



# CHOROBY NEURODEGENERACYJNE – WSPÓŁCZESNE MOŻLIWOŚCI FARMAKOTERAPII

HALINA SIENKIEWICZ-JAROSZ

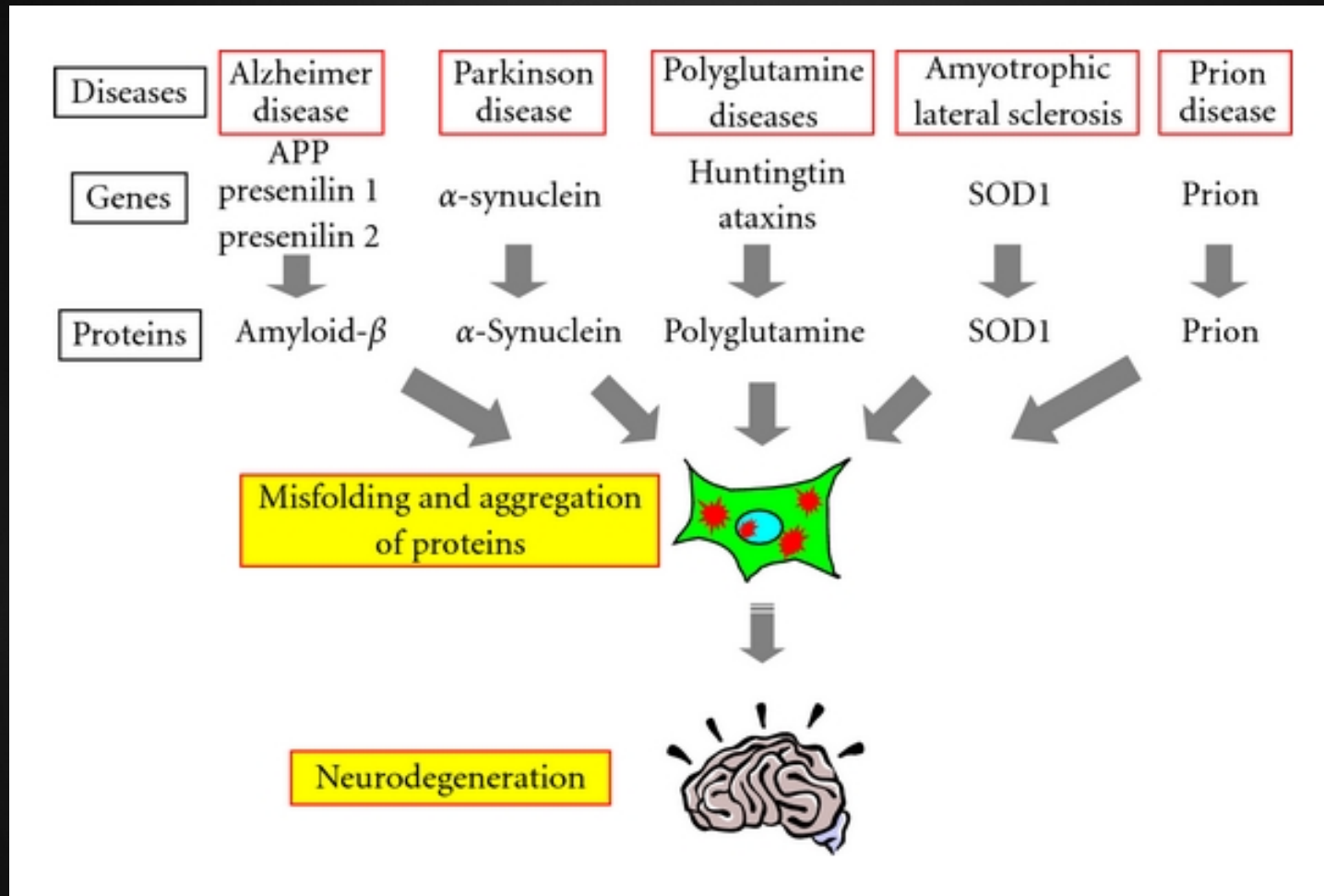
I KLINIKA NEUROLOGICZNA

INSTYTUT PSYCHIATRII I NEUROLOGII, WARSZAWA

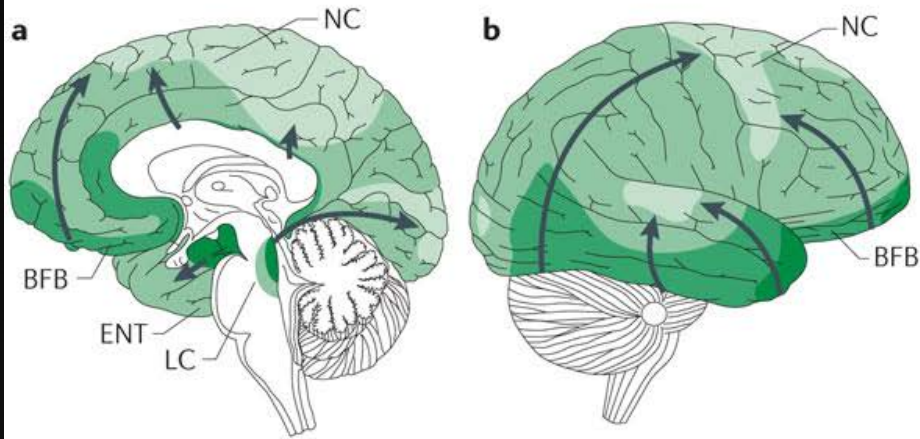
# CHOROBY NEURODEGENERACYJNE

- ▶ STALE ROSNĄCE ROZPOWSZECHNIENIE ZWŁASZCZA W KRAJACH O ŚREDNIM I NISKIM DOCHODZIE (PRICE I WSP., 2014)
- ▶ NAJCZĘSTSZE – OTEPIENIE TYPU ALZHEIMEROWSKIEGO, CHOROBA PARKINSONA
- ▶ CZYNNIKI RYZYKA NIEMODYFIKOWALNE – WIEK, GENY
- ▶ CZYNNIKI RYZYKA MODYFIKOWALNE

