia: PDD, AD, DLBD, FTD

Kezelés

- Rivastigmin hatásos
- Donepezil, memantine kérdéses
- Antikolinerg gyógyszerek elhagyása: biperiden, TCA, clozapine, quetiapine

MONTREAL KOGNITÍV FELMÉRÉS (MOCA) 7.2

7.2 verzió. Alternatív verzió

NÉV :

Iskolázottság:

Születési idő :

Nem:

Dátum :

TÉRI-VIZUÁLIS / VÉGREHAJTÓ		Tégl- másolás	Rajzoldon egy ÓRÁT (Négy óra öt perc) (3 pont)					PONTSZÁM				
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/5				
MEGNEVEZÉS							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/3
MEMÓRIA		Olvassa fel a szöveget, melyet a vizsgált személy ismétljen meg. Kétszer végeztesse el, még akkor is, ha az első is sikeres volt. Öt perc múlva idéztesse fel a szöveget.					BANÁN	KAMION	HEGEDŰ	ASZTAL	ZÖLD	Nincs pont
		1. próba					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		2. próba					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
FIGYELEM		Olvassa fel a számlistát (1 szám/ sec.). A vizsgált személy az elhangzás sorrendjében ismételve el [] 3 2 9 6 5 A vizsgált személy fordított sorrendben ismételve meg [] 8 5 2					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/2
MEMÓRIA		Olvassd fel a betűlistát. A vizsgált személy koppantson a kezével minden A betűnél. Nem adható pont ≥ 2 hiba esetén. [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAAAB					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/1
MEMÓRIA		Számoljon folyamatosan hetesével 90-ből visszafele! [] 83 [] 76 [] 69 [] 62 [] 55 4 vagy 5 helyes kivonás: 3 pont 2 vagy 3 helyes: 2 pont, 1 helyes: 1 pont, 0 helyes: 0 pont					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/3
NYELV		Ismétlje meg : Egy madár a csukott ablaknak repülhet, ha sötét van és szeles az idő. [] Egy héttel ezelőtt a gondos nagymama élelmiszert küldött. []					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/2
NYELV		Fluencia / A lehető legtöbb S betűvel kezdődő szót nevezzen meg egy perc alatt! [] (Ha N ≥ 11 szó)					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/1
ABSZTRAKCIÓ		Hasonlóság megnevezése pl. sárgarépa - burgonya = zöldség [] gyémánt - rubint [] ágýú - puska []					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/2
KÉSŐI FELIDÉZÉS		SEGÍTSÉG nélkül kell felidézni! BANÁN [] KAMION [] HEGEDŰ [] ASZTAL [] ZÖLD []					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/5
Választható		Kategória segítség Többesrős választás					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ORIENTÁCIÓ		[] Dátum [] Év [] Hónap [] A hét napja [] Hely [] Város					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/6
© Z.Nasreddine MD Version 7.2		www.mocatest.org		Normál ≥ 26/30		ÖSSZESEN		___/30		Adjunk hozzá 1 pontot ha ≤ 12 év iskolázottság		



Zavartság, hallucinációk

- Demenciához társul vagy gyógyszer-indukált lehet
- Gyógyszer elhagyási sorrend:
 - Antikolinerg > MAO-B > Amantadin > DA > COMTI > L-DOPA
- Ha enyhe
 - Antikolinerg, MAO-B, amantadin elhagyható, ezek elhagyása nem okoz akinetikus krízist
 - Ha nem használ – Neurológiára (nem Pszichiátriára) küldjék
 - Lehet, hogy DA módosítás segít
 - Ha nem, akkor clozapin, quetiapine
- Ha súlyos: Intézeti kezelés



Zavartság, hallucinációk

- **Quetiapin: 25 – 100 mg** quetiapin éjszakára, minden 2. - 3. nap a dózis 25 mg-os növelése, ha szükséges, a dózis max. 300 mg/d értékig emelése, EKG ellenőrzés mellett.
- **Klozapin:** Kezdetben 6,25 – 12,5 mg éjszaka, ha szükséges, a dózis emelése 100 (125) mg/d-ig; a dózis 2/3-a éjszaka, 1/3-a a nap folyamán elosztva.
- Minden nagy potenciálú klasszikus neuroleptikus szer kontraindikált, mivel ezek már alacsony dózisban is jelentősen súlyosbíthatják az akinetikus-rigid panaszokat.
- **Olanzapine, risperidone is rontja PD, „Unacceptable risk”**
- Cave: A klozapin és a quetiapin hatására figyelemzavar léphet fel! Ezt demens betegek esetében az antikolinerg mellékhatások idézhetik elő.

