

NEUROPSYCHOLOGICKÉ A KOGNITIVNÍ Vlivy HLUBOKÉ MOZKOVÉ STIMULACE SUBTALAMICKÉHO JÁDRA U PACIENTŮ S PARKINSONOVOU NEMOCÍ

MUDr. Marek Baláž, prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.

Centrum pro abnormní pohyby a parkinsonismus, I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Hluboká mozková stimulace subthalamického jádra je chirurgickou metodou léčby pozdních hybných komplikací Parkinsonovy nemoci. V posledních letech se zaměřuje pozornost na možné kognitivní a neuropsychiatrické efekty. V naší práci přinášíme přehled prací zaměřených na nemotorické efekty DBS STN. DBS STN je, při správné indikaci pacientů, bezpečnou a účinnou terapií pozdních hybných komplikací PN.

Klíčová slova: hluboká mozková stimulace, subthalamické jádro.

Neurol. prax, 2008; 5: 278–282

Seznam zkratk

DBS – hluboká mozková stimulace

PN – Parkinsonova nemoc

STN – subthalamické jádro

UPDRS – Unified Parkinson Disease Rating Scale
(škála k hodnocení příznaků Parkinsonovy nemoci)

Úvod

Hluboká mozková stimulace je v současnosti již rutinním funkčním neurochirurgickým výkonem, který je indikován především k terapii pozdních hybných komplikací PN, které neodpovídají na úpravu farmakoterapie (Rektor a Baláž, 2004). Nejčastějším anatomickým cílem DBS u pokročilé PN je STN. Jde o bezpečný a účinný postup, který u pacientů výrazně zvyšuje kvalitu života.

Do konce roku 2007 bylo ve světě provedených více než 30 000 implantací hlubokých elektrod v léčbě PN. S rostoucím počtem implantací stoupá i množství údajů o účincích DBS na různé funkce centrálního nervového systému. Kromě efektu na motoriku, což je cílem DBS, se pozornost nově zaměřuje i na nemotorické vlivy, mezi které patří především kognitivní a neuropsychiatrické změny, kterým se věnuje tato práce.

Subthalamické jádro

STN je malá struktura o rozměrech cca 4 × 5 × 7 milimetrů v oblasti bazálních ganglií, lokalizována na dorzomediálním povrchu capsula interna.

STN je přepojovací jádro v tzv. nepřímé dráze mezi bazálními ganglii a talamokortikální dráhou. Excitační výstupy STN posilují inhibici eferentních struktur bazálních ganglií na talamofrontálních neuronech. Novější údaje potvrzují existenci tzv. hyperpřímé dráhy, která spojuje frontální kortex přímo s STN (Nambu et al., 2002).

STN je pravděpodobně shlukem několika subpopulací neuronů (spíše než zcela kompaktním jádrem), z nichž některé jsou zapojeny i do asociálních okruhů a STN se tak podílí se na ovlivňování exekutivních a kognitivních funkcí (Baláž et al., 2008).

DBS STN

Subthalamické jádro je nejčastějším anatomickým cílem pro DBS. Výtečný symptomatický efekt na třes, rigiditu, hypokinézu, spolu s možností snížení dopaminergní terapie v pooperačním období přispěl k rozšíření této metody. DBS STN snižuje motorické fluktuace o 55–85 %, čas trvání levodopou (L-DOPA) indukovaných dyskinií o 55–85 % a umožní snížit antiparkinsonskou terapii o 40–80 % L-DOPA ekvivalentu ve srovnání s předoperačním stavem (Houeto et al., 2000). Díky výraznému efektu na motorické skóre (v UPDRS III – Unified Parkinson Disease Rating Scale – jednotná škála k hodnocení tíže Parkinsonovy nemoci – pooperační zlepšení skóre o 33–67 %), snížení motorických fluktuací (trvání dyskinií o 69 %, off stavů o 68,2 %) a zlepšení kvality života pacientů (PDQ-39 – Parkinson Disease Quality of Life – snížení skóre o 34,5 %) v dlouhodobém sledování (Molinuevo et al., 2000), je DBS mimořádně efektivním terapeutickým postupem u pacientů s pozdními hybnými komplikacemi PN.

