

VZTAH MOTORICKÝCH A NON-MOTORICKÝCH SYMPTOMŮ PARKINSONOVY NEMOCI K DOPAMINERGNÍ TERAPII: ČÁST DRUHÁ

doc. MUDr. Jan Roth, CSc., MUDr. Petra Havránková

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

PN se projevuje jednak motorickými, ale též non – motorickými příznaky. Motorické příznaky, mezi které se řadí tzv. kardinální tetráda, dyskineze a fluktuace zpravidla dobře odpovídají na dopaminergní léčbu či její modifikaci. Příznaky non – motorické, tj. vegetativní poruchy, poruchy spánku, psychické symptomy, senzitivní a sensorické projevy aj. již na dopaminergní stimulaci zpravidla dobře neodpovídají. Přitom je mimořádně důležité si těchto příznaků všimnout a snažit se o jejich terapeutické ovlivnění, neboť v pokročilých stádiích nemoci mohou právě tyto příznaky pacientovi zhoršovat kvalitu života nebo jej i invalidizovat. Tento článek se snaží o dělení symptomů PN nejen z hlediska motorického či non – motorického podkladu, ale i z hlediska jejich odpovídacivosti na dopaminergní stimulaci.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, non-motorické symptomy, dopamin, deprese, demence, halucinace, porucha kontroly impulsů, dopamin-dysregulační syndrom.

Neurol. prax, 2008; 2: 100–103

Seznam zkratk

DA – dopamin

DAergní – dopaminergní

EDS – excessive daytime sleepiness (zvýšená denní spavost)

L-Dopa – levodopa

PLMS – periodic limb movements syndrome (syndrom periodických pohybů končetinami ve spánku)

PN – Parkinsonova nemoc

RBD – rapid-eye-movement sleep behaviour disorder (abnormální chování v REM spánku)

REM – rapid eye movement (rychlé pohyby očí)

RLS – restless legs syndrome (syndrom neklidných končetin)

V první části tohoto článku jsme se pokusili definovat jednak motorické (nativní tetráda, fluktuace, dyskineze), ale i některé non-motorické symptomy PN (senzitivní, sensorické poruchy a poruchy vázané na rytmus bdění/spánek) a jejich vztah k DAergní terapii. V této části budeme pokračovat v bližším popisu zbývajících non-motorických symptomů.

Vegetativní poruchy

Mezi non-motorické příznaky časných i pozdních stádií PN patří i řada vegetativních poruch. Jsou to jednak poruchy gastrointestinálního traktu, mezi které patří především chronická **obstipace**. Je to pro mnohé pacienty nesmírně obtěžující a závažný problém, vzácně obstipace může ohrozit i život pacienta rozvojem ileózního stavu. Zvyšuje také riziko vzniku nádorů tlustého střeva.

Etiologie rozvoje zácpy u neléčených pacientů s PN není zcela jasná, ale patrně se jedná o kombinaci postižení vegetativního systému spolu s hypokiné

ze svalů trávicího traktu včetně sfinkterů. DAergní a především anticholinergní terapie PN chronickou zácpou spíše zhoršuje.

V pozdních stádiích PN se objevuje **dysfagie**, která se však pohybuje spíše na pomezí mezi vegetativními a motorickými příznaky, podobně jako obstipace. Nejspíše se jedná o kombinaci postižení vegetativních nervů a hypokinéze svalů účastnících se polykacího aktu a DAergní terapie nemá obvyklé efekt.

Velmi závažným problémem dysfunkce vegetativního systému je nesporně **ortostatická hypotenze**, která se opět může vyskytnout spontánně u dosud neléčených pacientů. Častěji však vzniká jako důsledek DAergní léčby, a to především u pacientů, dosud léčených pro arteriální hypertenzi (1). Její včasná diagnostika je důležitá především pro vysoké riziko pádů pacienta se všemi důsledky a dále pro obtíže pacienta při vertikalizaci (závratě, pocity slabosti apod.). S progresí základního onemocnění se zpravidla zhoršuje i ortostatická hypotenze a je nutné ji brát v úvahu v diferenciální diagnostice pádů v pozdním stadiu PN.

