

Terapie Parkinsonovy nemoci levodopou v kontinuální enterální infuzi

MUDr. Jiří Klempíř, Ph.D., MUDr. Petra Havránková, Ph.D., prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a VFN v Praze

Článek pojednává o možnostech léčby pacientů s Parkinsonovou nemocí ve stadiu pozdních hybných komplikací. Moderní léčba vychází z konceptu kontinuální dopaminergní stimulace s cílem stabilizovat motorické fluktuace, potlačit dyskineze a zajistit tak uspokojivou kvalitu života. Pro pacienty, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro hlubokou mozkovou stimulaci nebo kontinuální léčbu apomorfinem, se nabízí léčba enterální levodopou. Tato metoda je finančně nákladná, ale v indikovaných případech velmi efektivní. Text je určen neurologům a dalším zdravotníkům, pacientům i pečovateli, kteří nemají praktické zkušenosti s touto léčbou.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, pozdní hybné komplikace, kontinuální dopaminergní stimulace, enterální levodopa, Duodopa.

Treatment of Parkinson's disease with levodopa in continuous enteral infusion

Frequent complications seen in Parkinson's disease patients receiving long-term oral levodopa treatment are motor fluctuations and dyskinesias. Continuous drug delivery, providing continuous dopaminergic stimulation, is crucial for achieving sufficient quality of life in advanced stage of disease. Patients who are not eligible for deep brain stimulation or subcutaneous infusion of apomorphin can be treated with enteral infusion of levodopa. In this review we summarize basic information for neurologists, medical staff, patients and caregivers who have no or little experience with treatment of levodopa in continuous enteral infusion.

Key words: Parkinson's disease, motor fluctuations, dyskinesias, continuous dopaminergic stimulation, enterally administered levodopa, Duodopa.

Neurol. praxi 2015; 16(2): 84–87

Úvod

Parkinsonova nemoc (PN) se řadí mezi nejčastější neurodegenerativní onemocnění, při kterém dochází k postupnému úbytku buněk v jádrech mozkového kmene, především v substantia nigra, která produkuje neurotransmitter dopamin. Etiologie PN je dosud nejasná. Jen u malého procenta případů je podmíněna známými genetickými mutacemi (Clarimón et Kulisevsky, 2013). Za předpokladu, že je prevalence PN v evropských zemích srovnatelná, žije v České republice odhadem okolo 13–15 000 obyvatel s PN včetně nediagnostikovaných případů (von Campenhausen et al., 2005).

Problematika pozdních hybných komplikací

Po pěti letech klinické progresy PN se již u 50% postižených objevují pozdní hybné komplikace (Garcia-Ruiz et al., 2012). Mezi ně řadíme především mimovolní pohyby (dyskineze) a fluktuace hybnosti. Fluktuace se projevují zkrácením účinku jednotlivých dávek (fenomén „wearing off“), jejich opožděným nástupem a sníženou nebo nulovou účinností. Následně se manifestují mimovolní pohyby, přednostně na straně, kde se prvně objevil parkinsonský syndrom. Typické jsou choreatické dyskineze (peak of dose) při kulminaci plazmatické koncentrace dopaminergní medikace. Bifázické dyskineze mají dys-

tonický, choreodystonický či balistický charakter. Objevují se při vzestupu a poklesu plazmatické hladiny levodopy. Vzácná není ani off dystonie běžně postihující akra dolních končetin vázaná na hypodopaminergní stav, která se objevuje obvykle ráno před první dávkou levodopy.