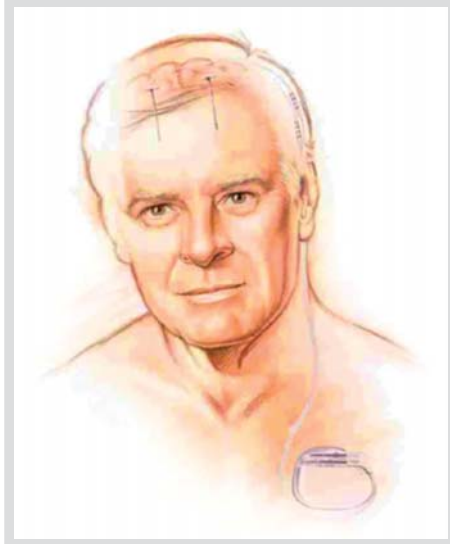
DBS – STN není prevencí dalšího rozvoje onemocnění a neovlivňuje pozitivně symptomy PN neodpovídající na L-DOPA.

Principem DBS STN je kontinuální vysokofrekvenční stimulace cílové anatomické oblasti, která je zapojena do vzniku příznaků PN. K implantovaným elektrodám je podkožními kabely připojen stimulator uložený v podkoží, obvykle subklavikulárně (obrázek 1).

Přesný mechanismus, kterým DBS funguje, není přes různé hypotézy zatím přesně znám. Předpokládá se, že je velmi komplexní a zahrnuje inhibici či naopak aktivaci neuronálních struktur. Výsledný efekt závisí od stimulačních parametrů a od buněčných struktur, které jsou stimulovány (tělo neuronu nebo axony). Pro DBS v oblasti STN jde pravděpodobně o depolarizační blok glutamatergních neuronů v STN (Koppel et al., 2006). Předpokládá se, že výsledný efekt vysokofrekvenční stimulace je neuroinhibiční.

K úspěchu terapie DBS přispívá zejména přísné dodržení indikačních kritérií a kontraindikací (tabulky 1 a 2), přesnost aplikace elektrod a dlouhodobá optimalizace nastavení stimulačních parametrů (Houeto et al., 2000). Vzhledem k přísným vstupním kritériím je k DBS indikována jen malá část pacientů trpících pokročilou PN.

Obrázek 1. Schematické znázornění systému DBS



Tabulka 1. Indikace DBS

PN s pozdními motorickými komplikacemi rezistentními na dostupnou léčbu (s výjimkou komplikací, které neodpovídají na dopaminergní terapii)
dobrá terapeutická odpověď na L DOPA (pozitivní L-DOPA test – pokles UPDRS motorického skóre o 33 %)
nepřítomnost afektivní a/nebo kognitivní poruchy
věk do 70 let
nepřítomnost atrofie nebo strukturálních změn na MR mozku

DBS STN se obecně považuje za poměrně bezpečnou proceduru s nízkým výskytem nežádoucích účinků (Krack et al., 2003). Implantace elektrody může vyvolat vznik intrakraniálního hematomu nebo kontuze mozkových struktur. Riziko vzniku těchto komplikací je nízké – ve velkých centrech se udává kolem 0,5–1 % operací. Nežádoucí účinky samotné stimulace nejsou trvalé. Po vypnutí stimulatoru vymizí v průběhu sekund až hodin podle druhu příznaků.

K dalším možným komplikacím patří riziko subdurálního hematomu (zvýšené riziko u pacientů s atrofií mozku), pneumocefalu, infekce, kožní eroze a pooperační poškození samotných elektrod nebo spojovacích kabelů. Lokální infekce, která může vést k nutnosti odstranění a výměny hardwaru (spojovacích kabel, stimulatoru, elektrod), se může objevit i s časovým odstupem.