Velmi nepříjemnou komplikací je zvýšené **potení** u PN (může se objevovat v rámci střídání off stavů s dyskinezemi) a dále seborhoie, zvýšená produkce kožního mazu. Ovlivnění obou jednotek je velmi problematické a DAergní terapie nemá zásadnější efekt.

Již od časných stádiích se objevují u pacientů s PN i **urologické obtíže**, nejprve charakteru hyperaktivity detruzoru močového měchýře, které vede k výrazné polakisurii, nykturii a urgentní mikci. V pozdních stádiích se může objevit i vegetativně navozená inkontinence. DAergní terapie není obvykle účinná, její modifikace může pomoci, jen pokud se

nykturie objevuje v rámci non-motorických projevů wearing off.

Nesmíme ale zapomínat i na **sexuální poruchy** v rámci PN. V časných stádiích se jedná zejména o poruchu erekce u mužů a snížení frekvence orgasmů u žen (1). Agonisté DA mohou mít příznivý efekt na erektilní dysfunkci a mohou i provokovat hypersexualitu (9).

Poruchy vegetativního nervového systému jsou nedílnou součástí symptomatiky mnohotné systémové atrofie, neurodegenerativního onemocnění, kde se porucha autonomních funkcí také vyskytuje v kombinaci s parkinsonským syndromem. Zde však autonomní porucha nastupuje již v počátečních stádiích nemoci a má své specifické projevy.

Psychiatrické projevy

Deprese

Deprese je nejčastější psychopatologickou poruchou přítomnou u PN. Vyskytuje se minimálně u jedné třetiny všech nemocných a její prevalence je vyšší než u mnoha jiných chronických onemocnění (16). Progrese výskytu deprese není vázána na pokročilá stadia PN, naopak deprese může být i jedním z prvních příznaků PN.

K podezření na depresi u rozvinutého klinického obrazu PN by měly vést nejen typické projevy jako smutek, ztráta zájmu, snížení energie či nechuť k činnosti, ale i zvýrazněné somatické stesky nemocného a subjektivně neuspokojivé účinky antiparkinsonské medikace při dobrém objektivním efektu. Depresivní symptomatika a především anxiety se můžou u pacienta s PN a fluktuacemi hybnosti objevovat pouze intermitentně – pouze ve stavech zhoršené hybnosti.

Některé projevy deprese (flekční „skleslé“ držení trupu, hypomimie, zpomalené reakční časy atd.)

se prekrývajú se základnými symptomy PN a môže teda byť problémom zachytiť nástup vlastnej depresie. U depresie spojené s PN je popisované viac anxiety, iritability, suicidálnych úvah a smutku než u „klasické natívnej“ depresie. Také je prítomno menej pocitů viny, bludů, halucináci, sebevražedného konání, menší je i incidence bipolárných poruch.

Deprese u PN býva spojená s vyšším výskytom kognitívnych deficitů a demencie. Táto koincidencia zrejme súvisí s multitransmitterovou dysbaláciou (serotonín, noradrenalín, dopamín, acetylcholín), predovšetkým v oblasti orbitofrontálneho kortexu a mesolimbického systému.

Effekt DAergnej terapie na depresi není jednoznačný, občas jsou pozorovány příznivé efekty L-DOPA či agonistů dopaminu. Především studie s pramipexolem potvrzují jeho antidepresivní účinek (4, 15).

Úzkost

Úzkost je častým problémom pacientů s PN. Projevuje se obvykle permanentním úzkostným laděním. Anxieta sice často doprovází depresi, ale může se vyskytnout i izolovaně (18). Epizodická úzkost se objevuje u některých nemocných s fluktuacemi hybnosti, ve stavech horšíc se hybnosti např. před nástupem efektu další dávky DAergnej terapie. Tehdy

může anxieta nabýt až rázu panické ataky. Podobný stav se u některých pacientů objevuje v druhé polovině noci, kdy se pacient budí akutní panikou. Tyto stavy zřejmě souvisí s přechodným nedostatkem dopaminu a dalších neuromediátorů v mozku nemocných a zde lze DAergní terapii, event. i antidepresivní účinné pomoci.