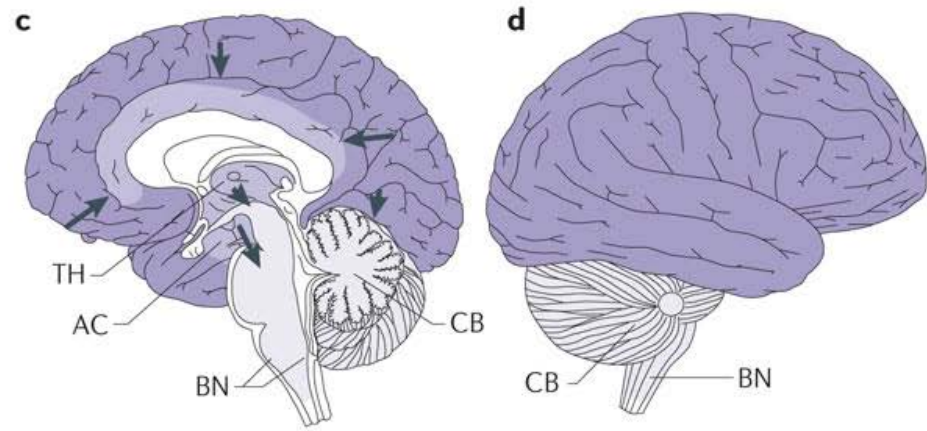
# NEURODEGENERACJA



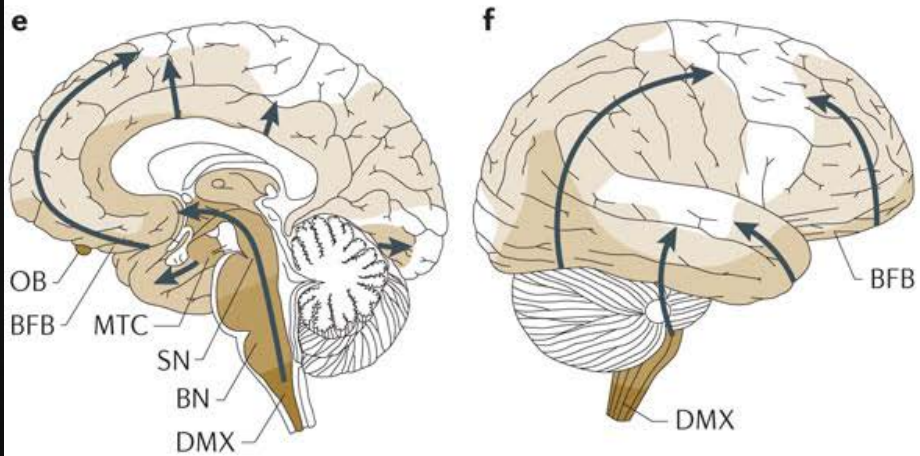
Alzheimer disease: tau



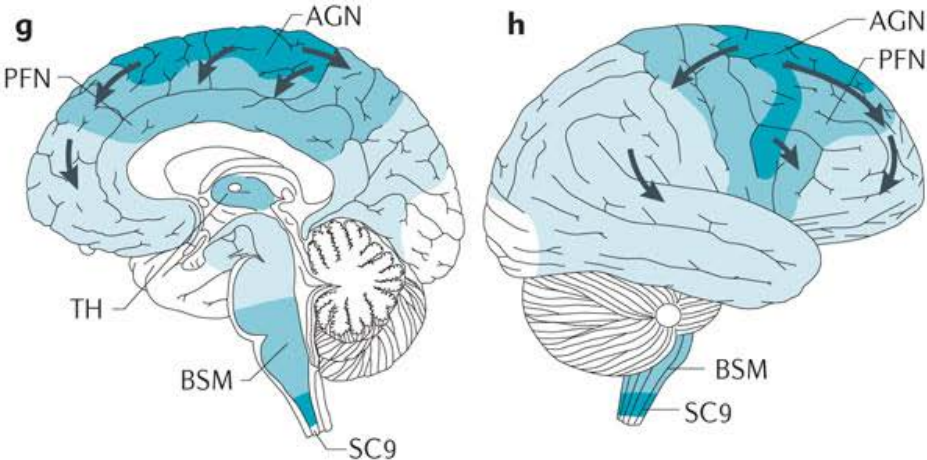
Alzheimer disease: amyloid- $\beta$



Parkinson disease:  $\alpha$ -synuclein



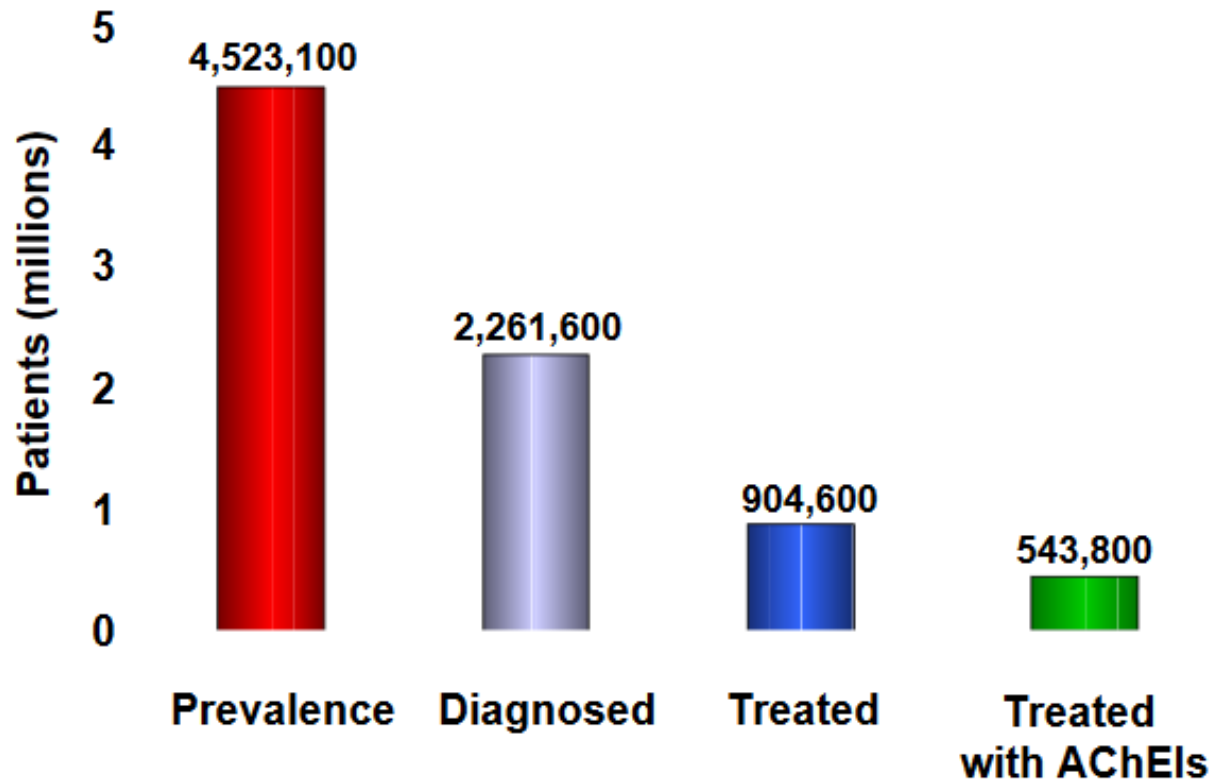
Amyotrophic lateral sclerosis: TDP43



# OTĘPIENIE I CHOROBA ALZHEIMERA

- ▶ KAŻDEGO ROKU ROZPOZNAWANYCH JEST 4,5 MLN NOWYCH PRZYPADKÓW OTĘPIENIA.
- ▶ WEDŁUG RÓŻNYCH PROGNOZ EPIDEMIOLOGICZNYCH (M.IN. WHO) LICZBA CHORYCH PRZEKROCZY W 2040 ROKU 80 MLN.
- ▶ ROZPOWSZECHNIENIE OTĘPIENIA W POPULACJI OSÓB POWYŻEJ 65. ROKU ŻYCIA WYNOSI OD 5,7% DO 10%. AKTUALNĄ LICZBĘ CHORYCH Z OTĘPIENIEM W POLSCE MOŻNA OSZACOWAĆ NA 300 TYS. - 500 TYS.

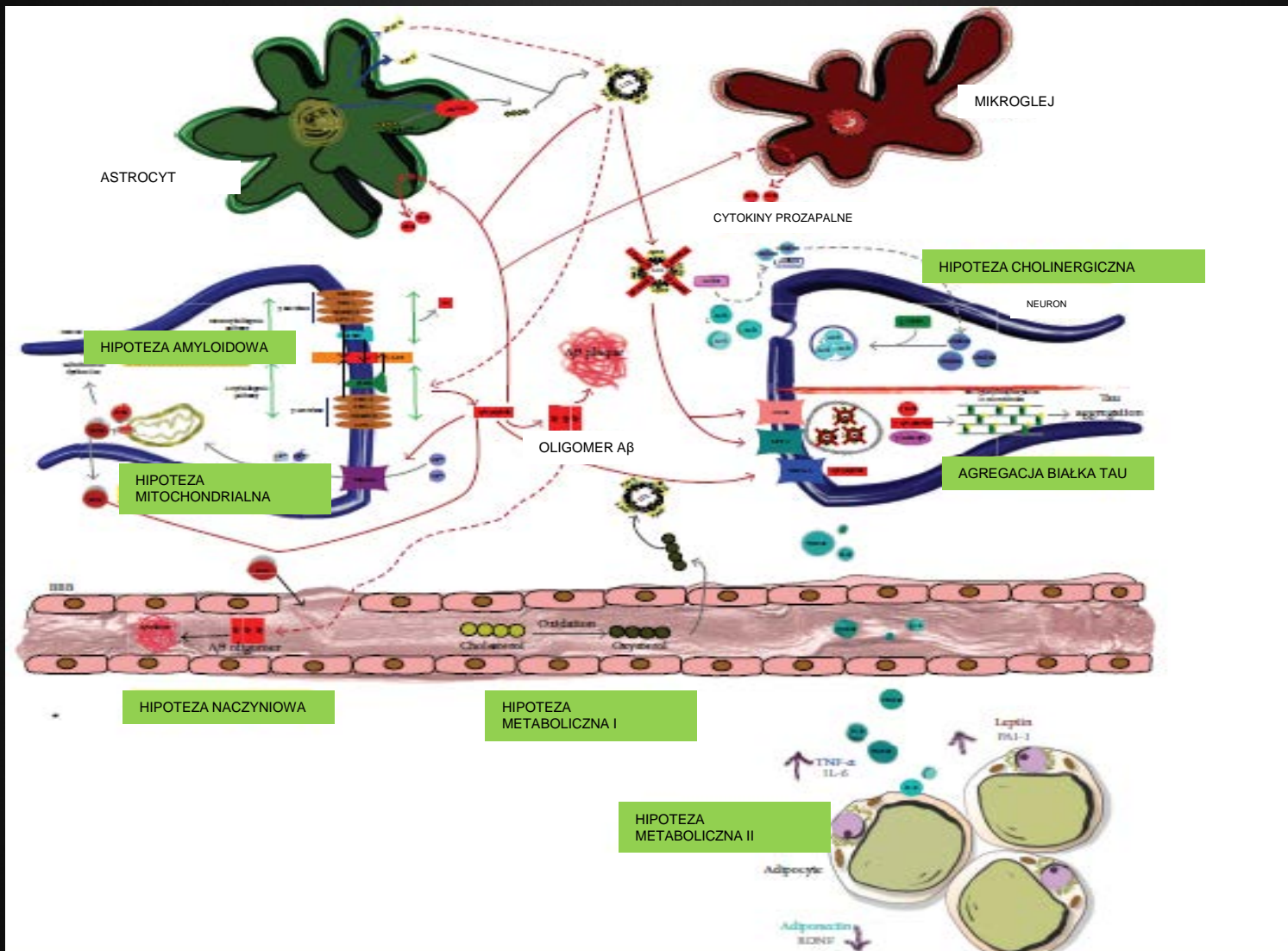
# Treatment of Alzheimer's Disease



Any drug treatment, not limited to acetylcholinesterase inhibitors.

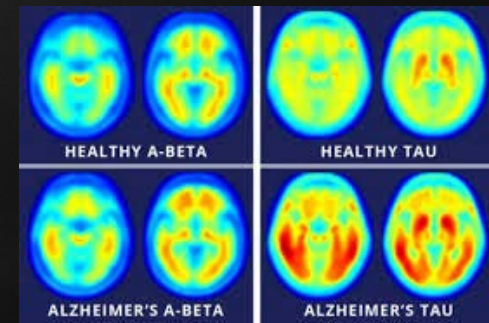
Source: Decision Resources, March 2000.