Výrazně méně údajů je k dispozici o nemotorických, zejména neuropsychologických účincích DBS. V posledních letech se pozornost zaměřuje na tuto problematiku zejména pro rostoucí počet kazuistik popisujících změny behaviorální (Herzog et al., 2003) kognitivní (Saint-Cyr et al., 2000), nebo afektivní (Anderson et al., 2005) při stimulaci STN. Nejvýznamnějším popsáním neuropsychiatrickým nežádoucím efektem bylo suicidium u pacienta, s předoperačně nerozeznanou depresí, která se výrazně akcentovala po provedení DBS STN (Burkhard et al., 2004).

Velké části nežádoucích účinků na neuropsychiatrické funkce je možné se vyhnout při korektní indikaci pacienta k operačnímu výkonu, a neindikováním DBS STN u nemocných s psychiatrickými (afektivním, kognitivními i nebo psychotickými) příznaky.

Typy kognitivních a neuropsychiatrických změn při DBS STN

Dostupná data se poměrně liší v popisu efektu DBS STN na kognitivní funkce.

Podle systematické přehledné práce (Temel et al., 2006) se kognitivní problémy vyskytly u 41 % hodnocených pacientů, deprese u 8 %, hypománie nebo mánie u 4 % pacientů.

Závažnost kognitivních poruch po DBS je udávána od zcela mírných, které neovlivňují denní akti-

Tabulka 2. Vylučující kritéria pro DBS

nedostatečná odpověď příznaků na terapii L-DOPA
postsynaptická dopaminergní léze, syndromy Parkinson plus (multisystémová atrofie, progresivní supranukleární paralýza)
progredující poruchy kognitivních funkcí, demence
deprese
psychotické symptomy
přítomnost závažného somatického onemocnění
pozdní hybné komplikace PN, které nereagují na dopaminergní léčbu (poruchy chůze, řeči)
zdravotní stav vylučující provedení operace v celkové anestézii
Upraveno podle: Rektor I, Baláz M. Hluboká mozková stimulace u Parkinsonovy nemoci. Parkinsonova nemoc: doporučené postupy diagnostiky a léčby, II. Pozdní stadium, Praha: Galén 2004

vity (Witt et al., 2004), až po závažné komplikace s postižením několika kognitivních domén (Saint-Cyr et al., 2000).

Většina neuropsychiatrických symptomů vzniklých po DBS STN je podle jiné, rozsáhlé přehledové práce obvykle přechodná, terapeuticky ovlivnitelná anebo je jim možno potenciálně i předcházet (Voon et al., 2006).

Z údajů vycházejících z jednotlivých souborů s menším počtem pacientů pocházejí pozorování pacientů s výrazným kognitivním zhoršením po operaci (Hariz et al., 2000), podle jiné práce bylo naopak po DBS STN pozorováno zlepšení v rychlosti zpracování informace, pracovní paměti, generování náhodných čísel, řešení problémů (Jahanshahi et al., 2000). Také další data prokazují mírné zlepšení v některých kognitivních parametrech – mentální flexibility (Witt et al., 2004), pracovní paměti (Jahanshahi et al., 2000), nebo celkové zlepšení kognitivních funkcí (Daniele et al., 2003).

Mnohé z dosud publikovaných prací udávají jen minimální efekt na kognitivní funkce u správně indikovaných pacientů (Morrison et al., 2004). Studie, které zaznamenaly negativní vliv DBS STN, popsaly zejména snížení verbální fluence (Gironell et al., 2003), poruchy asociativního učení (Koppel et al., 2006), zrakově-prostorové paměti, snížení rychlosti zpracování informace (Hariz et al., 2000), porušení některých dalších exekutivních funkcí (Krack et al., 2003).

Zvýšené riziko vzniku těchto komplikací je přítomno u skupiny pacientů vyššího věku a pacientů s mírným kognitivním poškozením předoperačně (Dujardin et al., 2001). Zatím není jasně vysvětleno, zda je vyšší věk přímým rizikovým faktorem, nebo zda komplikace souvisí spíše s onemocněními, které se vyskytují u starších pacientů.