Apatie

Apatie u PN (redukce zájmu o zúčastnění se běžných denních aktivit, smysluplné činnosti, nedostatek iniciativy, především se započatím či udržením aktivity) se vyskytuje zhruba u třetiny nemocných s PN (17). Není pozorována souvislost její manifestace se stadiem nemoci. Je často vázána na depresi či kognitivní úbytek a má také vazbu na premorbidní osobnost. Apatie se však zcela jednoznačně vyskytuje jako samostatný projev, mimo depresi. Patofyziologický podklad apatie je zřejmě porucha frontostriálních okruhů. Apatie je velkým problémem spíše pro rodinu než pro nemocného samotného. V její léčbě nebyl pozorován efekt L-DOPA, některé práce popisují příznivý efekt pramipexolu (7, 12).

Demence

Demence se vyskytuje zhruba u třetiny nemocných s PN (5). Proč u některých osob s PN

demence vznikne a u jiných ne, není doposud jasné. Ve výskytu demence u PN hraje roli zvyšující se věk. PN s časným začátkem (do 40 let věku) je podstatně méně provázena demencí než PN pozdního začátku (po 60. roce věku). Výskyt demence se také zvyšuje s tíží motorického postižení, což zřejmě jen reflektuje další významný rizikový faktor – délku probíhající PN.

Klinický obraz demence u PN je odlišný od kortikální demence Alzheimerova typu (5). U PN s demencí nejsou obvykle přítomny kortikální rysy postižení ve smyslu apraxie-agnosie-afázie. Dominující postižení je postižení exekutivních funkcí a zrakově-prostorových funkcí. Velmi časté jsou i afektivní poruchy ve smyslu depresie, apatie či agitace.

Vznik a vývoj demence nesouvisí přímo s DAergními mechanizmy. Předpokládá se, že přidatné non-DAergní léze (degenerativní změny dalších struktur, jež jsou součástí vzestupných noradrenergických, serotonergických a cholinergických systémů – locus coeruleus, nuclei raphe, substantia innominata) se významně podílejí na obrazu rozvinuté PN a jsou hlavním činitelem demence. DAergní léčba nepřináší přesvědčivé zlepšení.

Kombinací kognitivního postižení a parkinsonského syndromu se vyznačuje i jiné neurodegenerativní onemocnění, tzv. nemoc s difúzními Lewyho

Mirapexin - úľava od príznakov SNN*1

Pokojné noci

Aktívne dni

■ zreteľný účinok už v prvom týždni terapie¹ ■ zlepšuje poruchy nálady pri SNN³

■ zlepšuje nočné aj denné symptómy SNN² ■ zlepšuje kvalitu života pacientov so SNN¹

Mirapexin
pramipexole
v liečbe syndrómu nepokojných nôh (SNN)

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU:

