proLékaře.cz | 26.7.2025

PŮVODNÍ PRÁCE

Nové trendy v terapii pokročilých štádií parkinsonovej choroby

New trends in advanced parkinson disease stage therapy

Mária Kolesárová • Ondrej Franko • Dalibor Kolesár • Andrea Gažová • Jan Kyselovič

Došlo 7. septembra 2022 / Prijato 2. decembra 2022

Súhrn

Cieľom štúdie bolo poukázať na prínos nových invazívnych terapeutických postupov v liečbe pokročilých štádií Parkinsonovej choroby (PCh) v porovnaní s klasickou perorálnou farmakoterapiou. Výsledky boli získané zo súboru 43 pacientov s PCh, z ktorých 39 % podstúpilo klasickú terapiu pozostávajúcu z perorálnych antiparkinsoník, 23 % pacientov užívalo intestinálny gél obsahujúci levodopou (Duodopa), 19 % pacientov malo indikovanú apomorfínovú subkutánnu pumpu a 19 % pacientov podstúpilo hĺbkovú mozgovú stimuláciu (DBS). Väčšina pacientov mala pokročilejšie štádiá PCh, štádium 4 podľa Hoehnovej a Yahra (1967). Výsledky práce ukazujú zlepšenie stavu po nasadení nového terapeutického postupu u väčšiny pacientov v porovnaní s klasickou terapiou. Pozitívny vplyv bol zaznamenaný aj v zníženej potrebe užívania liekov *per os*, kde bol zaznamenaný signifikantný pokles pri všetkých nových terapeutických postupoch. Taktiež bol zaznamenaný pozitívny účinok v redukcii *off* stavov u pacientov. V prípade Duodopy a DBS došlo k skráteniu *off* periódy o 50 % a pri apomorfínovej pumpe o 40 %. Pacienti tiež hlásili zlepšenie niektorých symptómov ochorenia ako tremor či rigidita, zatiaľ čo dyskinézy naďalej predstavujú výzvu. Na základe získaných výsledkov sa môže konštatovať, že nové terapeutické postupy pri PCh umožnia zvládnuť symptómy typické pre pokročilé štádia ochorenia, ktoré by bez týchto postupov viedli k invalidite, čo je hlavným dôvodom ich indikácie. U pacientov s pomalšou progresiou ochorenia v skorých štádiách je klasická forma terapie perorálnymi antiparkinsonikami stále zlatým štandardom. Dôvodom je nielen ich relatívna účinnosť, ale aj lepšia ekonomická dostupnosť, nakoľko nové postupy sú spojené s vysokými finančnými nákladmi a v rámci verejného zdravotného poistenia môžu byť v Slovenskej republike použité len na základe rozhodnutia revízneho lekára.

Kľúčové slová: Parkinsonova choroba • farmakoterapia • Duodopa • apomorfínová pumpa • hĺbková mozgová stimulácia

Summary

The aim of the study was to point out the contribution of new invasive therapeutic procedures in the treatment of advanced stages of Parkinson's disease (PD) in comparison with classical oral pharmacotherapy. Data originated from a group of 43 patients with PD, 39% (17) with classic treatment, 23% (10) with intestinal gel of methyl ester levodopa (Duodopa), 19% (8) of patients were using subcutaneous delivery of apomorphine (APO) and the same quantity of patients had undergone deep brain stimulation (DBS). Majority of patients had advanced stages of PD, stage 4, by standards of Hoehn and Yahr scale (Hoehn and Yahr, 1967). Research observed improvement in majority of patients with novel treatments. A positive effect was also noted in the reduced need for oral therapy, where there was a significant decrease in all new therapies. Benefits were observed in the amount of antiparkinsonic drugs taken *per os*, where we observed reduction in all new therapies. A positive effect of the new therapeutic approaches in reducing "*off*" periods in patients has also been noted. In the case of Duodopa and DBS, the "*off*" period was shortened up to 50% and in the apomorphine pump up to 40%. Patients also reported reduction of some symptoms like rigidity, tremor and bradykinesis while dyskinesis still remains

M. Kolesárová[1] • O. Franko[1] • J. Kyselovič[1, 4]
[1]Katedra farmakológie a toxikológie
Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie Košice, Slovenská republika
[4]V. interná klinika LF UK a Univerzitná nemocnica Bratislava, Nemocnica Ružinov Bratislava, Slovenská republika

D. Kolesár
Ústav anatómie LF UPJŠ Košice, Slovenská republika

PhDr. Andrea Gažová (✉)
Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK
Sasinkova 4, 824 42 Bratislava, Slovenská republika
e-mail: andrea.gazova@fmed.uniba.sk

proLékaře.cz | 26.7.2025

a challenge. On the basis of the obtained results, it can be concluded that new therapeutic procedures for PCh will make it possible to manage symptoms typical of advanced stages of the disease, which without these procedures would lead to disability, which is the main reason for their indication. However, in early stages, well responding patients or in slow progressing disease oral antiparkinsonics are remaining as golden standard of treatment. This is not just due to good response but also because these classic drug formulations are significantly less expensive. In Slovakia, novel treatments are accessible through healthcare insurance only after secondary revision by insurance company doctors.
Key words: Parkinson's disease • pharmacotherapy • Duodopa • apomorphine pump • deep brain stimulation