Impulzuskontrol zavar

- Hyperszexualitás, dopamin-dysregulatio, punding, játékszenvedély, vásárlási kényszer
- Mindenkit fel kell világosítani
- Fiatal férfiak veszélyeztetettek

- DA dóziscsökkenés, elhagyás (DA-elvonási tünetek)
- Amantadin?
- Clozapine, quetiapine
- DBS

Orthostaticus hypotensio

- Etiológia: PD, MSA okozta autonom neuropathia

Kezelés

- Kompressziós harisnya viselete
- Elegendő folyadékbevitel
- Sóban gazdag étrend (ha nincsen arteriális hipertónia)
- Éjszaka megemelt felsőtesttel alvás
- Midodrin (2-3 x 2,5 mg, max. 30 mg/d)
- Fludrokortizon (0,05 - 0,3 mg)

Constipatio

De novo PD betegek 25-30%,
előrehaladott PD akár 60-90%

- Antikolinerg gyógyszer elhagyása
- Bő folyadék
- Rostban gazdag étrend
- Testmozgás
- Makrogol

Nyálfolyás

előrehaladott PD akár 50-60%

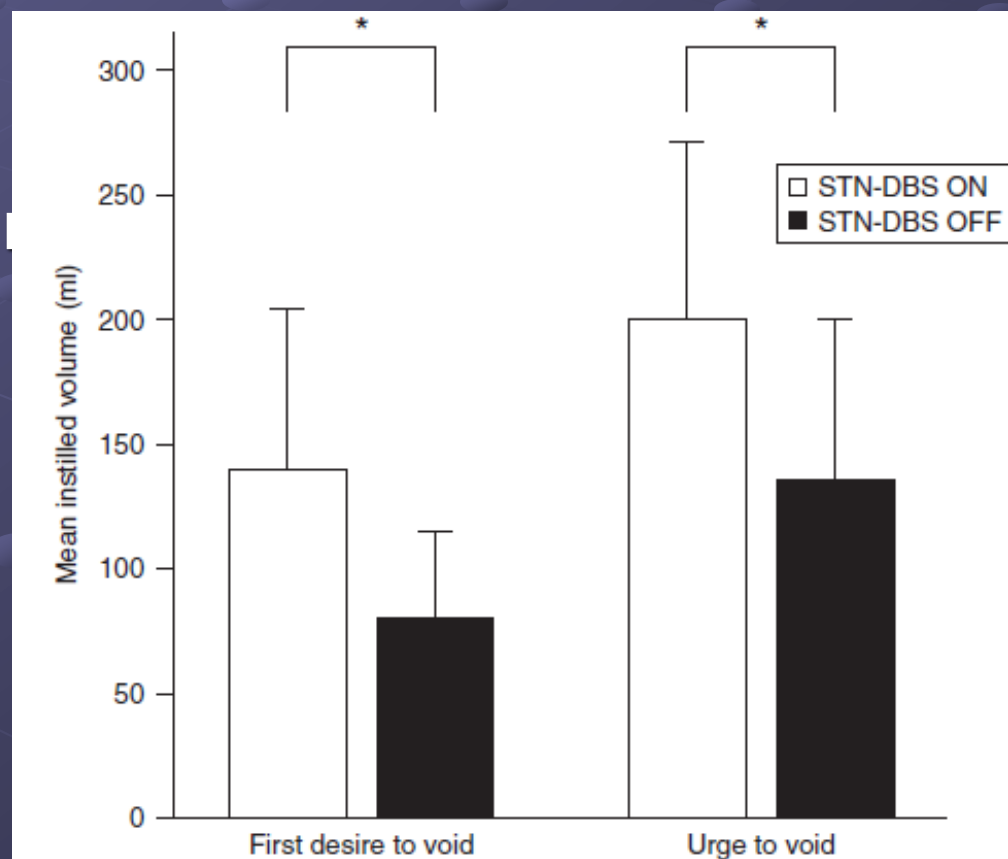
- Kezdetben éjszakai, majd nappal is
- Dopaminerg gyógyszerek optimalizálása
- Antikolinerg
- Botulinum toxin

Vizelési zavar

- Parkinsonos betegek akár 60%-nál is jelentkezhethet vizelési zavar
- Típusosan urgancia, gyakori vizelési inger és inkontinencia