Názov lieku: MIRAPEXIN® 0,18 mg tablety, MIRAPEXIN® 0,7 mg tablety **Zloženie lieku:** MIRAPEXIN® 0,18 mg tablety obsahuje 0,18 mg bázy pramipexolu, MIRAPEXIN® 0,7 mg tablety obsahuje 0,7 mg bázy pramipexolu. **Lieková forma:** tableta **Farmakoterapeutická skupina:** Agonisty dopaminových receptorov. **Indikácie:** MIRAPEXIN je určený na liečbu znakov a symptómov idiopatickej Parkinsonovej choroby, samotný (bez levodopy) alebo v kombinácii s levodopou, t.j. počas priebehu choroby v neskorých štádiách, keď účinok levodopy slabne alebo sa stáva nepravidelný a objavujú sa výkyvy liečebného efektu (dosiahnutie hornej hranice dávky alebo striedanie stavov „on-off“). MIRAPEXIN je určený na symptomatickú liečbu stredne ťažkého až ťažkého idiopatického syndrómu nepokojných nôh v dávkach do 0,54 mg bázy. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Parkinsonova choroba: Tablety sa užívajú perorálne, zapíjajú sa vodou a môžu sa užívať s jedlom alebo bez neho. Denná dávka sa podáva rozdelená na tri rovnaké časti. Liečba sa začína úvodnou dávkou 0,264 mg bázy denne a potom sa dávka zvyšuje každých 5-7 dní, až po maximálnu dennú dávku 3,3 mg bázy. **Syndróm nepokojných nôh:** Odporúčaná začiatková dávka MIRAPEXINU je 0,088 mg bázy jedenkrát denne 2-3 hodiny pred spaním. Pre pacientov vyžadujúcich dodatočné uvoľnenie symptómov, môže byť dávka zvyšovaná každých 4-7 dní až po maximum 0,54 mg bázy na deň. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na pramipexol alebo na niektorú z pomocných látok. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pri predpisovaní tabliet MIRAPEXIN pacientom s Parkinsonovou chorobou a s poškodením obličiek sa odporúča znížená dávkovanie. Pacienti majú byť informovaní, že sa môžu objaviť halucinácie pri liečbe dopaminovými agonistami. Pacienti musia byť informovaní a má sa im odporučiť zvýšená opatnosť pri vedení vozidiel a obsluhu strojov počas liečby MIRAPEXINOM v súvislosti s možnými epizodami náhleho spánku. Po náhľom ukončení terapie boli hlásené príznaky naznačujúce neuroleptický malígny syndróm. U pacientov sa môžu vyskytnúť zmeny týkajúce sa správania (napr. patologické hráčstvo, zvýšené libido, nekontrolované prejedanie sa). Musí sa zväziť redukcia dávky/postupné vysadenie lieku. **Interakcie:** Súčasné užívanie cimetidínu alebo amantadínu môže mať za následok zníženie klírensů jedného alebo oboch liekov. Pri kombinácii s levodopou, sa odporúča pri zvyšovaní dávky MIRAPEXINU zníženie dávky levodopy. Potrebná opatnosť u pacientov užívajúcich iné sedatívne lieky alebo alkohol v kombinácii s pramipexolom. Treba sa vyhnúť súčasnému podávaniu antipsychotík s pramipexolom. **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: nauzea, dyskinéza, časté: nespavosť, halucinácie, zmätenosť, ospalivosť, bolesti hlavy, periférny edém, únava, záпча, hlásené: závraty, hypotenzia, náhle nutkanie na spanie, poruchy libida, patologické hráčstvo, neobvyklé správanie, neobvyklé sny, falošné predstavy, únava, hyperkinéza, zvýšená chuť k jedlu (nekontrolované prejedanie sa, hyperfágia), paranoja, zvýšenie hmotnosti. Dyskinézy sa vyskytli v kombinácii s levodopou. **Balenie:** 30 alebo 100 tabliet. Uchovávať pri teplote do 30°C, v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Boehringer Ingelheim International, GmbH, Nemecsko. **Registračné číslo:** EU/1/97/051/003-004. **Dátum revízie textu:** apríl 2008. Liek je viazaný na lekársky predpis. Určené pre odbornú verejnosť. Podrobnejšie informácie sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na doľuvedenej adrese.

Literatúra: 1. Winkelman JW, et al. Neurology. 2006;67:1034-1039. 2. Oertel W, et al. Mov Disord. 22(2),213-219,2006; 3. Trenkwalder C, et al. Eur J Neurol. 2006;13(suppl 2):83. Abstract P1156

* SNN - Syndróm nepokojných nôh

tělisky. Zde je však patrný nástup kombinace obou projevů velmi časně v rozvoji této nemoci a vyskytují se u ní i jiné, specifické symptomy.

Psychotické projevy

Psychotické projevy se opět vyskytují u zhruba třetiny nemocných s PN. Mechanizmy vzniku psychotických projevů u PN (na rozdíl od demence) úzce souvisí s DAerním systémem, s nadměrnou stimulací DA receptorů a změnami serotoninových receptorů, především v limbickém systému a frontální kůře. Výskyt „nativních“ psychotických projevů u doposud neléčené PN je extrémně vzácný.

Psychotické projevy se mohou u nemocných s PN objevit ve dvou modelových situacích: jako akutní reakce na infekci, trauma či intoxikace v rámci deliria nebo při dlouhodobé DAerní terapii, kdy obvykle dochází k pomalému, pozvolnému rozvoji halucinací (prakticky vždy vizuálních) či bludů.