Mechanismus vzniku pozdních hybných komplikací není dosud uspokojivě vysvětlen (Lv et Zhang, 2013). Závisí na věku počátku a délce trvání nemoci, stupni denervace striata, trvání a dávkování dopaminergní medikace, zejména levodopy (Linazasoro, 2005). Klinické i animální studie ukazují, že k jejich rozvoji vede nefyziologická pulzatilní stimulace postsynaptických dopaminových receptorů striata. Nepřirozená stimulace receptorů je zapříčiněna více faktory. S progresí PN dochází k výraznému úbytku dopaminových buněk, ve kterých dochází k dekarboxylaci levodopy (L-3,4 dihydroxyfenylalanin) na dopamin. Nedochází tak k jeho fyziologickému skladování a uvolňování v potřebném množství. Proto kompenzační dekarboxylace probíhá i v jiných buňkách, které však nedovedou dopamin skladovat a rovnoměrně uvolňovat. Pulzatilní stimulace vede k abnormální expresi proteinů ve striatálních neuronech a změně jejich aktivity.

S pokračující denervací striata se zužuje terapeutické okno natolik, že není možné orální farmakoterapii z mnoha důvodů dosáhnout

vyrovnané stimulace receptorů. Pokud levodopa zůstane v žaludku delší dobu, je i přes kombinaci s inhibitory dekarboxylázy (benserazid, karbidopa) předčasně tímto enzymem degradována. K pomalé evakuaci žaludku dochází hlavně díky degeneraci autonomního nervového systému, konkomitantní medikaci (anticholinergní preparáty, agonisté dopaminu) a při objemné nebo tučné náplni žaludku. Levodopa se vstřebává v duodenu a na začátku jejunu, kde kompetuje o transport do krve s neutrálními mastnými aromatickými kyselinami, které jsou součástí živočišných bílkovin. Poté co se dostane do krevního oběhu je levodopa rychle degradována monoaminoxidázou a především katechol-o-metyltransferázou (COMT), takže má krátký biologický poločas (60–90 min). Inhibitory COMT (entacapon, tolcapon) mohou její poločas částečně prodloužit, protože zabíjejí degradaci dopaminu a zároveň i přeměnu levodopy na 3-O-metyl-DOPA, která obsazuje dopaminové receptory nefunkčními metabolity. Složení a koncentrace plazmatických bílkovin ani transport přes hematoencefalickou bariéru biologickou dostupnost významně neovlivňují.

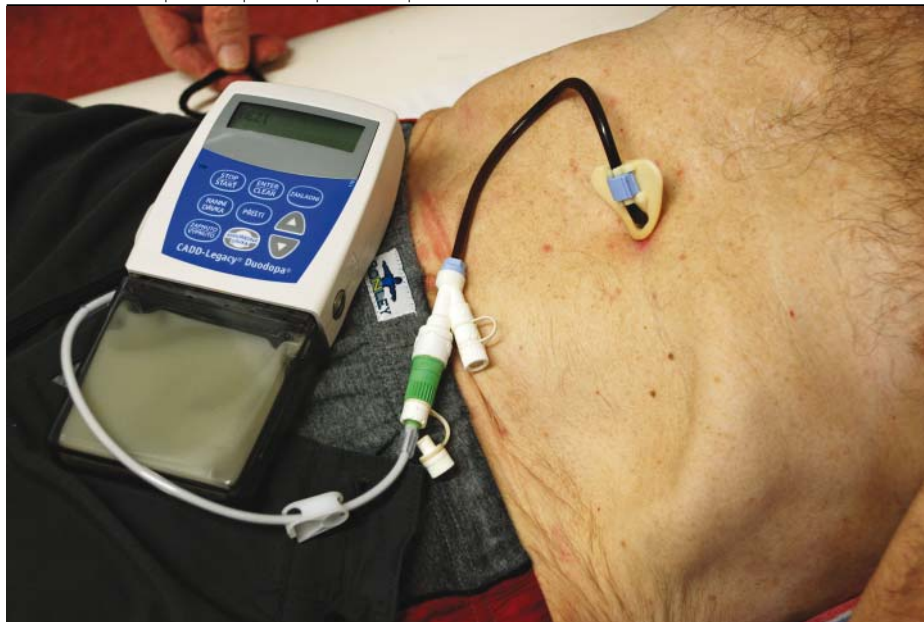
Invazivní metody léčby v pokročilých stádiích PN