# CHOROBA ALZHEIMERA



# KIERUNKI ROZWOJU FARMAKOTERAPII W CHOROBAH NEUROZWYRODNIENIOWYCH

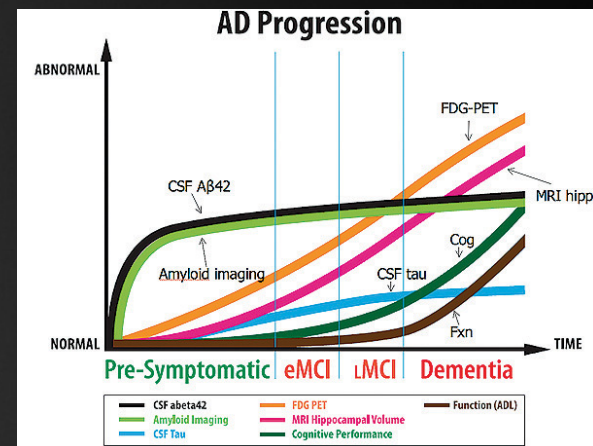
- ▶ NADAL BRAK DOSKONAŁYCH METOD DIAGNOSTYCZNYCH
- ▶ POSZUKIWANIE BIOMARKERÓW
  - ▶ W CHOROBIE ALZHEIMERA
    - ▶ BIAŁKO TAU (T-tau, P-tau) ORAZ AMYLOID  $\beta$  ( $A\beta_{40}$ ,  $A\beta_{42}$ ).
      - ▶ POZIOM BIAŁKA TAU KORELUJE Z INTENSYWNOŚCIĄ DEGENERACJI AKSONALNEJ,  $A\beta$  Z ILOŚCIĄ BLASZEK STARCZYCH. CZUŁOŚĆ I SPECYFICZNOŚĆ – MIĘDZY 80 I 90%.
    - ▶ IZOFORMY APOLIPOPROTEINY E -  $\epsilon_2$ ,  $\epsilon_3$  I  $\epsilon_4$ , KODOWANE PRZEZ RÓŻNE ALLELE I ZWIĄZANE Z RÓŻNYM RYZYKIEM ROZWOJU AD
    - ▶ 26S HYDROKSYCHOLESTEROL
    - ▶ METODY RADIOLOGICZNE - PET





# PRZEDKLINICZNE FAZY ROZWOJU CHOROBY ALZHEIMERA

- ▶ **FAZA I** – BEZOBJAWOWA AMYLOIDOZA MÓZGOWA POTWIERDZONA BIOMARKERAMI
  - ▶ WYSOKI WSKAŹNIK GROMADZENIA SIĘ  $\beta$  - AMYLOIDU W PET
  - ▶ NISKIE STĘŻENIE  $A\beta$  W PMR
- ▶ **FAZA II** – WCZESNE NEUROZWYRODNIENIE
  - ▶ DYSFUNKCJA NEURONALNA W FDG-PET/fMRI
  - ▶ WYSOKIE STĘŻENIE TAU/P-TAU W PMR
  - ▶ ZANIKI KOROWE/ZANIK HIPOKAMPA
- ▶ **FAZA III** – AMYLOIDOZA + NEUROZWYRODNIENIE + DEFICYTY POZNAWCZE (DYSKRETNE)
  - ▶ DYSKRETNE POGORSZENIE SPRAWNOŚCI POZNAWCZEJ

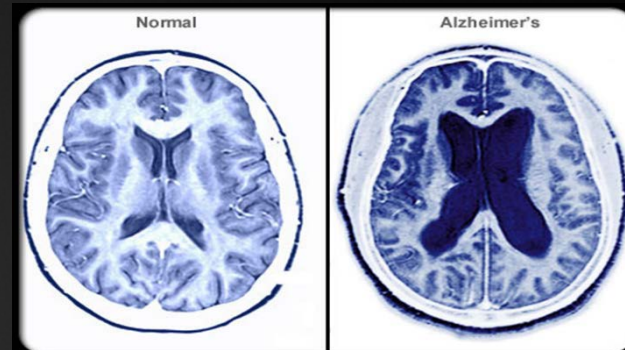


# OBJAWY KLINICZNE CHOROBY ALZHEIMERA

## PROCES ALZHEIMERYZACJI

	<b>NORMA</b>	<b>SCI</b>	<b>MCI</b>	<b>OTĘPIENIE</b>
PAMIĘĆ (SKARGI)	NIE	TAK	TAK	TAK
ZABURZENIA OBIEKTYWNE	NIE	NIE	TAK	TAK
OTĘPIENIE	NIE	NIE	NIE	TAK

# KIERUNKI ROZWOJU FARMAKOTERAPII W CHOROBACH NEURODEGENERACYJNYCH



- ▶ LEKI DZIAŁAJĄCE NEUROPROTEKCYJNIE – PROFILAKTYKA, SPOWALNIANIE PRZEBIEGU
- ▶ LEKI DZIAŁAJĄCE PRZYCZYNOWO – ZMNIEJSZANIE/ZAPOBIEGANIE ISTNIEJĄCEJ PATOLOGII
- ▶ TERAPIE REPARACYJNE
- ▶ LECZENIE OBJAWOWE – PROKOGNITYWNE I NA BPSD W AD, OBJAWY RUCHOWE I POZARUCHOWE – W PD
- ▶ LECZENIE OBJAWOWE - INNE

# LECZENIE ZABURZEŃ POZNAWCZYCH- REKOMENDACJE

IGERO

- OTĘPIENIE LEKKIE I UMIARKOWANE; INHIBITORY CHOLINESTERAZ - W PRZYPADKU NIESKUTECZNOŚCI JEDNEGO MOŻNA PODJĄĆ PRÓBĘ LECZENIA INNYM
- OTĘPIENIE UMIARKOWANE, ZNACZNE: MEMANTYNA
- TERAPIA ŁĄCZONA MOŻE BYĆ ROZWAŻANA JAKO OPCJA
- MONOTERAPIA MEMANTYNĄ W PRZYPADKU PRZECIWSKAZAŃ DO STOSOWANIA INHIBITORÓW, ICH ZŁEJ TOLERANCJI LUB UDOKUMENTOWANEGO BRAKU SKUTECZNOŚCI
- WYBÓR POSTACI FARMACEUTYCZNEJ LEKU- ZINDYWIDUALIZOWANY
- INNE NIŻ POWYŻSZE LEKI NIE SĄ REKOMENDOWANE

# LECZENIE PROKOGNITYWNE

## ▶ INHIBITORY ACETYLOCHOLINOESTERAZY

- ▶ DONEPEZIL 5mg, 10mg, 23mg, TABL. TWARDE, ODT

WSKAZANIA MMSE<24PKT. (NICE 26)

- ▶ RYWASTYGMINA 1,5mg, 3,0mg, 4,5mg, 6,0mg,  
TABLETKI TWARDE, ODT, PASTYLKI TTS 4,6mg, 9,5mg,  
13,3 mg

WSKAZANIA J.W.

## ▶ ANTAGONISTA RECEPTORA NMDA

- ▶ MEMANTYNA – 10mg, 20mg TABL. TWARDE, ODT,  
ROZTWÓR

WSKAZANIA <20 PKT MMSE

# LECZENIE PROKOGNITYWNE

- ▶ PREPARARTY/SUPLEMENTY DIETETYCZNE
  - ▶ SOUVENAID: NUKLEOTYDY URYDYNY, KWASY OMEGA-3, CHOLINA, FOSFOLIPIDY, KWAS FOLIOWY, WITAMINY B12, B6, C, E I SELEN
  - ▶ POZYTYWNY WPŁYW NA FUNKCJE POZNAWCZE
- ▶ SCHELETENS I WSP., 2010; GU I WSP., 2010

# LECZENIE NIEFARMAKOLOGICZNE

- TERAPIA ZAJĘCIOWA
- STYMULOWANIE ZACHOWANYCH FUNKCJI POZNAWCZYCH - PROGRAMY INTERNETOWE

# POZYTYWNE ZNACZENIE TRENINGU PRZY POMOCY GIER WIDEO (NEURORACER) JAKO NARZĘDZIA STYMULACJI FUNKCJI POZNAWCZYCH

- 174 BADANYCH W WIEKU OD 20 DO 79 LAT
- DOWODY NA STYMULACJĘ PLASTYCZNOŚCI MÓZGU
- BADANI BYLI PODDANI TRENINGOWI A PONOWNA OCENA ( EEG I NEUROPSYCHOLOGICZNA) BYŁA PRZEPROWADZONA PO 6 MIESIĄCACH

Anguera i wsp, Nature 2013, Weiner 2014, ACTIVE Rebok, 2014

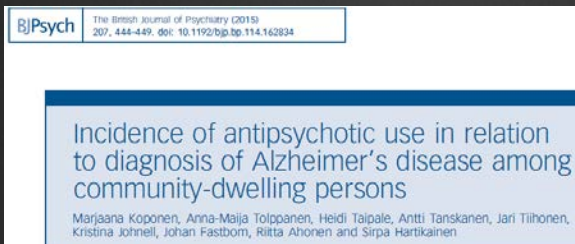


# LECZENIE OBJAWOWE DEPRESJA

- ▶ REKOMENDOWANE LECZENIE W PRZYPADKU WYSTĘPOWANIA OBJAWÓW DEPRESJI
  - ▶ P/WSKAZANE TLPD
  - ▶ ZALECANE I RZUTU: SSRI (SERTRALINA, CITALOPRAM)
  - ▶ II RZUTU - MOKLOBEMID

# LECZENIE OBJAWOWE - BPSD

- ▶ CZASAMI WYSTARCZAJĄ ACHE-I LUB MEMANTYNA
- ▶ NEUROLEPTYKI WYMAGAJĄ OSTROŻNEGO STOSOWANIA, ZWŁASZCZA U OSÓB Z CZYNNIKAMI RYZYKA CHORÓB SERCOWO NACZYNIOWYCH
- ▶ KARBAMAZEPINA, KWAS WALPROINOWY W STANACH POBUDZENIA
- ▶ TRAZODON W BEZSENNOŚCI



*Aging Clin Exp Res*. 2016 Oct;28(5):1015-21. doi: 10.1007/s40520-015-0502-5. Epub 2015 Dec 6.