Zvýšené riziko vzniku psychotického stavu mají nemocní ve vyšším věku, a především nemocní s demencí. Významným rizikovým faktorem je také rychlé zvyšování DAerní či jiné antiparkinsonské terapie. Počátek projevů bývá často pozvolný a necharakteristický, takže bývá často přehlédnut. Prvním hlavním projevem jsou změny spánkového rytmu a barevné, děsivé či hypersexuální sny. Následně se objevují zrakové pseudohalucinace či pravé halucinace, ať již nočního či denního rázu. Halucinace bývají dosti uniformní – cizí osoby v bytě, zvířata či malá zvířátka v bytě (smetání „broučků“ z ubrusu atd.), pocity jiné osoby těsně za vlastními zády. Často zjistíme, že halucinace mají částečný podklad ve viděných předmětech, např. že strom za okny na sebe bere podobu člověka.

Halucinace většinou nemají výrazný emocionální náboj a jeho okolí se o nich dozví až z náhodné zmínky nebo z neobvyklého chování pacienta. V dalším průběhu může (ale nemusí) docházet k rozvoji organické halucinózy či schiziformního syndromu s bludnou produkcí, často i paranoidního rázu.

Souvislost s DAerními mechanismy je také zřejmá z faktu, že při použití atypických antipsychotik (antagonistů extrastriálních DA receptorů) dochází k ústupu psychotických symptomů.

Behaviorální (impulzivní) poruchy (hypersexualita, gamblerismus)

DAerní podněty hrají významnou roli v mezo-limbickém a mezokortikálním systému. Tyto systémy, včetně ncl. accumbens, regulují některé psychické funkce včetně principů odměny a slasti. Mají tedy sekundárně velký význam v dispozicích, projevech a v regulaci temperamentu a impulzivního chování. Pulzatilní a excesivní podávání DAerních léčiv

u nemocných s PN zřejmě působí receptorové změny těchto struktur – je pravděpodobné, že biologická dispozice může být vrozená a styk s DAerním léčivem pouze funguje jako spouštěč.

U nemocných s PN může po nasazení především agonistů DA (zdá se však, že určující roli má celková úroveň DAerní stimulace) dojít k manifestaci hypersexuality, k patologickému hráčství (gamblingu) a k nekontrolovatelné, bezděčné a neúčelné motorické aktivitě, spojené s neklidem – tzv. *punding* (13).

Naštěstí se jedná o nepříliš časté komplikace. K patologickému hráčství inklinují především mladí pacienti s PN s vysokou dávkou DAerních léčiv a s anamnézou závislosti jiného typu. Totéž se týká hypersexuality: zesílené sexuální touhy či poruchy sebekontroly sexuálního chování.

Terapie gamblingu je velmi obtížná a zatížená četnými recidivami. Je nutné provést redukcí DAerní terapie, event. nasadit atypické antipsychotikum. Velkým problémem je náhled pacienta na své počínání, což je zásadní podmínkou pro vstup do dlouhodobé psychoterapie. Jsou popsány ojedinělé příznivé efekty hluboké mozkové stimulace, zřejmě v souvislosti s možností redukce DAerní terapie po operaci (3).

Dopamin-dysregulační syndrom

DA dysregulační syndrom (či dříve používaný termín: hedonistická dysregulace homeostázy) je impulzivní, neadekvátní a nekontrolovatelné užívání stále vyšších dávek DAerní terapie, které není vynucené potřebou zlepšení hybného stavu u pacienta s PN (6, 11). Jeho důsledkem bývá obvykle indukce těžkých dyskinezií a psychotických projevů. Vyskytuje se naštěstí u malého procenta (cca 4%) pacientů s PN (6). Problém je podobný, nikoliv však zcela totožný se závislostí na drogách. V riziku jsou především pacienti s PN v mladém věku, více muži.

Redukce DAerní terapie je velmi obtížná, pacienti ji netolerují, mohou být agresivní, depresivní, úzkostní, shání si léky nelegálně atd. Je nutno limitovat přístup k DAerním lékům, především k lékům s krátkým poločasem (L-DOPA, apomorfin), pokusit se stav ovlivnit atypickým antipsychotikem, ale prognóza je špatná.