Ve většině studií je demence přirozeně kontraindikací k DBS STN, a proto nemáme k dispozici práce studující efekt DBS STN na kognitivní funkce u pacientů s demencí. V práci Kracka a spolupra-

Tabulka 3. Faktory, které mohou vyvolat vznik neuropsychiatrických komplikací po DBS STN

preoperační stav (premorbidní psychiatrická porucha)
operační vlivy (trvání operace, trajektorie elektrod, místo implantace definitivní elektrody, počet mikroelektrod, komplikace operačního výkonu)
stimulace STN (umístění stimulační elektrody, parametry stimulace)
pooperační faktory (úpravy antiparkinsonské medikace)
psychosociální faktory (přizpůsobení se stavu po operaci, neurobehaviorální vlivy)
vliv Parkinsonovy nemoci (nedopaminergní symptomy, neurodegenerace)

covníků (Krack et al., 2003) byl pozorován postupný rozvoj demence u 3 z celkem 49 pacientů, kteří byli sledováni po dobu pěti let od implantace hlubokých elektrod do STN. Žádný z těchto pacientů nesplňoval před operací diagnostická kritéria pro demenci. V bezprostředním pooperačním období nebyla pozorována porucha kognitivních funkcí, proto autoři vztahovali vznik demence k progredující PN. Do úvahy je třeba brát i otázky metodologie. Velká část prací hodnotících kognitivní dopady DBS hodnotila jen malý počet pacientů a jen některé zahrnuly i kontrolní skupinu pacientů s PN bez operace (Gironell et al., 2003, Morrison et al., 2004).

Faktory vyvolávající postižení kognitivních funkcí při DBS STN

Pooperační kognitivní a neuropsychiatrické změny mohou být pravděpodobně vyvolány působením více faktorů (tabulka 3).

Kognitivní funkce při stimulaci mozkových struktur mohou být postiženy vlivem samotné operace spojené s implantací stimulačních elektrod do cílových struktur, dále vlivem vysokofrekvenční stimulace cíle nebo okolních struktur, a podstatný vliv můžou mít i úpravy dopaminergní medikace.

Vliv operace je spojen buď s nespecifickými perioperačními faktory (operační stres, na který jsou citliví především starší pacienti), nebo i specifickými vlivy spojenými se samotným chirurgickým výkonem (trajektorie, která je zvolena pro zavedení elektrod do hlubokých mozkových oblastí). Z anatomického hlediska je pravděpodobné, že výskyt kognitivního postižení je tam, kde je elektroda zavedena blízko limbickým a asociativním drahám.

Předmětem zvýšeného zájmu je v současnosti vliv jednotlivých parametrů stimulace (kterými jsou amplituda, frekvence stimulace a šířka stimulačního pulzu) na kognitivní funkce a jiné nemotorické příznaky PN. Nejvýznamnější je pravděpodobně působení amplitudy a frekvence. Dále se předpokládá, že parametry stimulace, které mají optimální efekt na motorické funkce (co je cílem DBS u PN) mohou vyvolávat nadměrnou stimulaci právě asociativních a limbických drah a struktur (Koppel et al., 2006).

Tabuľka 4. Pacient s vyšším rizikom kognitívneho poškodenia po DBS STN, možné rizikové faktory

věk nad 70 let
předoperační neuropsychiatrické dysfunkce (nediagnostikovaná demence, deprese, behaviorální poruchy)
komplikace operačního výkonu DBS (infekce, hemoragie, léze)
nadměrně prodlužovaná perioperační elektrofyziologie s větším množstvím trajektorií mikroelektrod
nadměrná nebo nedostatečná dopaminergní stimulace (v závislosti od pooperačních změn dopaminergní terapie)

Stimulační či přímé chirurgické ovlivnění STN je podmíněno i malými rozměry jádra, kdy je v některých případech nemožné, aby se elektrická stimulace vyhnula částem jádra, které jsou spojeny s kognitivními funkcemi.

Podle již citované přehledné práce se u metaanalýzy 1398 pacientů nepodařilo statisticky prokázat vztah mezi charakteristikou pacientů, motorickým výsledkem DBS, chirurgickou technikou a kognitivními a neuropsychiatrickými změnami (Temel et al., 2006).