**NEURODEM: assessment of the iatrogenic alert indicator for nursing home patients with Alzheimer's or Alzheimer-like disease.**

Henni S<sup>1,2</sup>, Damier FD<sup>3</sup>, Sonnici A<sup>3,4</sup>, Feinard Q<sup>3,5</sup>, Vevrac Q<sup>3,4,6</sup>, Pujol JF<sup>3,7</sup>, de Decker L<sup>3,4</sup>, Berrut G<sup>3,4</sup>, Piessard S<sup>3,5,8</sup>.

Author information

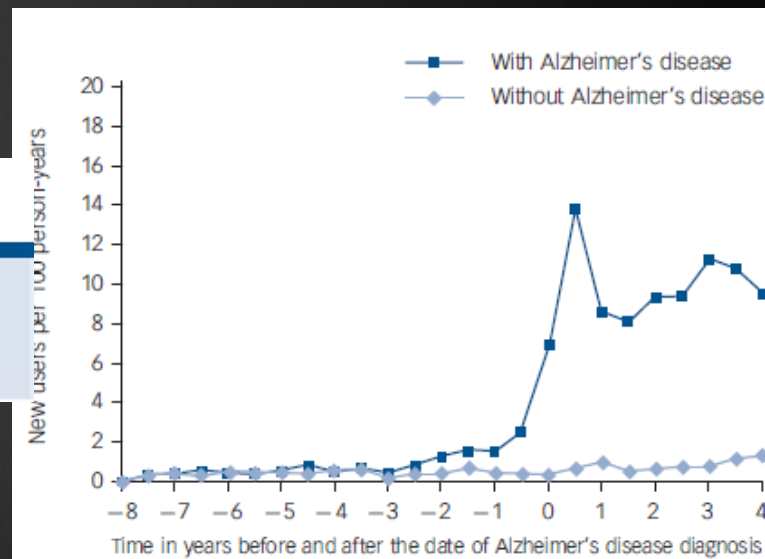
#### Abstract

**INTRODUCTION:** Neuroleptics are known to induce Parkinsonism, tardive dyskinesia and their long-term use was associated with increased risk of hip fractures and impaired cognitive function and even death.

**METHODS:** The primary objective of Neurodem study was to determine the IAI of patients with Alzheimer's disease in French NH.

**RESULTS:** 1022 patients were enrolled. The IAI was 24.8 %. Multivariate logistic analysis showed that having a severe form of dementia, resident without MMS evaluation the last 12 months and having a prescription for an anxiolytic drug were associated with a higher risk of having a prescription for an antipsychotic drug.

**CONCLUSION:** The results from our study show that the percentage of patients receiving an antipsychotic drug (24.8 %) was higher than the national average (18 %). Effective educational activities about appropriate use of antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease are needed.



**Fig. 2** Incidence of antipsychotic use in relation to diagnosis of Alzheimer's disease among persons with and without Alzheimer's disease.

The date of Alzheimer's disease diagnosis of the person with Alzheimer's disease was defined as the index date (point zero) for the matched control person without Alzheimer's disease.

# KIERUNKI ROZWOJU

- ▶ PREWENCJA ?
- ▶ LECZENIE PRZYCZYNOWE – KONIECZNA DIAGNOSTYKA W FAZIE PRZEDKLINICZNEJ
- ▶ SKUTECZNE LECZENIE BPSD – POSZUKIWANIE „IDEALNEGO” LEKU – NOWE KONCEPCJE

# ZAWSZE LEPIEJ ZAPOBIEGAĆ...

- ▶ WITAMINA E? (DYSKEN I WSP., 2014)
- ▶ OWOCE/WARZYWA ZAWIERAJĄCE FLAWONOLE (FISSETIN)
- ▶ KURKUMA – TUMERON (STYMULACJA NEUROGENEZY)
- ▶ KURKUMINA – DZIAŁA PRZECIWAPALNIE (FERRARI I WSP., 2014)
- ▶ ZIELONA HERBATA (BORGWARDT I WSP., 2014)

**TABLE 4. Odds ratio of association of curry consumption with cognitive impairment (Mini-Mental State Examination score of  $\leq 23$ ), Singapore National Mental Health Survey, 2003**

Curry consumption*	Crude		Adjusted†	
	Odds ratio	95% confidence interval	Odds ratio	95% confidence interval
Never/rarely	1		1	
Occasionally	0.62	0.41, 0.92	0.62	0.38, 1.03
Often	0.65	0.44, 0.97	0.51	0.21, 0.90

† Adjusted for age, gender, ethnicity, educational levels, instrumental activities of daily living/basic activities of daily living dependence (hierarchical levels), social activities (three levels), productive activities (three levels), fitness activities (three levels), visual impairment, hearing impairment, hypertension, dyslipidemia, coronary artery disease, congestive heart failure, diabetes, stroke, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, depression, frequency of nonsteroidal antiinflammatory drug use, frequency of steroid use, alcohol consumption, smoking, and curry consumption.

# ZAWSZE LEPIEJ ZAPOBIEGAĆ...

- ▶ CZYNNIKI RYZYKA CHORÓB NACZYNIOWYCH
- ▶ SPORT
- ▶ WYKSZTAŁCENIE/TRENING MÓZGU
- ▶ HOBBY
- ▶ FUNKCJE SPOŁECZNE
- ▶ DIETA ŚRÓDZIEMNOMORSKA (B12, E, KWAS FOLIOWY)

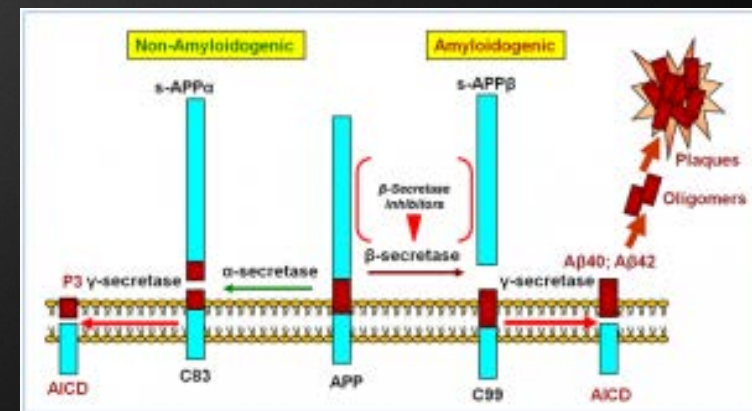


# ZAWSZE LEPIEJ ZAPOBIEGAĆ...

- ▶ BADANIA:
  - ▶ preDIVA (PREVENTION OF DEMENTIA BY INTENSIVE VASCULAR CARE)
  - ▶ FINGER (FINNISH GERIATRIC INTERVENTION STUDY)
  - ▶ MAPT (MULTIDOMAIN ALZHEIMER PREVENTIVE STUDY)
  - ▶ NARODOWY PLAN PREWENCJI AD W USA (CRENEZUMAB) – NOSICIELE MUTACJI PRESENILINY-1

# LECZENIE PRZYCZYNOWE AD

- ▶ ZAPOBIEGANIE POWSTAWANIU BETA-AMYLOIDU
  - ▶ SZCZEPIONKI (BAPINEZUMAB, CRENEZUMAB, SOLANEZUMAB)
  - ▶ INHIBITORY BETA I GAMMA-SEKRETAZ (SEMAGACESTAT, LILLY, 2010)
  - ▶ STYMULACJA ALFA-SEKRETAZY



# LECZENIE PRZYCZYNOWE AD

- ▶ ZAPOBIEGANIE AGREGACJI I FOSFORYLACJI BIAŁEK TAU
  - ▶ REMBER – HAMOWANIE AGREGACJI BIAŁEK TAU – III FAZA, FDA), HAMOWANIE GSK- $\beta$ ;
  - ▶ AADvac – SZCZEPIONKA (Samomone i wsp., 2014)
  - ▶ DAVUNETIDE – STABILIZATOR MIKROTUBUL
- ▶ ZAPOBIEGANIE PROCESOM ZAPALNYM, APOPTOZIE, PROCESOM OKSYDOREDUKCYJNYM



# TERAPIA GENOWA



BADANIE KLINICZNE FAZY I, II (2001)  
ZASTOSOWANIA TERAPII GENOWEJ WE  
WCZESNYCH FAZACH AD:

- FIBROBLASTY MODYFIKOWANE GENETYCZNIE  
BĘDĄCE ŹRÓDŁEM NGF WSZCZEPIANE W  
OKOLICE JĄDRA MEYNERTA.