Únava

Únava (pocit vyčerpání, nedostatek energie, snadná unavitelnost i po malé fyzické zátěži) je velmi častým non-motorickým projevem PN, nicméně systematický výzkum tohoto symptomu začal teprve v nedávné době (19). Patofyziologické podklady vzniku únavy u PN nejsou dostatečně prozkoumány. Příčiny jejího vzniku mohou být jednak vnitřní (např. deprese, kognitivní deficit, poruchy spánku atd.), ale

vznik únavy může souviset i se zevními faktory (např. s terapií PN).

Únava významně negativně ovlivňuje kvalitu života nemocných. Vztah únavy k DAerní terapii není jednoznačný.

Fibrotické komplikace

Fibrotické orgánové komplikace jsou nebezpečnou, naštěstí však vzácnou komplikací léčby PN pomocí ergotových agonistů DA, tedy bromokriptinem, kabergolinem, dihydroergokriptinem a pergolidem (2). Postihují perikard, pleuru a intersticiu plic, peritoneum a retroperitoneum a srdeční chlopně. U non-ergotových agonistů dopaminu (pramipexol, ropinirol, rotigotin) ani u jiných antiparkinsonik nebyly zatím zachyceny. Příčina jejich vzniku není ještě jasná, velmi pravděpodobně to souvisí s aktivitou ergotových agonistů DA vůči 5-HT_{2B} typu receptorů (2). Fibrotické změny se vyvíjejí v závislosti na délce podávání a dávce léků. Především postižení retroperitonea a srdeční chlopní může být potenciálně fatální (hydronefróza, selhání ledvin, kardiální insuficience). Léčba je velmi obtížná, mimo vysazení indukujícího agens se zkouší kortikoidy (2).

Otoky dolních končetin

Otoky dolních končetin však mohou způsobovat i agonisté DA non-ergotového typu (pramipexol, ropinirol). Tyto otoky nejsou však důsledkem fibrotických změn a jejich etiologie není zcela jasná, rizikovým faktorem pro jejich vznik je především ischemická choroba srdeční v anamnéze (10). Nicméně všichni pacienti, u nichž se otoky rozvinou, si zaslouží vyšetření k vyloučení manifestace dosud skrytého např. kardiálního onemocnění.

Erytromelalgie a livedo reticularis

Mezi kožní afekce indukované užíváním antiparkinsonské medikace patří především erytromelalgie a livedo reticularis. Erytromelalgie je charakterizována jako difúzní nebo lokalizované zrudnutí pokožky, doprovázené její hypertermií a někdy i bolestivostí. Objevuje se velmi vzácně nežádoucí účinek užívání ergotových derivátů agonistů dopaminu, především pergolidu (14). Livedo reticularis naproti tomu se projevuje většími oky síťovité kresby kůže tedy tzv. mramorovanou kůží, která po pobytu v teple nemizí. Vyskytuje se relativně vzácně po užití amantadinu v běžných terapeutických dávkách, terapií je jeho vysazení.

Závěr

Zvykli jsme si nahlížet na PN především jako na nemoc pohybu, jejíž vývoj je úzce svázan s progresí deficitu DA. Proto byl v minulosti farmakologický

výzkum soustředěn především na rozvoj DAerní terapie, která skutečně dokázala změnit prognózu PN a podstatně prodloužit období nemoci, kdy pacient výrazněji netrpí snížením kvality života.

Bohužel, v dlouhodobém průběhu PN dochází k rozvoji mnoha non-DAerních symptomů, které s postupujícím časem nabývají na závažnosti a v pozdních stádiích PN jsou právě tyto projevy

(např. demence, inkontinence, pády) zdrojem invalidizace a zhoršené kvality života pacienta (8). Proti těmto non-DAerním projevům jsme terapeuticky mnohem bezmocnější.

Pro pochopení zákonitostí vzniku a rozvoje non-DAerních lézí u PN a následně vývoje účinných terapeutických postupů se musíme snažit u našich pacientů tyto problémy aktivně hledat, sledovat je-

jích vznik, vývoj a závažnost a snažit se všemi prostředky o jejich ovlivnění.