U pacientů, u kterých nelze kombinovanou orální a transdermální farmakoterapii zajistit příja-

Tabulka 1. Doporučení pro výběr pacienta k terapii levodopou v kontinuální enterální infuzi

- Pacient je aktuálně léčen orální levodopou
- Fluktuace anebo dyskineze, které nelze uspokojivě ovlivnit orální farmakoterapií
- Předpoklad dlouhodobého prospěchu z léčby enterální levodopou
- Není přítomna kontraindikace zavedení jejunální perkutánní endoskopické gastrostomie
- V titrační fázi jednoznačné zlepšení kvality života z pohledu pacienta i lékaře
- Realistické očekávání a předpoklad dobré spolupráce pacienta, rodiny a pečovatele

Poznámka: demence, psychotické stavy v anamnéze ani vyšší věk nejsou kontraindikací léčby enterální levodopou

Obrázek 1. Pumpa a set pro terapii levodopou v kontinuální enterální infuzi

telnou kvalitu života, se nabízí několik invazivních léčebných metod. Nejvíce je používána hluboká mozková stimulace (Deep Brain Stimulation, DBS) (Růžicka et al., 2004; Baláž, 2013). Ve většině případů se stimulují subtalamická jádra, u některých pacientů vnitřní palida nebo ventrální intermediální jádra talamu. Tato metoda velmi významně redukuje wearing off a dyskineze, ale může zhoršit axiální příznaky (řeč, stabilitu a chůzi). DBS je riziková pro osoby s demencí, psychotickými projevy a floridní depresí.

Další možností je podávání apomorfinu – agonisty D1 a D2 dopaminových receptorů – pumpou v subkutánní infuzi (Kaňovský et al., 2002). Biologický poločas je u apomorfinu však podstatně kratší (30–60 min) než u levodopy. I tato léčba je však riziková u pacientů s některými poruchami chování anebo výraznějším kognitivním deficitem. Problematictí mohou být pacienti s anamnézou abúzu návykových látek. Někteří jedinci ho mohou špatně tolerovat pro jeho emetické účinky. Z technického hlediska je jeho podávání velmi jednoduché, ale u některých pacientů se mohou objevit svědivé a bolestivé subkutánní noduly v místě opakované aplikace. Přestože neexistují srovnávací studie, infuzní podávání apomorfinu a DBS jsou pravděpodobně podobně účinné na motoric-

ké fluktuace a dyskineze. Nespornou výhodou léčby apomorfinem je relativně nízká invazivita a možnost relativně snadného ukončení terapie.

Dosud nejnovější invazivní metodou je kontinuální enterální podávání levodopy (Nilsson et al., 2001; Vališ et al., 2008; Baláž et al., 2014), které se v České republice používá od roku 2007. V následujícím textu budou popsány některé praktické aspekty této terapie (Pedersen et al., 2012).

Enterální levodopa

Duodopa (výrobce AbbVie) je metylester levodopy s karbidopou (poměr 4:1) ve formě intestinálního gelu ve speciální kazetě, která pojme 100 ml, přičemž 1 ml obsahuje 20 mg levodopy a 5 mg karbidopy. Gel je podáván pumpou prostřednictvím nazojejunální sondy (v titrační fázi) nebo jejunální sondou zavedenou perkutánní gastrostomií do tenkého střeva (léčebné fázi) pomocí jejunální perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG-J) (obrázek 1). Kontraindikace Duodopy jsou stejné jako u perorální formy levodopy (zejména glaukom s úzkým úhlem). Kontraindikací gastrostomie je nemožnost zavést endoskop do žaludku, kardiální nestabilita nebo nesouhlas pacienta a s výkonem. Za absolutní kontraindikaci provedení PEG-J se považuje nepřítomnost diafanoskopie, difúzní peritonitida, ascites, karcinom žaludku, karcinomatóza

peritonea a závažné poruchy koagulace (Kianička et al., 2012).