POPRAWA ZDOLNOŚCI POZNAWCZYCH PO  
5-LETNIEJ OBSERWACJI

TUSZYNSKI M I WSP. 2005, BLESCH A., TUSZYNSKI MH, 2007, BOWERS WJ I WSP. 2011

# KOMÓRKI MACIERZyste

- WSZCZEPIANIE KOMÓREK MACIERZYSTYCH BEZPOŚREDNIO DO HIPOKAMPÓW; (PORCINE INDUCED PLURIPOTENT CELLS) (ISRAEL I WSP. 2012, PETKOW I WSP. 2011, LUNN I WSP 2011)
- WSZCZEPIANIE KOMÓREK MODYFIKOWANYCH GENETYCZNIE JAKO ŹRÓDŁA CZYNNIKÓW WZROSTU (NGF, VEGF, IGF, BDNF)
- STYMULACJA NEUROGENEZY (WALDAU B., SHETTY AK 2008, DANTUMAI WSP. 2011)
- PRÓBY KLINICZNE FAZY I, IIB X 3

# LECZENIE OBJAWOWE - BPSD

## KIERUNKI ROZWOJU

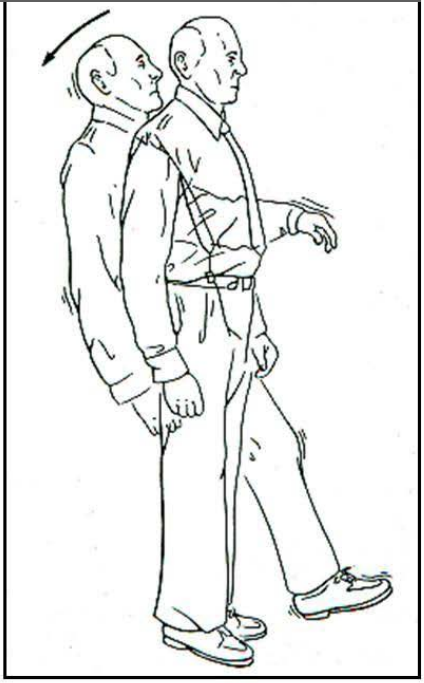
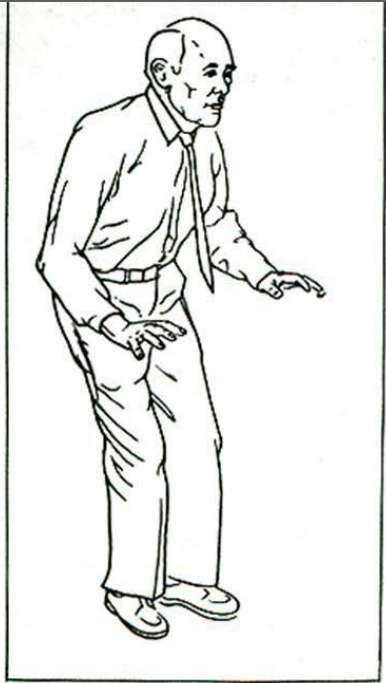
ACHE-I + DODATKOWE EFEKTY (NP. antagonizm 5-HT<sub>6</sub>)?

# CHOROBA PARKINSONA

# Chód parkinsonowski

# Retropulsja

# Festynacja, zbyt szybki chód



Bradykinezja,  
 Drżenie spoczynkowe  
 Sztywność mięśni  
 Zaburzenia posturalne i chodu

Hughes i wsp., 1992



# LECZENIE PD – OBSZARY TERAPEUTYCZNE

- ▶ OBJAWY RUCHOWE
- ▶ POWIKŁANIA OBJAWÓW RUCHOWYCH
  - ▶ WEARING OFF
  - ▶ DYSKINEZY
  - ▶ FREEZING I ZESPOŁY ON-OFF
- ▶ OBJAWY POZARUCHOWE
  - ▶ ZABURZENIA NASTROJU
  - ▶ ZABURZENIA POZNAWCZE
  - ▶ ZABURZENIA AUTONOMICZNE
- ▶ LECZENIE MODYFIKUJĄCE PRZEBIEG CHOROBY
- ▶ LECZENIE OPERACYJNE

# Co leczymy? - dominujące objawy ruchowe w PD

Objawy	Czas pojawienia się	Rozpowszechnienie
Objawy ruchowe		
Drżenie spoczynkowe	W chwili rozpoznania lub później	-70% w chwili rozpoznania
Bradykinezja	W chwili rozpoznania	Wszyscy
Sztywność	W chwili rozpoznania lub później	- 90%

# Co leczymy? – wczesne objawy pozaruchowe

Objawy	Czas pojawienia się	Rozpowszechnienie
Wczesne objawy pozaruchowe		
Hiposmia	Może wyprzedzać rozpoznanie	-25-97% w chwili rozpoznania
Zmęczenie	-II-	-60%
Depresja	-II-	-25%
RBD	Może poprzedzać rozpoznanie o $\geq 15$ lat	-30%
Zaparcie	Może wyprzedzać rozpoznanie	-30%



# Co leczymy? - objawy późne

Objawy	Czas pojawienia się	Rozpowszechnienie
Późne objawy		
Oporne na leczenie farmakologiczne objawy osiowe - freezing/niestabilność postawy - dysfagia	5-10 lat po początkowych objawach ruchowych	-90% chorych po 15 latach
Zaburzenia psychiczne - lęk	-II-	-55%
Zaburzenia autonomiczne - „zawroty, wrażenie niestabilności związane z postawą” - Ślinotok - Parcia naglące - Nycturia - Zaburzenia seksualne	-II-	-15% -30% -35% -35% -20%
Zaburzenia funkcji poznawczych - łagodne - Otępienie	Prawdopodobieństwo rośnie wraz z czasem od zachorowania	- 35% w chwili rozpoznania, 50% po 5 latach ->80% po 20 latach od rozpoznania

# Cele leczenia w PD

- ▶ Redukcja objawów ruchowych (leczenie objawowe – farmakologiczne/chirurgiczne/fizjoterapia)
- ▶ Zapobieganie pojawieniu się powikłań i ich leczenie
- ▶ Zmniejszenie nasilenia objawów pozaruchowych: zaburzeń nastroju, zaburzeń funkcji poznawczych, zaburzeń snu, objawów wegetatywnych

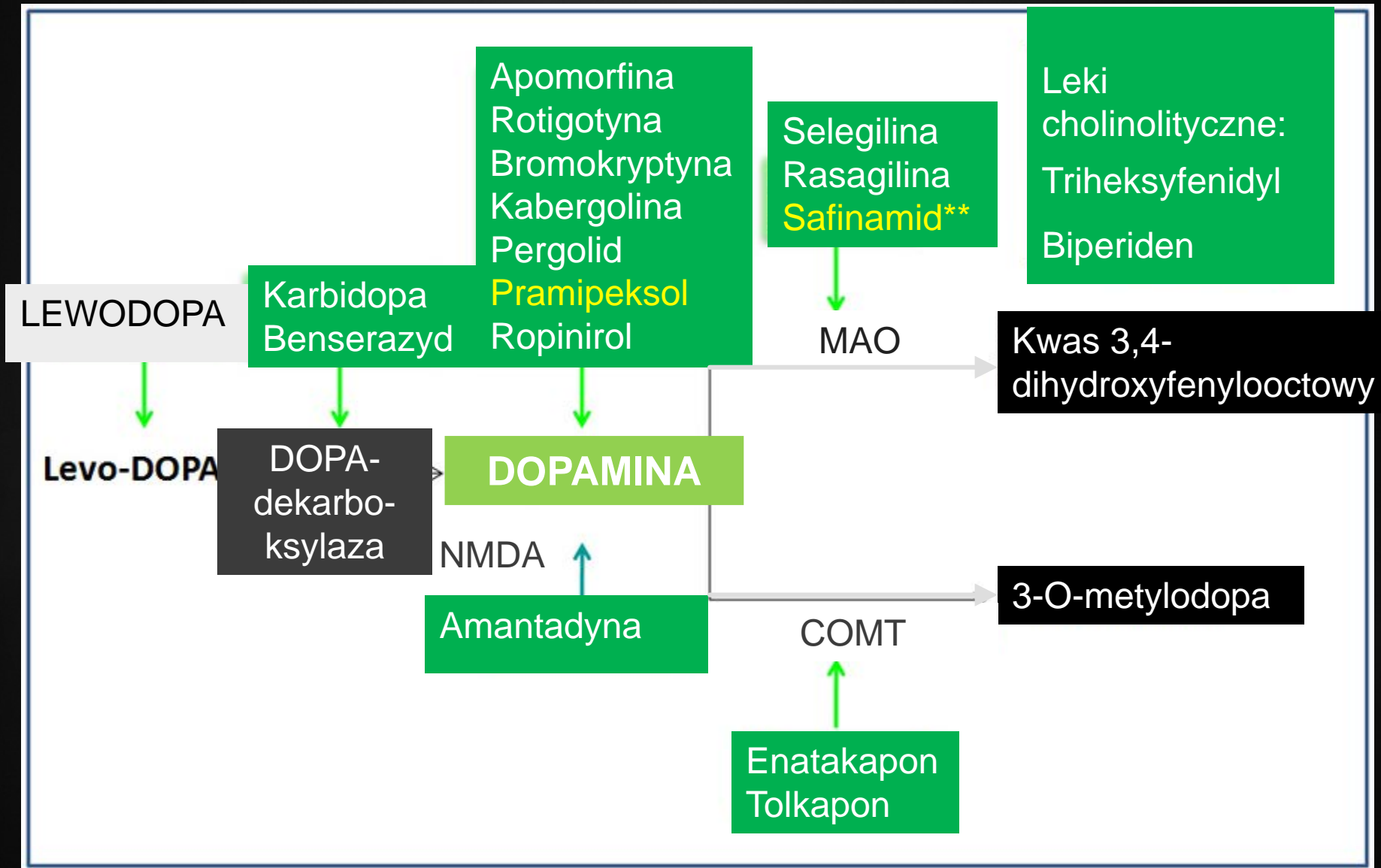
# Cele leczenia w PD

- ▶ Odtworzenie uszkodzonych struktur nerwowych, a tym samym zaburzonych przez chorobę funkcji neuronalnych (terapia genowa, czynniki troficzne, transplantacje komórek macierzystych/innych)
- ▶ Zwolnienie postępu choroby (neuroprotekcja/neuromodulacja)
- ▶ W perspektywie - zapobieganie wystąpieniu objawów choroby u osób z grupy ryzyka...