Literatura

- Adler CH. Nonmotor complications in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20 Suppl 11: S23–S29.
- Agarwal P, Fahn S, Frucht SJ. Diagnosis and management of pergolide-induced fibrosis. *Mov Disord* 2004; 19: 699–704.
- Bandini F, Primavera A, Pizzorno M, Cocito L. Using STN DBS and medication reduction as a strategy to treat pathological gambling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 369–371.
- Barone P, Scarzella L, Marconi R, Antonini A, Morgante L, Bracco F, Zappia M, Musch B. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol* 2006; 253: 601–607.
- Cummings JL. The dementias of Parkinson's disease: prevalence, characteristics, neurobiology, and comparison with dementia of the Alzheimer type. *Eur Neurol* 1988; 28 Suppl 1: 15–23.
- Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 423–428.
- Guttman M, Jaskolka J. The use of pramipexole in Parkinson's disease: are its actions D(3) mediated? *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 7: 231–234.
- Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20: 190–199.
- Kanovsky P, Bares M, Pohanka M, Rektor I. Penile erections and hypersexuality induced by pergolide treatment in advanced, fluctuating Parkinson's disease. *J Neurol* 2002; 249: 112–114.
- Kleiner-Fisman G, Fisman DN. Risk factors for the development of pedal edema in patients using pramipexole. *Arch Neurol* 2007; 64: 820–824.

- Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol* 2003; 2: 595–604.
- Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1997; 49: 162–168.
- Molina JA, Sainz-Artiga MJ, Fraile A, Jimenez-Jimenez FJ, Villanueva C, Orti-Pareja M, Bermejo F. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord* 2000; 15: 869–872.
- Monk BE, Parkes JD, Du Vivier A. Erythromelalgia following pergolide administration. *Br J Dermatol* 1984; 111: 97–99.
- Rektorova I, Rektor I, Bares M, Dostal V, Ehler E, Fanfrdlova Z, Fiedler J, Klajblová H, Kulistak P, Ressler P, Svatova J, Urbanek K, Veliskova J. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter prospective randomized study. *Eur J Neurol* 2003; 10: 399–406.
- Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 187–196.
- Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 4: 134–139.
- Walsh K, Bennett G. Parkinson's disease and anxiety. *Postgrad Med J* 2001; 77: 89–93.
- Yoshii F, Takahashi H, Kumazawa R, Kobori S. Parkinson's disease and fatigue. *J Neurol* 2006; 253 Suppl 7: VII48–VII53.