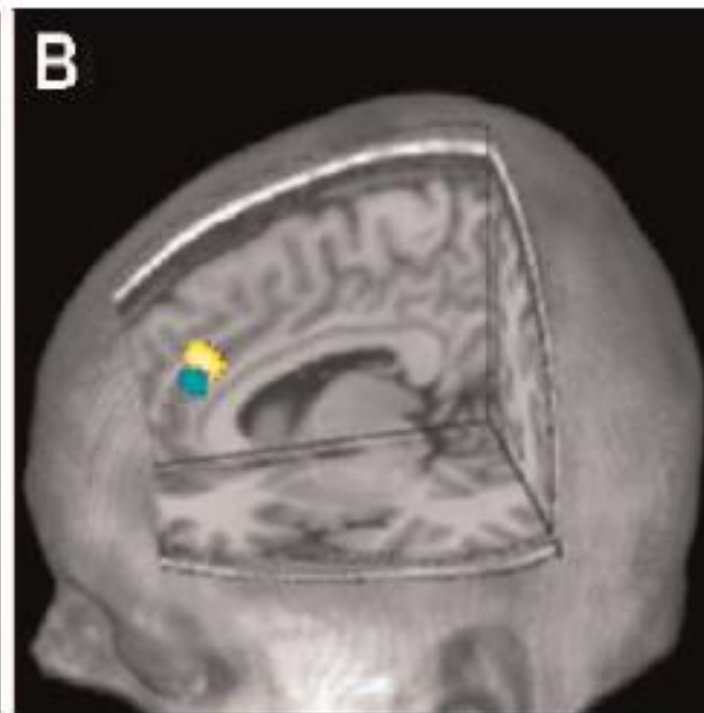
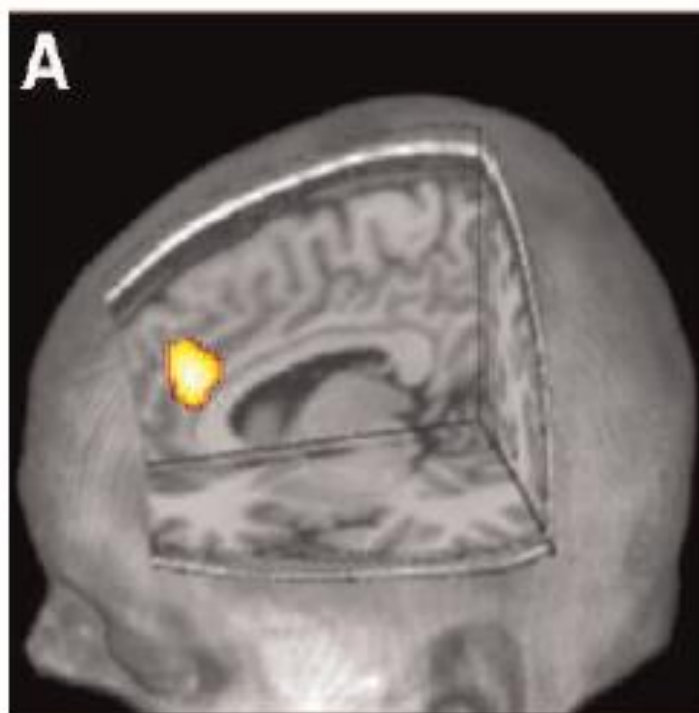
Kezelés:

- Trospium-klorid 2-3 x 10-20
- Darifenacin 1-2 x 7,5 mg
- Solifenacin 1 – 2 x 5 mg
- DBS