# CHOROBA PARKINSONA

- ▶ NOWOCZESNE METODY TERAPII?
  - ▶ LEWODOPA – 40 LAT NA RYNKU  
(REJESTRACJA SINEMETU I  
MADOPARU – 1975)
  - ▶ PRAMIPEKSOL I ROPINIROL – 1997
  - ▶ NOWOŚCI – DROXIDOPA,  
ISTRADEFILINA, SAFINAMIDE

# Grupy leków w farmakoterapii PD



# FAZY CHOROBY

ŁAGODNA

UMIARKOWANA

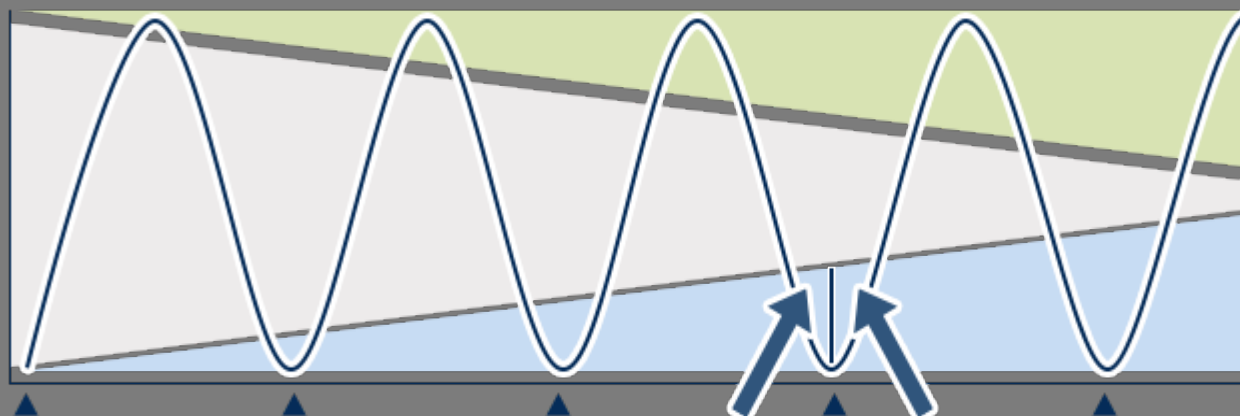
CIĘŻKA

Dopamine agonists  
MAO inhibitors  
LD/CD

Oral LD/CD (frequent dosing)  
MAO inhibitors  
Dopamine agonists

LD/CD intra-duodenal  
infusion  
Deep brain stimulation

Blood Levels of Levodopa



Dyskinesia

"ON" Time  
Therapeutic Window

"OFF" State

Fluctuations

Early "Wearing OFF"

Delayed "ON"

Levodopa Administration

# Leki w PD – podsumowanie (1)

Medication Class	Efficacy <sup>a</sup>	Dosage	Level of Recommendation <sup>b</sup>		Indication	Adverse Effects
			Monotherapy <sup>c</sup>	Adjunct Therapy		
<b>Levodopa-PDDI</b>						
Levodopa-carbidopa	1	Titrate to initial dose of 100/25 mg thrice daily; max, 1500/375 mg/d or more based on symptoms	A	A	All motor symptoms	Nausea, orthostatic hypotension, dyskinesia, and hallucinations
Levodopa-benserazide	1	Titrate to initial dose of 100/25 mg thrice daily; max, 1500/375 mg/d or more based on symptoms	A	A	All motor symptoms	Same as levodopa-carbidopa
<b>Dopamine agonists</b>						
Pramipexole	2	Start 0.125 mg thrice daily; max, 4.5 mg/d	A	A	All motor symptoms	Nausea, orthostatic hypotension, hallucinations, ICDs, edema, and increased sleepiness (including sleep attacks)
Pramipexole extended release	2	0.26 mg, 0.52 mg, 1.05 mg, 2.1 mg, or 3.15 mg once daily	A	A	All motor symptoms	Same as pramipexole
Ropinirole	2	Start 0.25 mg thrice daily; max, 24 mg/d	A	A	All motor symptoms	Same as pramipexole
Ropinirole prolonged release	2	6-24 mg once daily	A	A	All motor symptoms	Same as pramipexole
Rotigotine	2	Start 2 mg/24 h; max, 16 mg/24 h	A	A	All motor symptoms	Same as pramipexole

# Leki w PD – podsumowanie (2)

MAOBIs						
Selegiline	3	2.5 mg once daily; max, 5 mg twice daily	A	U	Early, mild symptoms, and MF	Stimulant effect, dizziness, headache, confusion, and exacerbation of levodopa adverse effects
Rasagiline	3	1 mg once daily	A	A	Early, mild symptoms, and MF	Headache, arthralgia, dyspepsia, depression, flulike syndrome, exacerbation of levodopa adverse effects, and constipation
COMTIs						
Entacapone	3	200 mg with each dose of levodopa; max, 8/d		A	MF	Dark-colored urine and exacerbation of levodopa adverse effects
Tolcapone	3	100-200 mg thrice daily		A	MF	Dark-colored urine, exacerbation of levodopa adverse effects, and hepatotoxicity
Unspecified						
Amantadine	4	Start 100 mg once daily; max, 4 times daily (thrice daily is typical)	U	C	Gait dysfunction and dyskinesia	Hallucinations, confusion, blurred vision, ankle edema, livedo reticularis, nausea, dry mouth, and constipation



# Leki w PD – podsumowanie (3)

$\beta$ -Blocker						
Propranolol	5	Start 40 mg twice daily; max, 320 mg/d	U	U	Tremor	Fatigue and dizziness
Anticholinergic						
Trihexyphenidyl	4	Start 1 mg once daily; typical maintenance dose 2 mg thrice daily	U	U	Tremor	Hallucinations, CI, nausea, dry mouth, blurred vision, urinary retention, and constipation
Benzotropine	4	Start 0.5-1 mg once daily; usual dose 1-2 mg thrice daily	U	U	Tremor	Same as trihexyphenidyl
Neuroleptic						
Clozapine	Undetermined <sup>d</sup>	Start 6.25-12.5 mg at bedtime; max, 150 mg/d		C for tremor; U for dyskinesia	Tremor and dyskinesia	Agranulocytosis, myocarditis, seizures, sedation, and orthostatic hypotension

Abbreviations: CI, cognitive impairment; COMTIs, catechol-O-methyltransferase inhibitors; ICDs, impulse control disorders; MAOBIs, monoamine oxidase type B inhibitors; MF, motor fluctuations; PDDI, peripheral dopa decarboxylase inhibitor.

<sup>a</sup> Efficacy scored from 1 (most effective) to 5 (least effective).

<sup>b</sup> Level of recommendation is based on the number and strength of studies (as

defined by American Academy of Neurology classes I-IV as outlined in eTable 1 in the Supplement) available: A = established effective; B = probably effective; C = possibly effective; U = data inadequate or conflicting.<sup>137</sup>

<sup>c</sup> Cells are left empty when medication is not used as monotherapy.

<sup>d</sup> Refers only to the indeterminate efficacy of clozapine for tremor (not hallucinations or dyskinesia).

# Nowości

- ▶ W Polsce dostępność agonisty – Pramipeksolu
- ▶ Safinamid (Xadago, zarejestrowany w Europie jako terapia dodana; złożony mechanizm działania – inhibitor MAO-B i zwrotnego wychwytu dopaminy, hamuje wpływ glutaminianu)
- ▶ Nowe doustne preparaty lewodopy o przedłużonym uwalnianiu (DM-1992, AP-09904, po badaniu APEX-PD zaaprobowany przez FDA w 2015 – IPX066 – zawiera L-dopę w postaci standardowej i o przedłużonym uwalnianiu, dawkowany 3-4x/d)
- ▶ Pardoprunox – agonista 5HT1A i częściowy agonista rec. DA – w trakcie badań
- ▶ Leczenie objawów pozaruchowych:
  - ▶ Pimawanseryna – selektywny odwrotny agonista 5-HT2A – w terapii zaburzeń psychiatrycznych

# Fazy choroby

ŁAGODNA

UMIARKOWANA

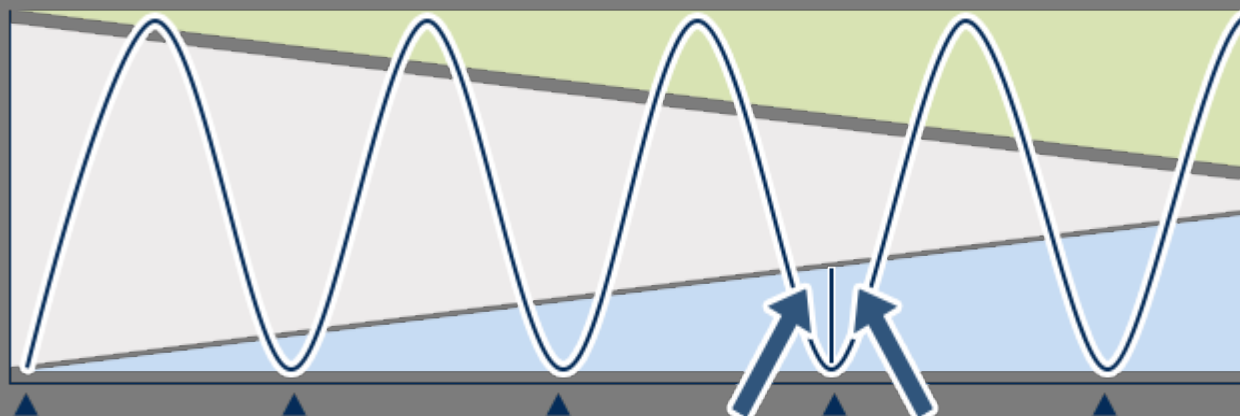
CIĘŻKA

Dopamine agonists  
MAO inhibitors  
LD/CD

Oral LD/CD (frequent dosing)  
MAO inhibitors  
Dopamine agonists

LD/CD intra-duodenal  
infusion  
Deep brain stimulation

Blood Levels of Levodopa



Dyskinesia

"ON" Time  
Therapeutic Window

"OFF" State

Fluctuations

Early "Wearing OFF"

Delayed "ON"

Levodopa Administration

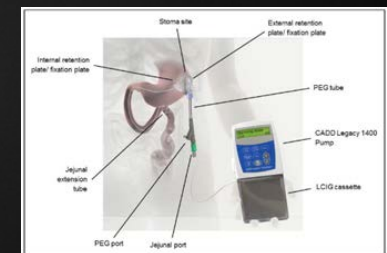
# Ciągła stymulacja dopaminergiczna

- ▶ Realizowana za pośrednictwem
  - ▶ Duodenal lewodopa (Duodopa, L-dopa 20 mg/ml + karbidopa 5mg/ml) w monoterapii
  - ▶ Apomorfiny S.C. w skojarzeniu z lewodopą
  - ▶ DBS – głębokiej stymulacji mózgu – zwykle nadal z lewodopą (redukcja 30-50% dawki)
- ▶ Rozważana w sytuacji, gdy tzw. optymalne leczenie doustne staje się nieskuteczne lub wywołuje działania niepożądane;
- ▶ efekty to: Skrócenie *off*, Wydłużenie *on*, redukcja nasilenia objawów w fazie *off*, zmniejszenie nasilenia dyskinez płasawicznych, redukcja objawów nocnej niesprawności chorego, zmniejszenie nasilenia objawów pozaruchowych.