Cymbalta[®]
duloxetine HCl

Skrátaná informácia o lieku

CYMBALTA 60 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

Liečivo: Duloxetin. **Indikácie:** Liečba depresívnych epizód. Liečba diabetickej periférnej neuropatickej bolesti (DPNP) u dospelých. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Počiatková a odporúčaná udržiavacia dávka je 60 mg jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla. Pacientom, ktorí počas liečby DPNP nedostatočne reagujú na dávku 60 mg, môže prospieť zvýšenie dávky na 120 mg denne podané v rovnomerne rozdelených dávkach. Pri vysádzovaní Cymbalty sa odporúča postupné znižovanie dávky po dobu minimálne dvoch týždňov. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok; ochorenie pečene s následkom poškodenia funkcie pečene; užívanie v kombinácii s neselektívnymi ireverzibilnými inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO); užívanie v kombinácii s inhibítormi CYP1A2 (napr. fluvoxamin, ciprofloxacín, enoxacin); závažné poškodenie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min); začatie liečby Cymbaltou je kontraindikované u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou. *** Osobitné upozornenia*:** K liečbe starších pacientov je potrebné pristupovať opatrne. Cymbalta sa nesmie užívať na liečbu detí a mladistvých do 18 rokov. U pacientov s hypertenziou a/alebo iným ochorením srdca sa odporúča monitorovanie krvného tlaku, najmä počas prvého mesiaca liečby. Pacientom, ktorých zdravotný stav by sa mohol zhoršiť zvýšením srdcovej frekvencie alebo zvýšením krvného tlaku, sa má Cymbalta podávať opatrne. U pacientov, u ktorých sa vyskytlo trvalé zvýšenie krvného tlaku, je potrebné zvážiť buď zníženie dávky alebo vysadenie Cymbalty. *** Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí majú v anamnéze mániu či diagnózu bipolárnej poruchy a/alebo záchvaty, u pacientov so zvýšeným vnútroočným tlakom alebo s rizikom výskytu akútneho glaukómu s úzkym uhlom, u pacientov so zvýšeným rizikom hyponatrémie, u pacientov liečených liekmi, ktoré sú spájané s poškodením pečene, u pacientov užívajúcich antikoagulanty a/alebo lieky ovplyvňujúce funkciu krvných doštičiek a u pacientov náchylných na krvácanie.* Na začiatku liečby Cymbaltou sa môže vyskytnúť akatázia. Neodporúča sa kombinácia so selektívnymi reverzibilnými IMAO. Nežiaduce účinky sa môžu častejšie vyskytovať v kombinácii s lubovníkom bodkovým (Hypericum perforatum). Cymbaltou by nemali užívať pacienti s intoleranciou fruktózy, poruchami vstrebávania glukózy-galaktózy alebo nedostatkom sacharázy-izomaltázy. Rovnako ako u ostatných antidepressív boli počas užívania duloxetinu alebo krátko po jeho vysadení zaznamenané prípady výskytu suicidálnych myšlienok a suicidálneho správania*. Pacientov je potrebné upozorniť na možnú zmenu ich schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Liekové interakcie:** Cymbalta je mierny inhibítor CYP2D6. Z dôvodu rizika vzniku serotonínového syndrómu sa odporúča opatrnosť pri podaní so serotonergnými liekmi. Opatrnosť sa odporúča pri podaní Cymbalty spolu s inými centrálnymi pôsobiacimi liekmi, vrátane alkoholu, a s liekmi ktoré sú metabolizované prevažne CYP2D6. Duloxetin sa používa pod rôznymi obchodnými názvami vo viacerých indikáciách. Je nutné vyvarovať sa používania viac ako jedného z týchto produktov súčasne. **Gravidita a laktácia:** Cymbalta sa má užívať v priebehu gravidity len vtedy, ak jej potenciálny prínos prevyšuje možné riziko pre plod. Užívanie počas dojčenia sa neodporúča. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie uvádzané nežiaduce reakcie boli nauzea, bolesť hlavy, sucho v ústach, spavosť, nespavosť, hnačka a závrat. Väčšinou však boli tieto nežiaduce reakcie len mierne či stredne závažné, objavili sa krátko po začiatku terapie a väčšinou mali tendenciu odznieť aj keď liečba pokračovala. **Dostupné balenia, výdaj, skladovanie:** 28 kapsúl x 60 mg. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis a liek je hrađený z verejného zdravotného poistenia. Uchovávajte v pôvodnom obale, pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.**

Registračné číslo: EU/1/04/296/002.

Dátum poslednej revízie textu: August 2007. Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Holandsko.

Pred predpisovaním sa prosím oboznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku, ktorý je dostupný na adrese: ELI LILLY SLOVAKIA s. r. o., Panenská 6, 811 03 Bratislava, tel.: 02/2066 3111, fax: 02/2066 3119 a/alebo na adrese: Boehringer Ingelheim Pharma, Prievozská 2/A, 821 09 Bratislava, tel.: 02 5810 1211, fax: 02 58101277.

* Všimnite si prosím zmeny v informácii o lieku.

LITERATÚRA: 1. Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) Cymbalta 60 mg. 2. Goldstein DJ et al. *Pain* 2005; 116: 109–118. 3. Raskin J et al. *Pain Medicine* 2005; 6 (5): 346–356

 Liek špecificky schválený na liečbu DPNP¹

 Účinná a bezpečná liečba DPNP^{2,3}

 Jednoduchá liečba – 1 kapsula jedenkrát denne¹
(odpoveď na liečbu sa má vyhodnocovať po 2 mesiacoch liečby)²

 **Boehringer
Ingelheim**