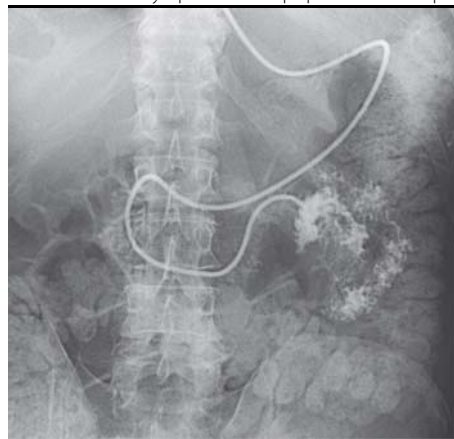
Terapii Duodopou v České republice poskytují v současnosti tři extrapyramidová centra (Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Nemocnice u sv. Anny v Brně, Fakultní nemocnice v Olomouci), která zajišťují indikaci a chronickou péči přibližně 60 pacientům.

Při spotřebě jedné kazety za den se roční náklady za pacientovou léčbu pohybují okolo 800 tis. Kč. Startovací týdenní balení, pumpu, sety a sondy s příslušenstvím po celou dobu léčby (nazojejunální sonda, PEG ve dvou velikostech, konektory, adaptéry, oblečení pro pacienta v podobě vestiček, tílek, ledvinek, různých taštiček na pumpu) poskytuje výrobce doposud zdarma. U sondy je možno si vybrat výrobce FREKA, AbbVie, Covidien, Cook, všechny jsou kompatibilní se systémem Duodopa. PEG je dvoucestný, proto pacienta lze současně hydratovat a živit do žaludku a do duodena podávat intestinální gel.

Výběr a příprava vhodného pacienta

Z terapie Duodopou mohou profitovat jen pacienti s PN a dobře zachovanou odpovědí na levodopu (tabulka 1). Neexistuje žádné omezení z hlediska věku nebo stadia nemoci (Nyholm, 2012). Nicméně na základě výše uvedených poznatků a ekonomického hlediska upřednostňujeme pacienty ve stadiu pozdních hybných komplikací, kteří pro oslabený kognitivní výkon a poruchy chování nejsou vhodnými kandidáty pro terapii DBS. Kontraindikací je nemožnost zajištění každodenní ošetrovatelské péče o pacienta, PEG-J a pumpu. Hlavním cílem této terapie je obvykle potlačení fluktuací hybného stavu, případně zmírnění non motorických příznaků vázaných na kolísání hladiny dopaminergní medikace a dosažení dostatečného zlepšení kvality života. Změny klinického stavu opakovaně monitorujeme pomocí patientského deníku. Pacient by měl být informován i o tom, jaká rizika a omezení léčba přináší a sám se svobodně rozhodnout, zda léčbu podstoupí. Komplikace mohou být spojeny s provedením gastrostomie (peritonitida, lokální akutní a chronické záněty a granulace) (Klostermann et al., 2012). Mezi časté komplikace, které se vyskytují až u poloviny pacientů, patří rozpojení sondy, posunutí konce enterální sondy dále do jejunu, její obstrukce, dislokace sondy zpět do žaludku nebo extrakce celé PEG-J (Krones et al., 2012; Stathis et al., 2014). Komplikace jsou častější u osob s demencí, psychomotorickým neklidem nebo nedostatečnou péčí. Některé komplikace

Obrázek 2. Správná poloha nazojejunální sondy s distálním koncem v proximální části jejuna během titrační fáze léčby s podáváním přípravku Duodopa



jsou vzácné, zato závažné. Patří k nim relativně náhlý vznik těžkých neuropatií, popřípadě Guillain-Barrého syndromu nebo penetrujících ulcerací střeva (Galazky et al., 2014; Sensi et al., 2014). O jejich souvislosti se zavlečením campylobacteria nebo s malabsorpcí vitamínu B6 se stále spekuluje. Pacient s PEG by se neměl koupat, pouze sprchovat, protože existuje riziko macerace okolí PEG a infekce. Pumpu je nutné vždy předtím odpojit. Duodopa musí být neustále uchovávána v chladničce, což je nutné zajistit i v případě transportu z lékárny do místa bydliště nebo při cestování. Při ztrátě nebo nedostatku náhradních kapslí musí pacient kontaktovat příslušné centrum a zajistit si náhradní balení. Pro tyto případy by měl být pacient vybaven i levodopou v tabletové formě.