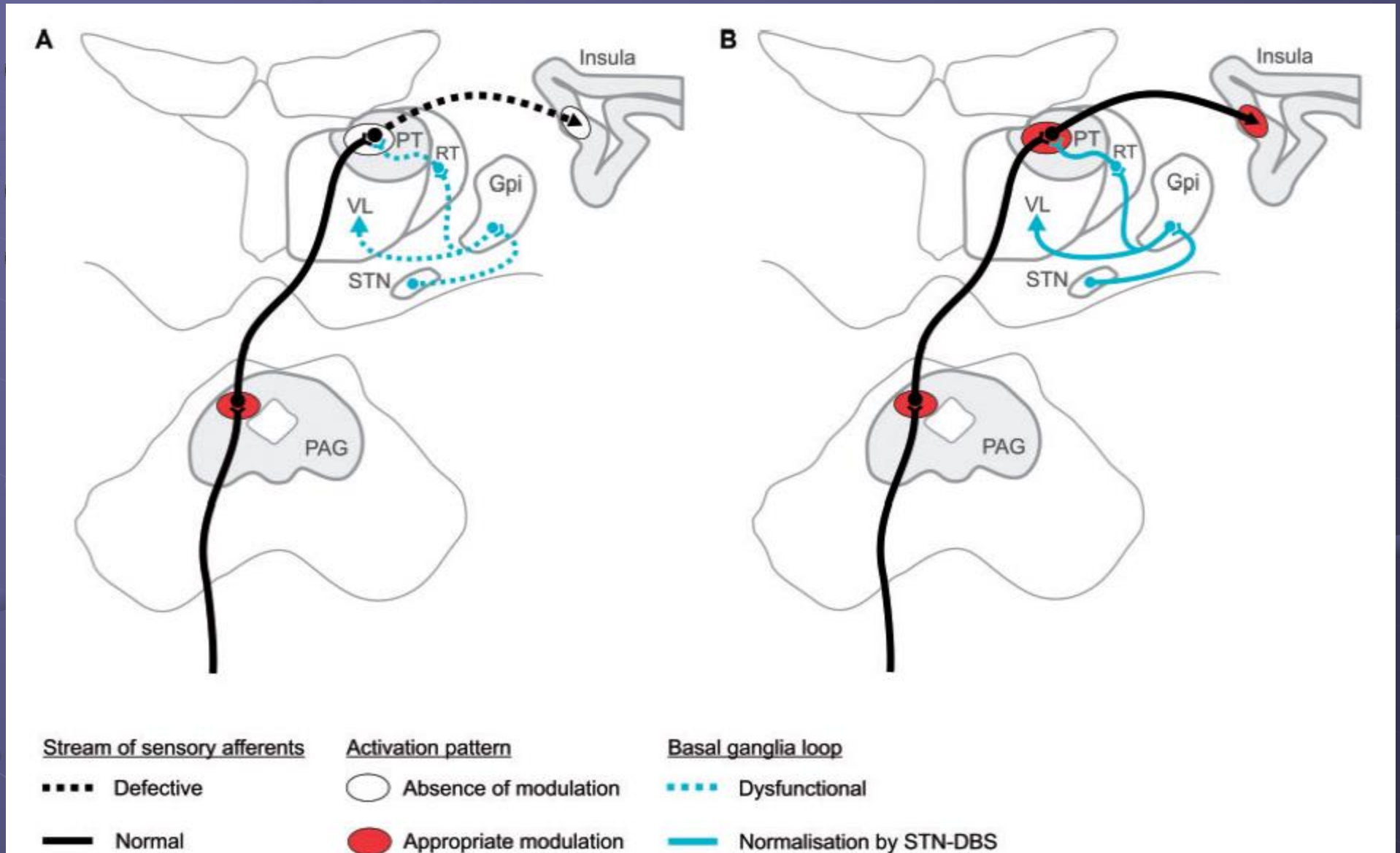


Vizelési zavar

- STN DBS modulálja az ACC és az előagyi területek működését
- Ugyanaz a hólyagtelődés kisebb mértékű érzetet vált ki
- A gyakori vizelési inger, illetve sürgető vizelési inger jelentősen javítható



Vizelési zavar



Szexuális élet kérdései

- Parkinson-kór befolyásolja a szexuális életet
 - Férfiaknál: erektilis dysfunctio, korai magömlés, megváltozott vágy
 - Nőknél: csökkent vágy, öröm megélés zavar
- Gyakran párosul hangulatzavarra, önértékelési problémával
- Antidepresszánsok a tüneteket ronthatják
- Sildenafil 50 mg egy órával a nemi élet előtt
- Tadalafil 10 mg félórával - 12 órával a nemi élet előtt
- Vardenafil 10 mg félórával - 1 órával a nemi élet előtt
- Egyes esetben papaverin intracavernosus injekciója
- „Kedvet”: DA (pramipexole, ropinirole nagy dózis)

**Köszönjük megtisztelő
figyelmüket!**



Parkinson-kór kezelése

Termelés növelése

Prodrug -- LEVODOPA

Dopaminerg sejtek pusztulnak
Dopamin szint csökken

Dopamin lebomlás gátlása

COMT inhibitors
MAO inhibitors

Dopamin hatását utánozzuk

DOPAMINE AGONISTS

Műtéti

DBS (stem cell implantation)

Elektromágneses

rTMS

Egyéb hatásmechanizmus

NMDA receptor antagonists
Adenosine R antagonists

Antitremor medication

ANTICHOLINERGICS



MAO-B gátlók

MAO-B gátló.

- Selegilin: Jumex, Rasagilin: Azilect
- Kis fokú mozgásteljesítménybeli változás
- De novo: Ha enyhe tünetek, életvitelt nem zavarja
- Gyakran “rajtmarad”
- Gyakran okoz zavartságok (metamfetin!)



Antikolinerg gyógyszerek

- Lehető legkevesebbet!
- Akineton, Kemadrin, Tremaril
- Idősekben extrém sok mellékhatása van
 - Kognitív problémák
 - Hallucináció, zavartság
 - Kettőslátás, vizelet elakadás, székrekedés
- Csak tremor domináns esetben, tremor csökkentés



Amantadin

Amantadin.

- PK-Merz, Viregyt-K
- Dyskinesia csökkentése
- Akinetikus krízisben parenterálisan
- De novo - kis hatású mozgásteljesítménynövelés
- Zavartság, agitáció!