Perriol a spolupracovníci pozorovali ve své retrospektivní práci (Perriol et al., 2006) rozvoj kognitivního poškození po operaci zejména u pacientů, kteří v bezprostředním pooperačním období

měli zmatenost nebo předchází anamnézu psychózy vyvolané dopaminergní terapií. Již z názvu práce těchto autorů vyplývá, že kognitivní ani afektivní změny neměly souvislost s výsledkem DBS STN na motoriku.

Další způsob, jak DBS STN může ovlivnit kognitivní a exekutivní funkce, jsou pooperační úpravy terapie. Po DBS STN je vzhledem na pooperační zlepšení motorických funkcí obvykle snižována dopaminergní léčba (viz výše). Změny terapie působí především nepřímo (možností vzniku apatie a abulie při příliš rychlé redukci dávky, které následně mohou ovlivnit výkon pacienta v neuropsychiatrických testech), naopak při nadměrné stimulaci a nedostatečném snížení medikace se mohou jednodušeji rozvinout neuropsychiatrické změny jako hypománie, mánie nebo hypersexualita (Houeto et al., 2003).

Pacient se zvýšeným rizikem kognitivní deteriorace po DBS STN

Pacienti s poruchou kognitivních funkcí, behaviorálními poruchami nebo s depresí mají vyšší riziko vzniku neuropsychiatrického poškození po DBS STN. I proto je zcela rozhodující pozice neuropsychologa v indikačním procesu před DBS. Neuropsychologické vyšetření je samozřejmě důležité i v pooperačním období.

ním období k posouzení vlivu procedury na pacientovy neuropsychiatrické funkce včetně kognitivních (Fanfrdlová et al., 2006).

Postupně se daří definovat profil pacienta s vyšším rizikem vzniku kognitivního poškození po provedení DBS (tabuľka 4). Pokud se však dodrží indikační kritéria – jak jsme již zmínili – je při korektně provedeném operačním výkonu možnost vzniku komplikací minimální.

V souboru našich 40 pacientů po DBS STN jsme pozorovali kognitivní poruchu související s operací pouze u jediné pacientky. Pooperační, krátce trvající konfuze se rozvinula celkem u 4 pacientů. U tří pacientů jsme pozorovali pooperační hypománii nebo mánie, u dvou z nich s výtečnou odpovědí na nízkou dávkou atypického neuroleptika. Celkový přehled neuropsychiatrického sledování pacientů po DBS STN z našeho centra je připravován k publikaci (Telecká S. et al.).

Závěr

U pacientů s DBS STN se – přes velmi dobrý efekt na motorické funkce – může objevit kognitivní dysfunkce, deprese nebo mánie (afektivní porucha). Pacienti s poruchou kognitivních nebo neuropsychiatrických funkcí před operací mají vyšší riziko vzniku možných neuropsychiatric-

LIEČBA VČASNÉHO A POKROČILÉHO ŠTÁDIA PARKINSONOVEJ CHOROBY

Zostať v rytme života



Komplexný problém vyžaduje komplexné riešenie.



Účinná kontrola

- symptómov **včasného** štádia Parkinsonovej choroby¹
- symptómov **pokročilého** štádia Parkinsonovej choroby²
- **motorických aj nemotorických** symptómov³