# Duodopa (LICG)

- ▶ + Zmniejszenie fluktuacji ruchowych i trwania faz „off”
- ▶ + Średnie nasilenie dyskinez zmniejszone o 90% w ciągu 6-mies. terapii
- ▶ + Pozytywny wpływ na objawy pozaruchowe (zaburzenia lękowe, zaburzenia snu)
- ▶ - Kwalifikacja w szpitalu – lek podawany przez sondę nosowo-żołądkową przez kilka dni
- ▶ - Wymagana procedura PEG i utrzymywanie PEG
- ▶ - Ryzyko przemieszczenia się katetera
- ▶ - Problemy z systemem infuzyjnym (zatkanie)
- ▶ - Niezbędna codzienna pomoc opiekuna
- ▶ - Polineuropatia?

Bogucki i wsp., 2014; Marras, 2016



# Kierunki rozwoju

- ▶ Nowe formy preparatu umożliwiające podawanie mniejszych objętości – badanie NCT02448914
- ▶ Opracowywanie form do podań podskórnych - ND0612L L-dopa/karbidopa 60/14/ml – ograniczenie objętości do 4,5 ml/d

# Apomorfina

- ▶ + Podawana z lewodopą P.O. powoduje zmniejszenie fluktuacji ruchowych i trwania faz „off”, redukcję nasilenia dyskinez
- ▶ + podawana podskórnie w iniekcjach lub pompie
- ▶ + Stabilny efekt
  
- ▶ - Kwalifikacja i ustalenie dawki optymalnej (30-160 mg/d) w warunkach szpitalnych, konieczna premedykacja lekami p/wymiotnymi
- ▶ - Możliwe powikłania psychotyczne (ryzyko podobne, jak w przypadku leków dopaminergicznym), senność, hiperseksualizm
- ▶ - Przeciwwskazana w nasilonej hipotonii ortostatycznej
- ▶ - Powstawanie guzków podskórnych w miejscach wkłucia
- ▶ - Konieczna codzienna pomoc opiekuna w przygotowaniu infuzji i podłączeniu pompy

# DBS – głęboka stymulacja mózgu (DBS STN, DBS GPi)

- ▶ + Hamowanie aktywności neuronalnej w wyniku przewlekłej depolaryzacji błony komórkowej neuronów
- ▶ + Możliwe wielokrotne, nieinwazyjne dostosowywanie parametrów stymulacji do aktualnego stanu neurologicznego pacjenta
- ▶ + Redukcja objawów choroby (reagujących na leczenie dopaminergiczne)
- ▶ + Zmniejszenie fluktuacji ruchowych - wydłużenie czasu trwania stanu on - zmniejszenie nasilenia objawów w stanie off - redukcja nasilenia dyskinez
- ▶ + Zmniejszenie dawek przyjmowanych leków
- ▶ + Efekt długotrwały (wpływ na drżenie i sztywność, fluktuacje ruchowe i dyskinezy przez około 10 lat, bradykineza 8-9lat)



# DBS

- ▶ - Możliwość pogorszenia mowy
- ▶ - Zaburzenia emocjonalne (hipomania, depresja, próby S)
- ▶ - Ryzyko pogorszenia funkcji poznawczych
- ▶ - Konieczność kwalifikacji w warunkach szpitalnych
  - ▶ 30-40% wstępnie zakwalifikowanych nie spełnia kryteriów

# Kierunki rozwoju

- ▶ Implantacja obustronna, podwójne elektrody
- ▶ Nowe cele dla DBS jako szansa na zmniejszenie objawów niezależnych od układu dopaminergicznego (PPN (jądro konarowo-mostowe), SNr (część siatkowata istoty czarnej))

Giugni i Okun, Curr Opin Neurol.  
2014

# Nowe kierunki badań w PD

- ▶ Metody operacyjne – implantacje komórek macierzystych, modyfikowanych fibroblastów
- ▶ Metody farmakologiczne ukierunkowane na wydłużenie fazy on, skrócenie off, redukcję dyskinez
- ▶ Metody nefarmakologiczne – TMS, metody rehabilitacyjne-ćwiczenia, joga, taniec, Tai-Chi,

Jenner *Translational Neurodegeneration* 2015, 4:3  
<http://www.translationalneurodegeneration.com/content/4/1/3>



Translational  
Neurodegeneration

**REVIEW**

**Open Access**

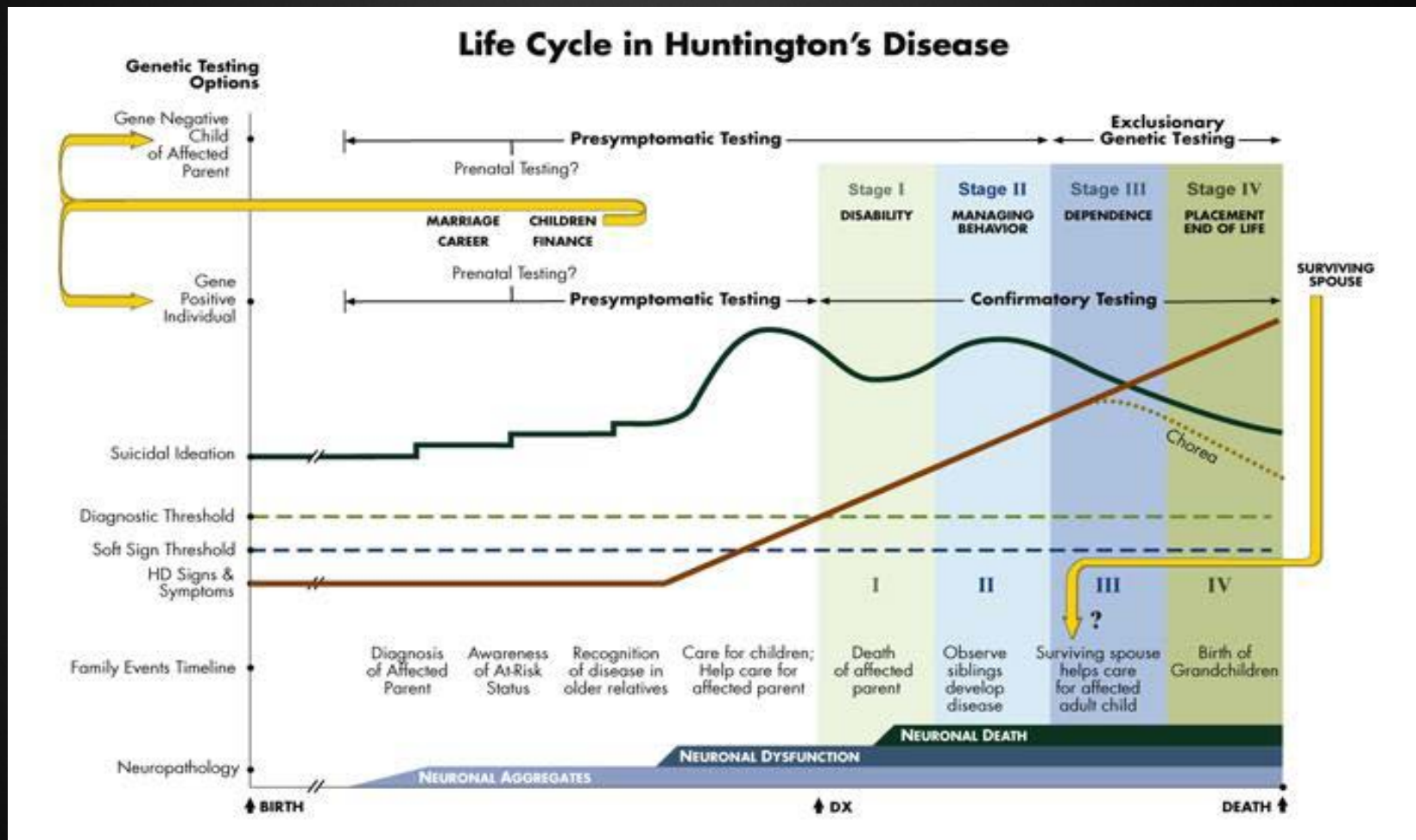
## Treatment of the later stages of Parkinson's disease – pharmacological approaches now and in the future

Peter Jenner

# Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona

- ▶ Leczenie pacjentów z zaawansowaną fazą choroby Parkinsona powinno odbywać się w wyspecjalizowanych ośrodkach, referencyjnych dla tej grupy chorych.....