V úvahu je nutno vzít i případné komorbidity, které mohou být přechodnou nebo trvalou kontraindikací vlastního výkonu nebo limitovat účinnost vlastní terapie (interní, ortopedické, infekční). V pokročilých stádiích PN se u pacientů běžně vyskytuje malnutrice, která zvyšuje výskyt komplikací. Malnutrice vede k chronické únavě, sarkopenii a ztrátě svalové síly. U pacientů s hraničním nutričním stavem je lepší výkon naplánovat až po několikátýdenním zvýšeném příjmu kalorií a živin (normální strava nebo v kombinaci se sippingem). Pokud je pacient zvýšeně úzkostný, trpí depresí, je psychotický nebo delirující, snažíme se o stabilizaci stavu ještě před vlastním výkonem. Demence, pokud terapie přináší markantní zlepšení kvality života, není automaticky kontraindikací léčby. Nevhodnými kandidáty jsou pacienti, u kterých hrozí, že si sondu dislokují nevhodnou manipulací. Někteří zdravotníci i pacienti se mylně domnívají, že tento způsob léčby je vyhrazen jen pro ty nejtěžší případy nebo dokonce preterminální stadia. Naopak, pokud u pacienta nelze pro kolísání hybného

stavu provést DBS, měla by být automaticky zvažována léčba enterální levodopou (Zibetti et al., 2014). V pokročilejších stádiích již pacient nebude tolik z léčby profitovat (Foltynie et al., 2013).

Od počátku celého procesu má své nezapustitelné místo v týmu zdravotní sestra specializující se na problematiku léčby Duodopou. Pomáhá v edukaci pacienta i pečovateli, asistuje při testování účinnosti, provádí dílčí úpravy v dávkování levodopy, kontroluje funkčnost PEG a pumpy, ošetřuje stomii, pomáhá zajistit dodávku léčiva a je zpravidla jako první telefonicky informována o možných komplikacích.

Testování pacienta

Výhodou této metody je možnost vyzkoušení terapeutického efektu před zavedením PEG-J. Pacientovi za hospitalizace vysazujeme perorální levodopu, inhibitory COMT i agonisty dopaminu, amantadin pro pozdní hybné komplikace většinou ponecháváme (Růžička et al., 2001). Následně zavádíme tenkou nazojejunální sondu. Sondu můžeme zavést transnazálně do žaludku a do tenkého střeva se peristaltikou zpravidla zaplaví sama. Většinou však preferujeme zavedení sondy do duodena endoskopicky. Pozici sondy ověřujeme skiaskopicky (obrázek 2) a bezprostředně po jejím zavedení začínáme s podáváním Duodopy.

Při zahájení enterální infuze vycházíme z 80–100 % původního ekvivalentu levodopy (100 mg levodopy = 0,7 mg pramipexolu = 5 mg ropinirolu = 4 mg rotigotinu). Vycházíme z předpokladu, že levodopa podávaná přímo do duodena se bude vstřebávat efektivněji a v prvních dnech u pacientů dlouhodobě léčených agonisty dopaminu může přetrvávat jejich účinek. Obvykle pacient užívá Duodopu 16 hodin denně v období, kdy je neaktivnější (Nyholm et al., 2013). Pacient ráno dostává startovací bolus k urychlení nástupu efektu a zaplavení lumen sondy (tzv. ranní dávka). Dále pacient dostává stabilní kontinuální dávku po celý den. V případě náhlého zhoršení stavu si pacient sám nebo jeho pečovatel může aplikovat jednorázový bolus duodopy (tzv. mimořádnou dávku). Klinický efekt mimořádné dávky se obvykle projeví do 20 minut. Mimořádnou dávku lze opakovat i několikrát denně v intervalech delších než jedna hodina. V případě rizika předávkování lze mimořádné dávky zablokovat nebo intervaly mezi nimi dostatečně prodloužit. Pokud pacient potřebuje více než 5 mimořádných dávek za den, je výhodnější navýšit kontinuální dávku. Nezřídka se stává, že pacient potřebuje k zajištění lepší kvality života v bdělém stavu dávky přesahující obsah