Mirapexin
pramipexole

Skrátaná 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:** tablety. **Farmakoterapeutická skupina:** Agonisti dopamínu. **Indikácie:** Tablety MIRAPEXIN® sú určené na liečbu znakov a symptómov idiopatickej Parkinsonovej choroby, samotné (bez levodopy) alebo v kombinácii s levodopou, t.j. počas priebehu choroby v neskorších štádiách, keď účinnok levodopy slabne alebo sa stáva nepravidelný a objavujú sa výkyvy liečebného efektu (dosiahnutie hornej hranice dávky alebo striedanie stavov "on-off"). Tablety MIRAPEXIN® sú určené 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 lieku MIRAPEXIN® 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 predpísaní tablety MIRAPEXIN® pacientom s Parkinsonovou chorobou a s poskodením obličiek sa odporúča zníženie dávkovania. Pacienti majú byť informovaní, že sa môžu objaviť halucinácie pri liečbe dopaminovými agonistami. Pacienti musia byť informovaní a má sa im odporučiť zvýšená opatrnosť pri vedení vozidiel a obsluhu strojov počas liečby liekom MIRAPEXIN® v súvislosti s možnými epizódami nadmerného spánku. Po náhlom ukončení terapie boli hlásené príznaky naznačujúce malígnu dyskinézu. U pacientov sa môžu vyskytnúť zmeny týkajúce sa správania (napr. patologické hračstvo, zvýšené libido, nekontrolované prejedanie sa). Musí sa zvážiť redukcia dávky/postupné vysadenie lieku. **Interakcie:** Súčasné užívanie cimetidínu alebo amantadínu môže mať za následok zníženie klrensusu jedného alebo oboch liekov. Pri kombinácii s levodopou sa odporúča pri zvyšovaní dávky lieku MIRAPEXIN® zníženie dávky levodopy. Potrebná opatrnosť 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, ospalosť, bolesť hlavy, príjemný edém, únava, zápch. Hlásené: závraty, hypotenzia, náhle nutkanie na spanie, poruchy libida, patologické hračstvo, 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 tablety. Uchovávať pri teplote do 30 °C, v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Boehringer Ingelheim International, GmbH, Nemecko. **Registračné číslo:** EU/1/97/051/003-004. **Dátum revízie textu:** 17.9.2007. Liek je viazaný na lekársky predpis. Určené pre odbornú verejnosť. Podrobnejšie informácie sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na dole uvedenej adrese.

Referencie: 1. Shannon KM. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. *Neurology*. 49 (3), 724-728 (1997) 2. Clarke CE. Pramipexole for levodopa-induced complications in Parkinson's disease (review). *Cochrane Database. Syst Rev*, (2006) 3. Reichman H. Pramipexole in routine clinical practice. A Prospective Observational Trial in PD. *CNS Drugs*. Volume: 17(13) 2003; 965-973.

kých komplikácií. Vliv operačního výkonu (mikro-
léze, trajektorie) a stimulace STN na kognici, jak
již bylo zmíněno, není snadné rozlišit. Malé roz-
měry STN a zapojení tohoto jádra do asociačních
drah jsou pravděpodobně rozhodujícími faktory,
které jsou odpovědné za riziko vzniku kognitiv-
ního deficitu po DBS.

Literatura

- Anderson VC, et al. Pallidal versus subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. Arch Neurol. 2005; 62: 554–560.
- Baláz M, Rektor I, Pulkrábek J. Participation of the subthalamic nucleus in executive functions: An intracerebral recording study. Mov Disord. 2008; 15: 23(4): 553–557.
- Burkhard PR, Vingerhoets FJ, Berney A, et al. Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders. Neurology 2004; 63: 2170–2172.
- Daniela A, Albanese A, Contarino MF, et al. Cognitive and behavioural effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 175–182.
- Dujardin K, Defebvre L, Krystkowiak P, Blond S, Destee A. Influence of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in Parkinson's disease. J Neurol 2001; 248: 603–611.
- Fanfrdlová Z. Role neuropsychologického vyšetření v rámci péče o pacienty s Parkinsonovou nemocí léčených metodou hluboké mozkové stimulace. Neurol. pro praxi, 2005; 5(4): 221–224.
- Gironell A, Kulisevsky J, Rami L, et al. Effects of pallidotomy and bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease: a controlled comparative study. J Neurol 2003; 250: 917–923.
- Hariz ML, Johansson P, Shamsgovara P, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in a parkinsonian patient with preoperative deficits in speech and cognition: persistent improvement in mobility but increased dependency – a case study. Mov Disord 2000; 15: 136–139.
- Herzog J, Reiff J, Krack P, et al. Manic episode with psychotic induced by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. Mov Disord 2003; 18: 1382–1384.
- Houeto JL, Damier P, Bejjani BP, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a multidisciplinary approach. Arch Neurol 2000; 57: 461–465.
- Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, et al. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease, two years follow-up. Neurology 2003; 60: 154–155.
- Jahanshahi M, Arduini CM, Brown RG, et al. The impact of deep brain stimulation executive function in Parkinson's disease. Brain 2000; 123(Pt 6): 1142–1154.