# CHOROBA HUNTINGTONA - PERSPEKTYWY



# CHOROBA HUNTINGTONA

- ▶ **Możliwości terapeutyczne:**
  - Leczenie objawowe,
  - Leczenie neuroprotekcyjne(?)
  - Leczenie przyczynowe...
  - Rehabilitacja lecznicza,
    - Kinezyterapia,
    - Terapia zajęciowa,
- ▶ **Opieka multidyscyplinarna,**
  - Psycholog,
    - Konieczna opieka psychologiczna również dla opiekuna pacjenta!
  - Logopeda,
  - Opiekun społeczny, jeśli istnieje taka konieczność

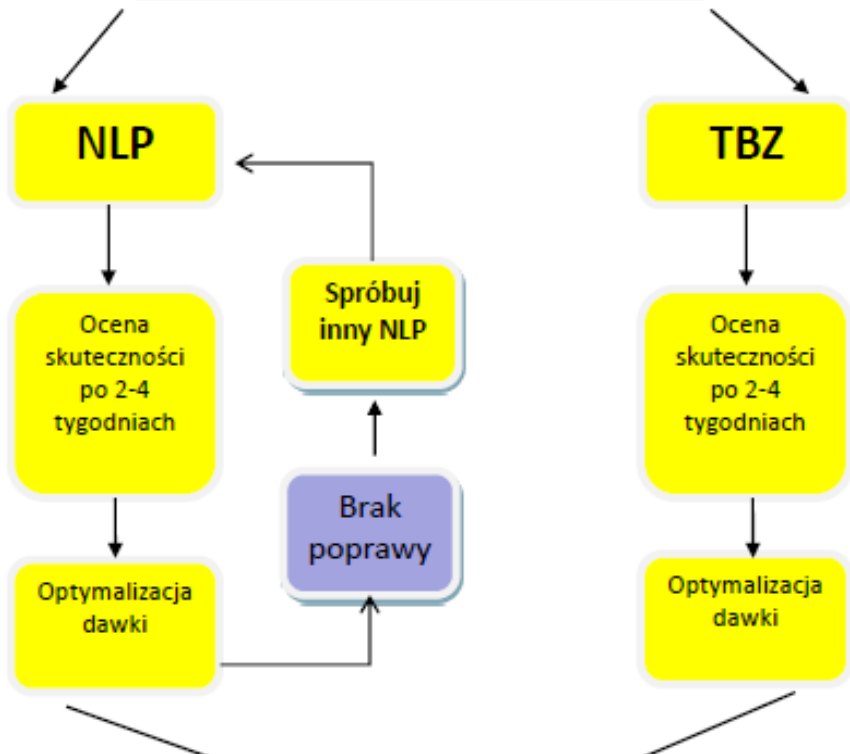
# OGÓLNE ZASADY LECZENIA

## GRUPY LEKÓW

- TETRABENAZYNA
- NEUROLEPTYKI
- AMANTADYNA
- BENZODWUAZEPINY

CELEM LECZENIA NIE JEST CAŁKOWITE  
WYELIMINOWANIE RUCHÓW  
MIMOWOLNYCH LECZ POPRAWA  
JAKOŚCI ŻYCIA!

**Ruchy mimowolne spełniające  
 wskazana do leczenia**



**Wskazane gdy:**

- obj. psychotyczne
- depresja
- noncompliance

**Dawki początkowe (mg):**

- **olanzapina** 2.5-10
- **risperidon** 0.5-2
- **haloperidol** 0.5-2
- **kwetiapina** 25-200
- **tiapryd** 50-200
- **aripiprazol** 2-15
- **sulpiryd** 100-600

**Przeciwwskazane  
 gdy:**

- obj. psychotyczne
- depresja
- noncompliance

**Dawkowanie:**

- początkowo 12.5mg 1x/d.
- zwiększać stopniowo o 12.5mg co 2-3 dni do 75-100mg/d

**Ocena stopnia  
 poprawy**

Terapia łączona  
 (NLP + TBZ  
 lub  
 NLP + BDZ)

Brak poprawy

Brak poprawy

Skieruj do specjalisty

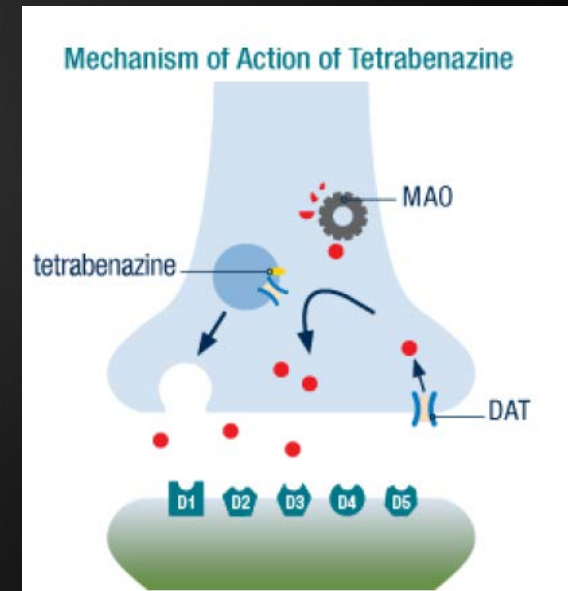
Poprawa

Kontynuacja  
 terapii  
 (NLP lub TBZ)

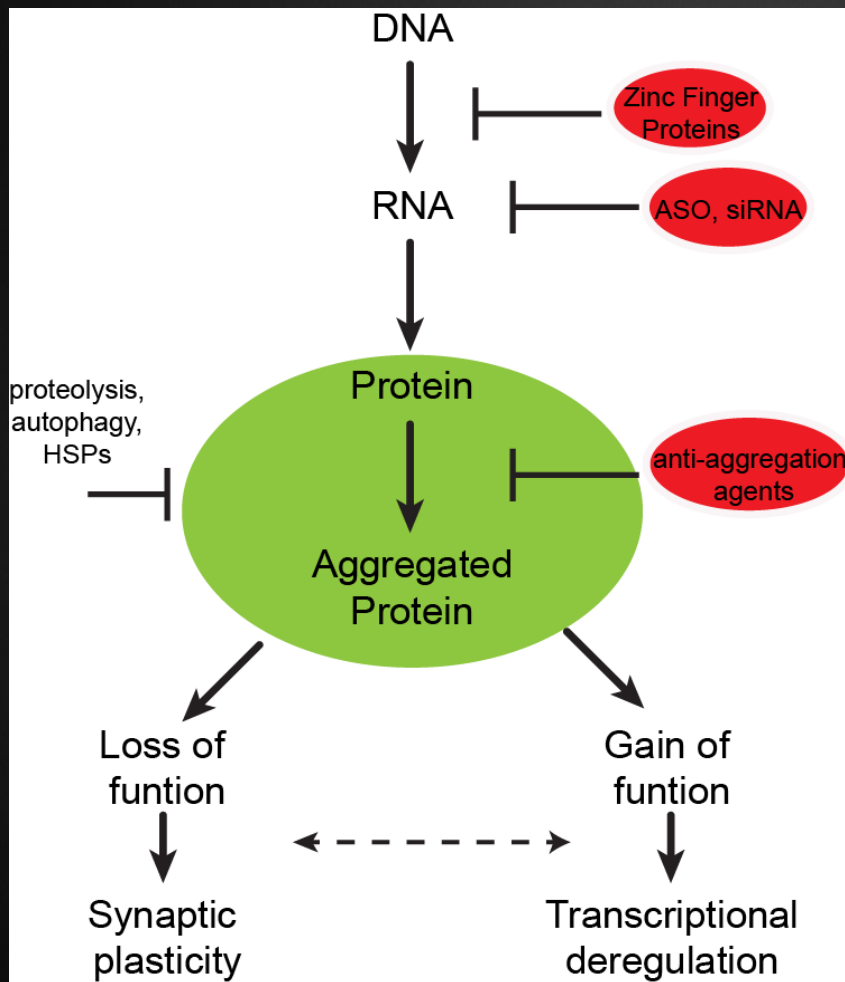


# TETRABENAZYNA

- ▶ Odwracalny inhibitor pęcherzykowego transportera monoamin typu 2
- ▶ początkowo 12,5mg 1 x dziennie
  - zwiększać stopniowo o 12,5mg co 3-5 dni
  - dawka docelowa 75-100mg/dobę w 3 –4 dawkach podzielonych
  - max 200mg/d



# TERAPIE PRZYSZŁOŚCI – KIERUNKI ROZWOJU



Oligonukleotydy antysensowne (ASO)

- Cząsteczka jednoniciowego DNA komplementarnej do nieprawidłowego mRNA tworzącej kompleks hybrydy DNA/RNA, który jest degradowany przez RNazę H

–Małe interferujące RNAs (siRNA)

- Cząsteczka dwuniciowego RNA, która jest przetworzona przez Dicer, zgromadzona w postaci RISC, wiąże nieprawidłowe mRNA, co skutkuje rozbitiem i obniżeniem poziomu RNA.

# ISIS-HTTRx



- BADANIE KLINICZNE I FAZY POŚWIĘCONE BEZPIECZEŃSTWU ZASTOSOWANIA ASO W LECZENIU HD.
- WRZESIEŃ 2015 ROKU.
- PLANUJE SIĘ PRZETESTOWANIE SUBSTANCJI BADANEJ NA 30 OSOBACH.
- ASO PODAJE SIĘ W INIEKCJI DO PMR (PUNKCJA LĘDŹWIOWA) CO 3 MIESIĄCE.

# Nowoczesne metody terapii

- ▶ Wymagają **kompleksowej** opieki nad pacjentem
- ▶ Powinny łączyć farmakoterapię z rehabilitacją/fizjoterapią, opieką logopedy, psychologa, psychiatry, neurochirurga
- ▶ Wymagają udziału różnych specjalistów
- ▶ Powinny pozwalać na dostosowanie metod leczenia do potrzeb pacjenta

DZIĘKUJĘ ZA  
UWAGĘ