jedné kazety (tj. 2 000 mg Duodopy). To řešíme použitím dvou kazet za den. Ve výjimečných případech, u pacientů s těžkou noční akinezou a rigiditou, jsme nuceni podávat Duodopu 24 hodin denně. U takto léčených pacientů však hrozí tachyfylyse s nutností dalšího navyšování dávky DuoDopy.

Při správné pozici sondy se pozitivní efekt terapie projeví během 2–3 dnů, což je nepoměrně méně času, než je potřeba např. pro optimalizaci parametrů hluboké mozkové stimulace. U některých pacientů je však nutné manipulovat s dávkou nebo polohou sondy. Při pokračujících fluktuacích hybnosti nebo při náhlém zhoršení hybnosti je nutné pozici sondy rentgenologicky zkontrolovat. Hybnost po celou dobu titrace sledujeme pomocí UPDRS skóre a pokud je toho pacient schopen, vede si deník. Deníky jsou jedním z ukazatelů úspěšnosti léčby pro zdravotní pojišťovnu. V případě výskytu nevolnosti, zvracení nebo hypotenze podáváme domperidon (Motilium 1–2 tbl 3 × denně). Pokud se hybný stav subjektivně ani objektivně nezlepší ani po dvou týdnech, je velmi pravděpodobné, že pacient nebude z této terapie profitovat.

Implantace PEG-J

Pokud se pacient i lékař shodnou, že během titrační fáze došlo k subjektivnímu i objektivnímu zlepšení klinického stavu a kvality života v porovnání s předchozí farmakoterapií, indikujeme provedení PEG-J. Výkon se provádí v analgo-sedaci nebo v krátkodobé anestezii. V případě, že nelze zavést PEG-J fibroskopem, je indikována chirurgicky založená stomie. Důvodem může být např. atypické uložení žaludku, vývojová odchylka nebo změněné anatomické poměry po abdominálních operacích. Duodopu lze začít podávat bezprostředně po implantaci PEG-J podle schématu nastaveného v testovací fázi a v následujících dnech případně dávky upravit. Dietní opatření jsou stejná jako u plánovaných a nekomplikovaných PEG. Pacienta, rodinu a další osoby edukujeme v péči o stomii a pumpu. Pokud se nevyskytují komplikace a je zajištěna obsluha pumpy a PEG-J v domácím prostředí, pacienta propouštíme po několika dnech od výkonu do domácí péče.

Sledování a léčba nemocných s Duodopou

Na první kontrolu zveme pacienta s pečující osobou zpravidla do týdne po propuštění z nemocnice. Pokud se nevyskytují žádné komplikace a pacient úspěšně profituje z léčby, další kontroly provádíme za 1–3 měsíce, později event. i v delším

intervalu. V případě komplikací pacienti a pečovatelé mohou telefonicky kontaktovat zdravotní sestru obeznámenou s danou problematikou 24 hodin denně. Při každé příležitosti kontrolujeme místo implantace sondy (hledáme známky zánětu, výtok, granulace), funkčnost a integritu PEG-J (hlavně ukotvení, pohyblivost, známky opotřebení), funkčnost a nastavení parametrů pumpy. Stejně jako u jiných pacientů aktivně zjišťujeme fluktuace hybnosti v průběhu 24 hodin, počet a účinnost mimořádných dávek. Pokud máme pochybnosti o účinné kompenzaci stavu, monitorujeme hybnost pomocí deníku a ve spolupráci s pečovatelem nebo za hospitalizace. Průběžně sledujeme možnost výskytu rizikových faktorů (dysfagie, malnutrice). Nedílnou součástí rutinní kontroly je explorace non motorických projevů (poruchy chování, spánku, kognitivních, autonomních funkcí) a dalších komorbidit (poruchy senzorických funkcí, infekční, ortopedické a interní apod.).