Dopaminagonisták

Pramipexol

- Tremor
- Antidepresszív
- Gyorsabb feltitrálás
- Mirapexin: gyors és retard

Ropinirol

- Nagyobb dózisek adhatók
- Kevésbé okoz ICD-t, gyakoribb GI mh.
- Requip és Requip modutab



Dopaminagonisták

Rotigotin

- 24 órás hatás
- Tapasz: egyenletes felszívódás
- Lokális bőrjelenségek



Levodopa

Levodopa

- “Legerősebb” gyógyszer
- Rövid távú mellékhatás: hypotensio, szédülés, hányinger, gyomorfájdalom
- Hosszú távú mellékhatások:
 - Wearing off: hatástartam rövidülés
 - Fluktuáció: ON és OFF állapot váltakozása
 - OFF-dose dystonia
 - Peak of dose dyskinesia
 - Bifázisos dyskinesia
 - Delayed on vagy no on

Levodopa

Kiszerezések

- Madopar (200 L-dopa/50 benserazid):
kp. gyors felszívódás, 3-4 órás hatás
- Madopar HBS kapszula (100/25):
igen lassú, részleges felszívódás
- Vízdékhány Madopar dispersible:
10-30 percen belül hat
max fél órán keresztül (100/25)
- Sinemet CR (200 L-dopa/50 carbidopa)



COMT-gátlók

- Megnöveli a levodopa féléletidejét
- Késői levodopa mellékhatások megjelenésekor indikált
- GI mellékhatások, vizeletet elszínezi
- Nem felezhető, nem összeadható
- Comtan: 200 mg, csak levodopa mellé



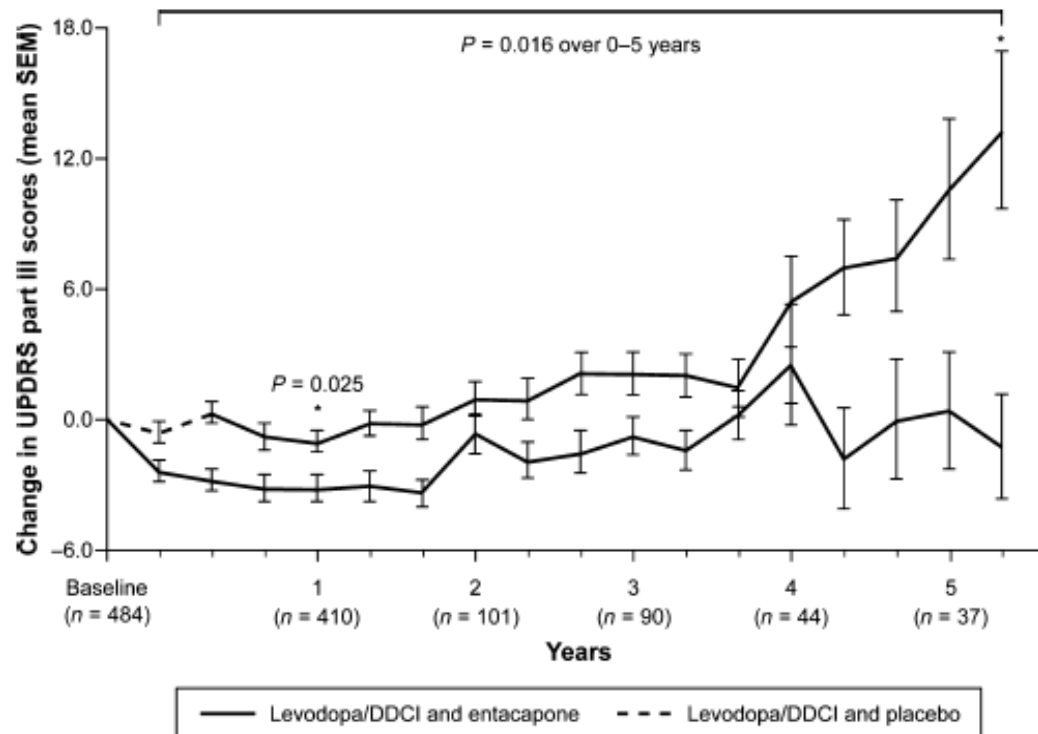
- 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 mg levodopa+carbidopa+entacapone



WO tünetek fennállása esetén a korai LCE terápia bevezetése behozhatatlan klinikai előnyt eredményez

Early versus delayed initiation of entacapone in levodopa-treated patients with Parkinson's disease: a long-term, retrospective analysis

H. Nissinen^a, M. Kuoppamäki^{b,c}, M. Leinonen^d and A. H. Schapira^e



Vizsgálati leírás:

A vizsgálat 3 III. fázisú kettős vak, placebo kontrollált és azok hosszú távú nyílt, kiterjesztett vizsgálatának retrospektív elemzésével készült



STRIDE-PD

Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease

Prospektív, 134 hetes, duplavak vizsgálat, 747 beteg, a diszkinézia kialakulása volt a végpont

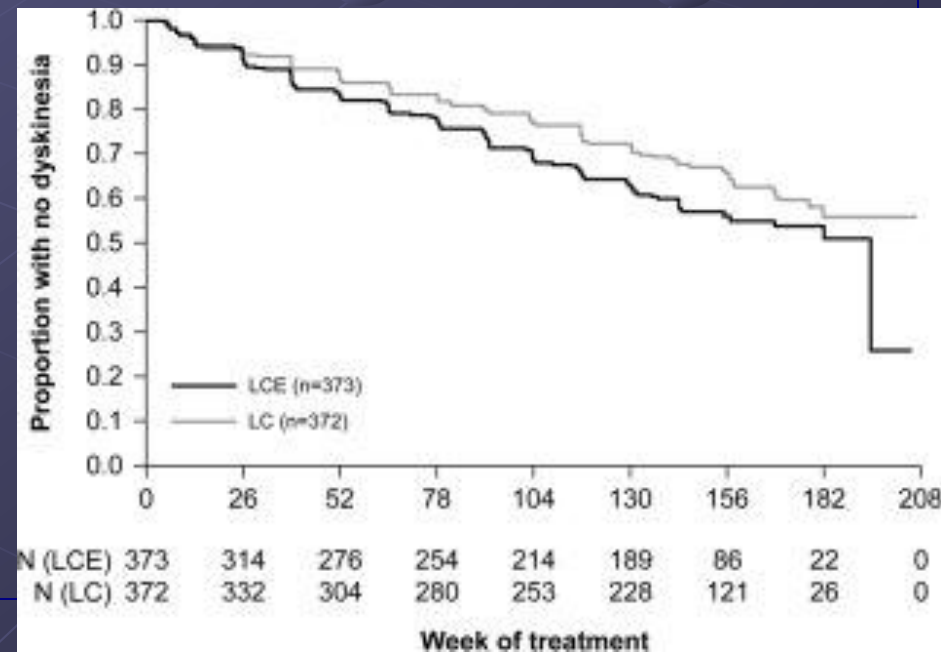
3,5 óránként 4x50 → 4x100 → 4x150 mg (+50 v. 100 mg LC szsz)