Úroveň kognice a afektivního stavu (deprese)
pacienta s PN výrazně ovlivňuje kvalitu života
nejen pacientů, ale i jejich pečovateli. Proto zdů-
razňujeme, že implantace DBS do STN nesmí
nahradit jednu formu postižení (motorická dys-
funkce) jinou (kognitivní nebo neuropsychiat-
rická).

Podpořeno Výzkumným záměrem MŠM
0021622404.

MUDr. Marek Baláz

Centrum pro abnormní pohyby a parkinsonismus,
I. neurologická klinika, LF MU FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: marek.balaz@fnusa.cz

- Koppel BH, Rezaei AR, Chang JW, Vitek JL. Anatomy and Physiology of the Basal Ganglia: Implications for Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease, Mov Disord, Vol. 21, Suppl. 14, 2006, S238–S246.
- Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow up of bilateral stimulation of subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med 2003; 349:1925–1934.
- Molinuevo JL, Valderiola F, Tolosa E, et al. Levodopa withdrawal after bilateral nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease. Arch Neurol 2000; 57: 983–988.
- Morrison CE, Borod JC, Perrine K, et al. Neuropsychological functioning following bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. Arch Clin Neuropsychol 2004; 19: 165–181.
- Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. Neurosci Res Vol 43, Issue 2, June 2002, 111–117.
- Perriol MP, Krystkowiak P, Defebvre L, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: Cognitive and affective changes are not linked to the motor outcome. Parkinson Relat Disord 12(2006) 205–210.
- Rektor I, Baláz M. Hluboká mozková stimulace u Parkinsonovy nemoci. Parkinsonova nemoc: doporučené postupy diagnostiky a léčby, II. Pozdní stadium, Praha: Galén 2004.
- Saint-Cyr JA, Trepanier LL, Kumar R, Lozano A, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. Brain 2000; 123, 2091–2108.
- Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. Parkinsonism Relat Disord. 2006 Jun; 12(5): 265–272.
- Voon V, Kubu C, Krack P, Houeto JL, Tröster AI. Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues Mov Disord. 2006 Jun; 21 Suppl 14: S305–S327.
- Witt K, Pulkowski U, Herzog J, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves cognitive flexibility but impairs response inhibition in Parkinson's disease. Arch Neurol 2004; 61: 697–700.

REC

Baxter

RECOMBIMATE 1000 IU pvl iol Rp. 16/0364/07-5
RECOMBIMATE 250 IU pvl iol 16/0362/07-5
RECOMBIMATE 500 IU pvl iol 16/0363/07-5
B02BD02 Baxter AG, Wien, Rakúsko

IS: Antihemofilická. Z: Recombinant factor VIII coagulants (AHF) 250 IU, 500 IU, 1000 IU v 1 mg, liečivke. E: Liečba a profylaxia krvácajúcich porúch u pacientov s hemofiiliou A (všetky nedostatky faktora VIII, pri pericirulárnej liečbe pacientov s hemofiiliou A, MB: Osoby, u ktorých sa vyskytli ťažké alergické reakcie na hovädzie a myšie bielkoviny alebo na bielkoviny škrokov alebo na zložky lieku. Gravidita. D: Dávkovanie a dĺžka substitučnej liečby závisí od závažnosti koagulačnej poruchy, od miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta. Liečba by sa mala začať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v liečbe koagulačných porúch a spolu s laboratóriom, v ktorom je možné merať koncentrácie plazmatického antihemofilického faktora. P: 24

VALEANT

RECOTENS 10 mg tbl Rp. 83/0431/07-5
RECOTENS 5 mg tbl 83/0430/07-5
C08CA01 Valeant Czech Pharma s.r.o., Česko