V případě, že se účinnost terapie Duodopou snižuje, je nutné nejprve vyloučit infekční komplikaci. Nejčastěji se jedná o uroinfekci nebo infekci dýchacích cest. Zhoršení stavu může někdy souviset s dislokací sondy do žaludku nebo naopak s jejím posunem dále distálně do jejunu. V případě zavlčení do jejunu je nutné sondu povytáhnout, v případě dislokace do žaludku se situace někdy sama upraví spontánním zaplavením. Často bývá nutné sondu znovu zavést endoskopem do duodena. Pokud dojde k úplnému vytažení jejunální sondy, je možné přechodně podávat Duodopu přímo do žaludku. Pokud pacient u sebe nemá náhradní kazety s Duodopou nebo dojde k poruše funkce PEG či pumpy, lze se přechodně vrátit k perorální medikaci.

Ukončení terapie Duodopou

Nejčastějším důvodem k ukončení terapie je úmrtí pacienta na komplikace spojené s PN nebo na jiné přidružené onemocnění. Argumentem pro zastavení léčby Duodopou je nedostatečný prospěch z této terapie nebo převažující komplikace. V případě pochybností, lze účinky léčby zhodnotit za hospitalizace a porovnat s účinností perorální léčby. U některých pacientů dojde k přerušení terapie neplánovaně,

např. extrakcí PEG-J, nebo pro jiné zdravotní komplikace, a po návratu k perorální terapii může být pacient překvapivě dobře kompenzován. Žádoucí je ukončit léčbu Duodopou i v případě, kdy nelze u pacienta zajistit kvalitní obsluhu pumpy.

Závěr

Terapie enterální levodopou, podobně jako i jiné invazivní metody, má své uplatnění v terapii pozdních hybných komplikací. Z této léčby může profitovat mnoho pacientů, u nichž převažují rizika nad prospěchem z DBS anebo kontinuální léčby apomorfinem. Počet pacientů, kterým může enterální infuze levodopy zlepšit kvalitu života, převyšuje současné ekonomické možnosti většiny vyspělých států. Přesto lze očekávat, že počet takto léčených pacientů bude i u nás nadále narůstat.

Práce byla podpořena projektem PRVOUK-P26/LF1/4.

Literatura

1. Baláž M. Hluboká mozková stimulace u Parkinsonovy nemoci. *Neurol. praxi*, 2013; 14: 229–231.
2. Baláž M, Kianička B, Bareš M. Dlouhodobá terapie intraduodenální levodopou – kazuistiky tří pacientů. *Neurol. praxi* 2014; 15 (3): 155–157.
3. Clarimón J, Kulisevsky J. Parkinson's disease: from genetics to clinical practice. *Curr Genomics* 2013; 14: 560–7.
4. Galazky I, Schoof J, Stallforth S, Kupsch A, Heinze HJ, Kluge C. Guillain-Barre/CIDP-like neuropathy in two parkinsonian patients following intestinal levodopa/carbidopa treatment. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 125–7.
5. García-Ruiz PJ, Del Val J, Fernández IM, Herranz A. What factors influence motor complications in Parkinson disease?: a 10-year prospective study. *Clin Neuropharmacol* 2012; 35: 1–5.
6. Foltynie T, Magee C, James C, Webster GJ, Lees AJ, Limousin P. Impact of Duodopa on Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease: A UK Case Series. *Parkinsons Dis* 2013; 2013: 362908.
7. Kanovsky P, Kubova D, Bares M, Hortova H, Streitova H, Rektor I, Znojil V. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of two-year, prospective follow-up. *Mov Disord* 2002; 17: 188–191.
8. Kianička B, Žák J, Bareš M. Využití perkutánní endoskopické gastrostomie – přehled indikací, popis techniky a současné trendy v neurologii. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75: 165–9.
9. Klostermann F, Jugel C, Bömelburg M, Marzinik F, Ebersbach G, Müller T. Severe gastrointestinal complications in patients with levodopa/carbidopa intestinal gel infusion. *Mov Disord* 2012; 27: 1704–5.
10. Krones E, Zollner G, Petritsch W. Knotting of percutaneous endoscopic jejunostomy feeding tubes in two patients with Parkinson's disease and continuous Duodopa® treatment. *Z Gastroenterol* 2012; 50: 213–216.