Kaplan-Mayer görbe

LCE kezelés megnöveli a diszkinézia

Kialakulását HR: 1,29, p=0,04

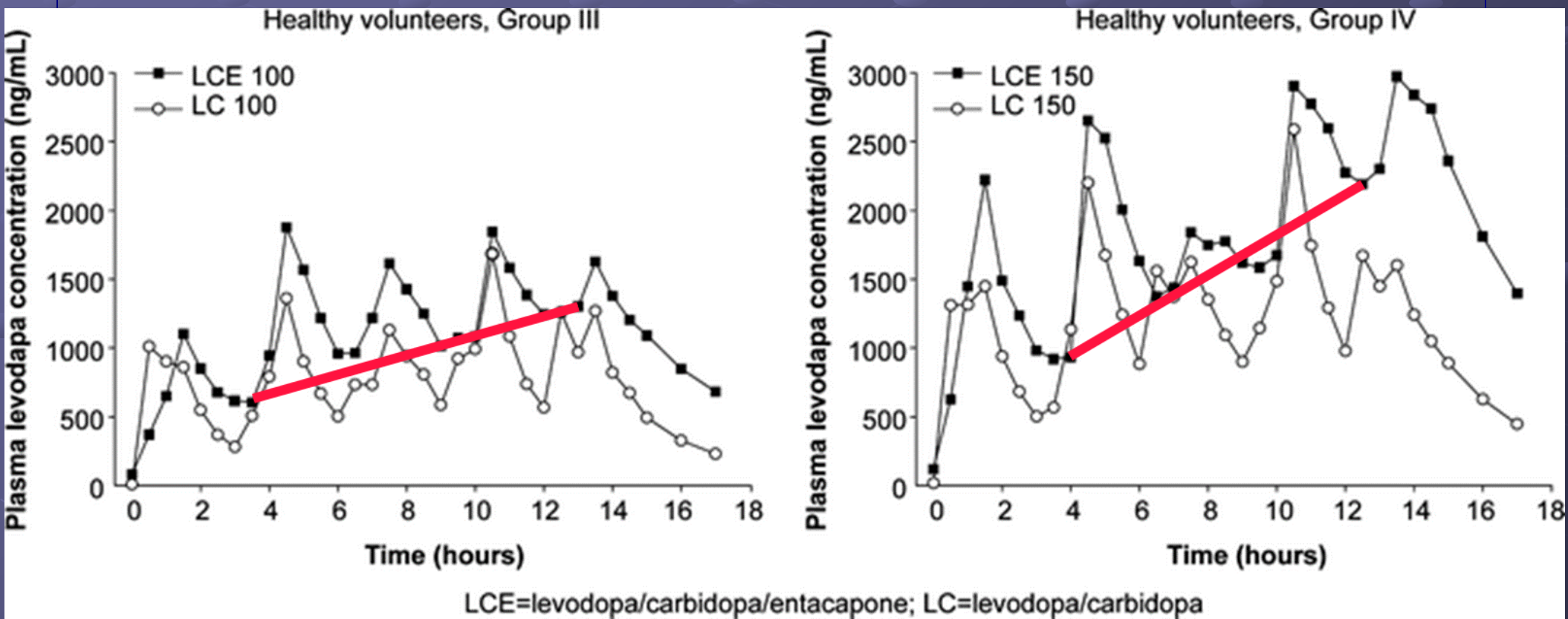
Stocchi et al. Annals Neurol 2010;18-27





Hányszor adjuk?

LCE és LC vizsgálata 5x100 mg és 5x150 mg
3 órás alkalmazás (5x1 tablettá)





Hogyan dozírozzuk

levodopa/carbidopa/entecapone
hatékonyságának megítélése

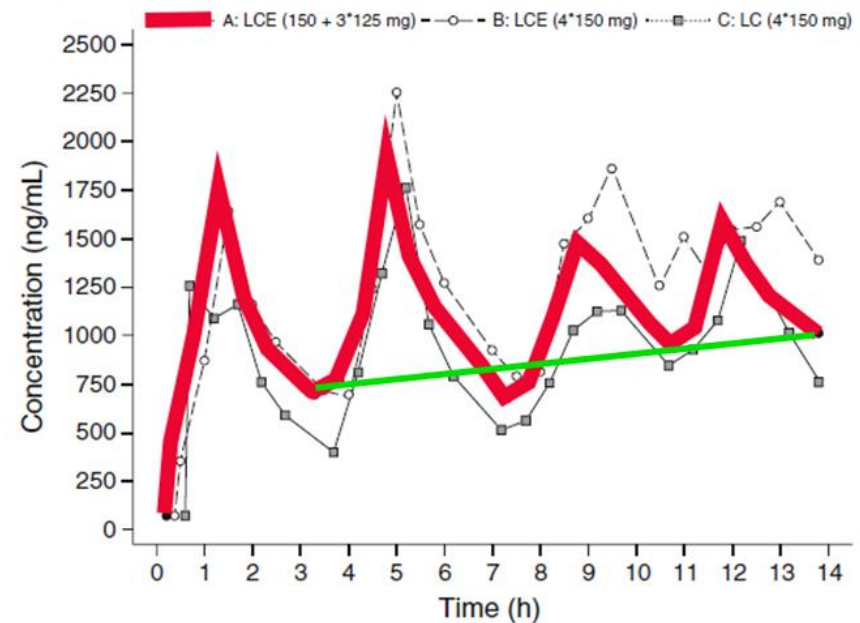
Nyílt, randomizált, cross-over
elrendezés

4x150 mg vs. 150-125-125-125
mg és

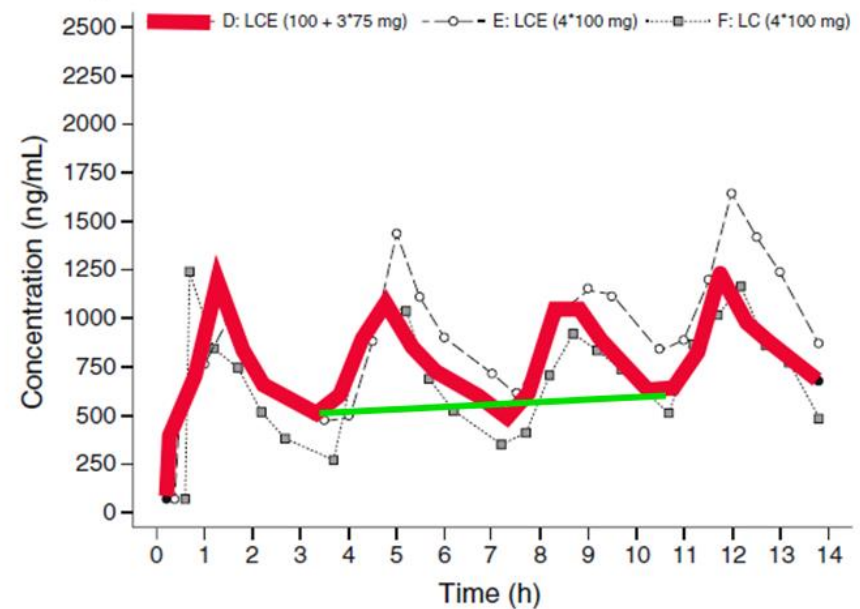
4x100 mg vs. 100-75-75-75 mg

Ingman et al. Eur J Clin Pharmacol
(2012) 68:281–289

Group 1



Group 2





Mi a maximális dózis?