IS: Deriváty dihydropyridínu. Z: Amlodipín 5 mg, alebo 10 mg ut amlodipínubesylát v 1 tablete. E: Esenciálna hypertenzia, chron. stabilná a vazospast. angina pectoris. MB: Preclitvenosť na zložky lieku, závaž. hypotenzia, šok, vrátane kardiogén. šoku, srdcové zlyhanie po akút. infarkte myokardu počas prvých 28 dní, obštrukcia výtok. traktu ľavej komory, nestab. angina pectoris. D: Dosp.: Inic. na liečbu hypertenzie a anginy pectoris 5 mg 1x denne. Ak sa počas 2. – 4 týždňov nedosiahne požad. tempo účinku, dávku možno zvýšiť na max. dávku 10 mg denne jednorazovo v závislosti od ind. odp. pacienta. U pacientov s anginou pectoris sa amlodipín môže používať v monoterapii alebo v komb. s ďalšími antihypertenz. látkami. P: 36

RECOXA 15 tbl Rp. 29/0163/05-5
RECOXA 7,5 tbl 29/0162/05-5
N01AC06 Zentiva, Česko

IS: Nesteroidové antilgistiká. Z: Meloxicam 7,5 mg alebo 15 mg v 1 tablete. E: Symptomatická liečba reumatických chorôb. MB: Preclitvenosť na zložky lieku, aktívny peptický vred alebo recidivujúci peptický vred, gastrointestinálne krvácanie, cerebrovaskulárne krvácanie alebo iné poruchy krvácania, závažná pečeniová insuficiencia, nedialyzovaná (nedialyzovateľná) ťažká renálna insuficiencia, deti a mladiství do veku 15 r., tehotenstvo a dojčenie, závažné nekontrolované zlyhanie srdca. D: Osteoartróza: 7,5–15 mg/deň. Reumatoidná artritída: 15 mg/deň, podľa terapeutického odpovede možno dávku znížiť na 7,5 mg/deň. Ankylozujúca spondylitída: 15 mg/deň. Max. denná dávka je 15 mg. Starší pacienti a pacienti so zvýšeným rizikom nežiaducich liekových reakcií: 7,5 mg/deň. Pacienti so zvýšeným rizikom nežiaducich liekových reakcií by mali začať liečbu dávkou 7,5 mg denne. P: 36

REDUCTIL 10 mg cps Rp. 08/0118/99-5
REDUCTIL 15 mg cps 08/0118/99-5
A08AA Abbott Laboratories, Slovensko

IS: Anorektika. Z: Monohydrát hydrochloridu sibutramínu 10 mg, alebo 15 mg v 1 kapsule. E: Liečba obezity v prípadoch, keď je liečba indikovaná úbytkom hmotnosti, ako pod-
množie liečba pri chudnutí obezických pacientov s nadmerným prísunom potravy a s inde-
xom tel. hm. (BMI) 30 kg/m² alebo vyšším, obezických pacientov s nadmerným prísunom

1736



Tretie vydanie Manuálu pre lekárov a lekárníkov na Slovensku

Čo môže záujemca v tejto knihe nájsť?

- receptúrne skratky a ich význam
- referenčné názvy liekových foriem v humánnej medicíne
- vyhláška č. 559 MZ SR, ktorou sa ustanovuje zoznam ATC skupín liekov, pri ktorých je možný výdaj náhradného generického lieku
- zoznam a kódy ZP
- zoznam skratiek odbornosti lekárov
- zoznam Orphan liekov
- interakcie liečiv s potravinami
- humánne HVLP – registre liekov podľa liečiv, ATC skupín, IS a podľa abecedy
- homeopatické lieky – registre podľa IS a podľa abecedy

MANUÁL – Lieky registrované v Slovenskej republike 2008

Objednávacia kupón

Meno Priezvisko
Spoločnosť
IČO IČ DPH
Adresa
Tel Fax
Email Podpis
počet ks MC: 360 Sk/ ks

Objednávku pošlite na adresu:

BE TRADE spol. s r.o.
Röntgenova 14
851 01 Bratislava

Príjem objednávok aj na www.slais.sk
vyplnením formulára