11. Linazasoro G. New ideas on the origin of L-dopa-induced dyskinesias: age, genes and neural plasticity. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 391–397.

12. Lv Q, Zhang B. Application of the concept of continuous dopaminergic stimulation for the management of Parkinson's disease. *Neurosci Bull* 2013; 29: 661–9.

13. Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease – long-term experience. *Acta Neurol Scand*. 2001; 104: 343–8.

14. Nyholm D. Duodopa® treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 916–29.

15. Nyholm D, Odin P, Johansson A, Chatamra K, Locke C, Dutta S, Othman AA. Pharmacokinetics of levodopa, carbidopa, and 3-O-methyldopa following 16-hour jejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease patients. *AAPS J* 2013; 15: 316–23.

16. Pedersen SW, Clausen J, Gregerslund MM. Practical Guidance on How to Handle Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel Therapy of Advanced PD in a Movement Disorder Clinic. *Open Neurol J* 2012; 6: 37–50.

17. Růžicka E, Streitová H, Jech R, Kanovský P, Roth J, Rektorová I, Mečíř P, Hortová H, Bareš M, Hejduková B, Rektor I. Amantadine infusion in treatment of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2000; 107: 1297–306.

18. Růžicka E, Urgošik D, Jech R, Serranová T, Volfová M, Roth J, Vymazal J, Mečíř P, Nováková L, Nováková O, Ullmannová O, Brožová H, Dušek P, Špačková N, Liščák R, Vladyka V. Hluboká mozková stimulace v léčbě Parkinsonovy nemoci a třesu: Pražská zkušenost 1998–2003. *Čes Slov Neurol N* 2004; 67: 423–436.

19. Sensi M, Preda F, Trevisani L, Contini E, Gragnaniello D, Capone JG, Sette E, Golfre-Andreas N, Tugnoli V, Tola MR, Quabral R. Emerging issues on selection criteria of levodopa carbidopa infusion therapy: considerations on outcome of 28 consecutive patients. *J Neural Transm*. 2014; 121: 633–42.

20. Stathis P, Tziav V, Argyris P, Barla G, Maltezos M. Gastric bezoar complication of Duodopa (®) therapy in Parkinson's disease, treated with Coca-Cola (®). *Mov Disord* 2014; 29: 1087–8.

21. Vališ M, Taláb R, Waberžinek G, Štěpán P, Mulačová M. První zkušenosti s kontinuální dopaminergní stimulací u pokročilých Parkinsonovy choroby. *Neurol. Praxi* 2008; 9: 179–181.

22. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Duodel R. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 473–90.

23. Zibetti M, Merola A, Artusi CA, Rizzi L, Angrisano S, Reggio D, De Angelis C, Rizzone M, Lopiano L. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience. *Eur J Neurol*. 2014; 21: 312–318.

Článek doručen redakci: 17. 11. 2014

Článek přijat k publikaci: 3. 4. 2015

MUDr. Jiří Klempíř, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd Univerzita Karlova v Praze 1. LF a VFN v Praze
Kateřinská 30, 120 00 Praha 2
jiri.klempir@seznam.cz