Entacapone: 2000 mg (azaz 10 tableta LCE!!!)

Carbidopa: 200 mg

Azaz 5x200/50/200 mg LCE már nem biztonságos?

Újabb RCT alapján 450 mg még biztonságos és jól tolerálható!

Movement Disorders

Research Article

Are high doses of carbidopa a concern? A randomized, clinical trial in Parkinson's disease^{T+S}

Lissa S. Brod MD^{1,2}, Jason L. Aldred MD^{1,2} and John G. Nutt MD^{1,2,*}

Version of Record online: 16 APR 2012

DOI: 10.1002/mds.24998

Copyright © 2012 Movement Disorder Society

Issue



Movement Disorders
Volume 27, Issue 6, pages
750–753, May 2012



Éjszakai tüneti kontroll

levodopa/carbidopa/entecapone hatékonyságának megítélése

Nyílt, randomizált, cross-over elrendezés

Egészséges önkénteseken végzett farmakokinetikai vizsgálat

200 mg LC vs 200 mg LCE

Éjszakai farmakokinetika LCE esetében jobb

Kouppomaki et al. Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Volume 48 - November (756 - 760)



Entacapone és cardiovascularis események

Korábban felmerült, hogy az entecapone megnövelheti az cardiovascularis események számát, illetve a CV eseményekkel kapcsolatos mortalitást

26043 PK beteg analízise alapján

Entecapone használat nem növelte meg a cardiovascularis vagy cerebrovascularis események esélyét, illetve mortalitását

Event	Event Counts		Rate per 100 Person-Years		Adjusted HR (95% CI)
	Entecapone	DA/MAOBI	Entecapone	DA/MAOBI	
Acute myocardial infarction	31	75	1.21	1.39	0.86 (0.57–1.30)
Stroke	26	63	1.01	1.17	0.85 (0.54–1.35)
Death	55	146	2.14	2.71	0.79 (0.58–1.07)

DA, dopamine agonist; MAOBI, monoamine oxidase type-B inhibitor; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

Graham et al. Mov Disord. 2013 Apr;28(4):490-7.



Entecapone és prostata cc

Korábban felmerült, hogy az entecapone megnövelheti az urigenitális rendszerbeli daganatok számát

13598 férfi PK beteg analízise alapján

HR: 1,05 ($p > 0,05$)

Entecapone használat nem növelte meg prostata carcinoma előfordulási esélyét, illetve mortalitását

Korhonen et al. Mov Disord. 2015 Apr 15;30(5):724-8



COMTI és polineuropátia

Korábban felmerült, hogy a levodopa megnöveli a polyneuropathia esélyét

Levodopa csoport 19,4%

Levodopa + COMTI: 5,7%

COMTI (entacapone és tolcapone) a homocisztein szintet csökkenti és megnöveli a B12 és folsav szintet

COMTI használata csökkentheti a polineuropátia kialakulási esélyét levodopa kezelés során Parkinson-kórban

Cossu et al. Parkinsonism & Related Disorders June 2016, Volume 27, Pages 81–84



Entacapone antioxidáns

MEDICAL
SCIENCE
MONITOR

MOLECULAR BIOLOGY

e-ISSN 1643-3750

© Med Sci Monit, 2016; 22: 687-696

DOI: 10.12659/MSM.896462

Received: 2015.10.28
Accepted: 2015.11.03
Published: 2016.03.01

Entacapone is an Antioxidant More Potent than Vitamin C and Vitamin E for Scavenging of Hypochlorous Acid and Peroxynitrite, and the Inhibition of Oxidative Stress-Induced Cell Death

Authors' Contribution:
Study Design A
Data Collection B
Statistical Analysis C
Data Interpretation D
Manuscript Preparation E
Literature Search F
Funds Collection G

ABCDEF 1,2 **Aaron Y. Chen**
ABCDE 1 **Jian-Ming Lü**
CDG 1 **Qizhi Yao**
ACDEFG 1 **Changyi Chen**

1 Division of Surgical Research, Michael E. DeBakey Department of Surgery, Baylor College of Medicine, Houston, TX, U.S.A.

2 Department of Biology, Emory University, Atlanta, GA, U.S.A.