Úvod

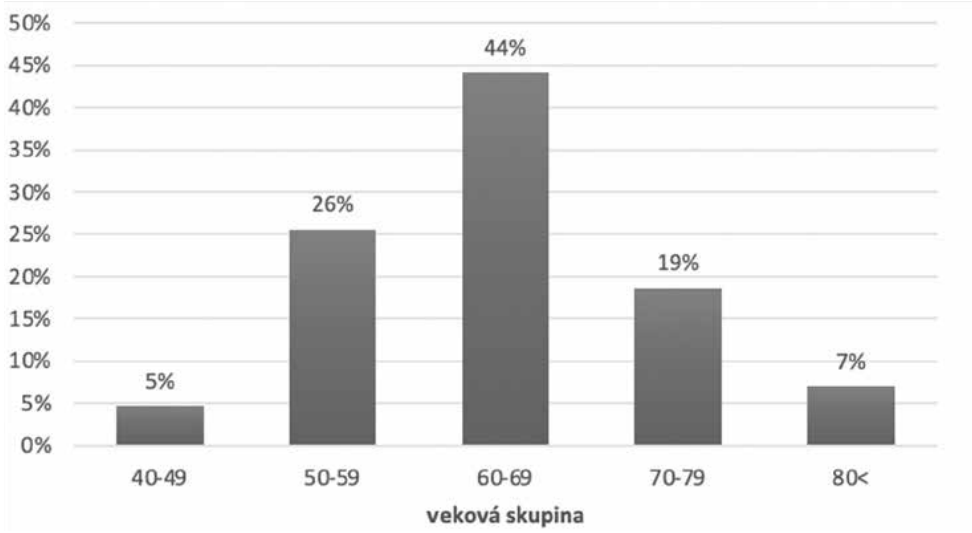
Parkinsonova choroba (PCh) je progresívne neurodegeneratívne ochorenie charakterizované degeneráciou a stratou dopamínergných neurónov v *substancia nigra – pars compacta* s následným deficitom dopamínu v striate[1]. Priamym následkom tohto deficitu je dysfunkcia motorických okruhov bazálnych ganglií. Tieto spoje zohrávajú dôležitú úlohu v regulácii vôľovej motoriky, kde rozhodujú o výbere vhodných a inhibícii nevhodných pohybových vzorcov a synergizmov[2]. Dané ochorenie sa prejavuje motorickými symptómami, ako sú bradykinéza, rigidita, pokojový tremor a strata posturálnych reflexov[3]. Okrem motorických príznakov sa mnoho pacientov sťažuje aj na nemotorické príznaky[4]. K nim patria predovšetkým poruchy spánku, únava, depresia, anxieta, senzorické príznaky (bolesti, parestézie, hyposmia), autonómna dysfunkcia (impotencia, poruchy mikcie, posturálna hypotenzia, dysfágia, obstipácia, seborea, excesívne potenie), kognitívne poruchy, demencia, psychózy a iné[5]. V klinickej praxi sa stupeň progresie PCh hodnotí pomocou 5-stupňovej škály, ktorú zaviedli Hoehnova a Yahr už v roku 1967[6].

Terapia PCh je symptomatická. Jej cieľom je snaha o nastolenie dopamínovej rovnováhy, ktorou sa dá dosiahnuť spomalenie progresie a zlepšenie kvality života pacientov. Štandardnou liečbou je terapia levodopou (LD), ktorá sa ukázala byť efektívnou v zvládaní prejavov ochorenia[7]. Levodopa má v terapii PCh svoje nezastupiteľné miesto ako prekurzor dopamínu. Priama terapia dopamínom nie je možná, keďže dopamín samotný neprechádza hemoencefalickou bariérou. Levodopa je metabolizovaná enzýmom dopadekarboxyláza na dopamín. Táto reakcia prebieha v celom tele, avšak pre terapiu PCh je potrebné, aby sa zvýšila koncentrácia dopamínu v bazálnych gangliách. Do mozgu prejde 1 – 3 % levodopy, zvyšok je metabolizovaný na periférii. Z tohto dôvodu je LD kombinovaná s inhibítormi dopadekarboxylázy benzerazidom alebo karbidopou[8]. V nigrostriatálnych neurónoch sa LD metabolizuje na dopamín a nahrádza deficit dopamínergnej stimulácie spôsobený úbytkom neurónov. Často je nevyhnutná kombinácia preparátov LD s dopamínovými agonistami (pramipexol, ropinirol, rotigotín), inhibítormi katechol-O-metyltransferázy (COMT) (entakapon, tolkapon) alebo inhibítormi monoamínooxidázy B (MAOB) (rasagilín)[9, 10]. Amantadín ako antagonista NMDA receptora, ktorý zlepšuje uvoľňovanie amantadínu z presynaptických vezikúl, sa využíva hlavne v skorých štádiách ochorenia. Infúzna aplikácia sa preukázala byť účinnou v adjuvantnej terapii pokročilých štádií PCh, najmä pozitívnym ovplyvnením *„on-off„* fluktuácií a dyskinéz[11].

Napriek vysokej účinnosti LD sa v súvislosti s jej dlhodobým užívaním ako i následnej progresii ochorenia objaví celý rad komplikácií, ktorý negatívne vplýva na kvalitu života pacienta a výrazne limituje možnosti farmakoterapie[12]. Súčasťou pokročilého štádia PCh u väčšiny pacientov sú motorické komplikácie, medzi ktoré často patria nepredvídateľné *„on-off"* fluktuácie (stavy dobrej hybnosti striedajúce sa so stuhnutosťou a nedostatočnou hybnosťou súvisiace s kolísaním plazmatickej hladiny levodopy) a objavenie sa levodopou indukovaných dyskinéz[13]. Medzi najčastejšie komplikácie patria flukuácie hybnosti, ako napr. *„wearing-off"* fenomén, ktorý súvisí so skráteným trvaním a zníženou účinnosťou jednotlivých dávok dopaminergnej liečby prejavujúci sa zníženou účinnosťou liečby pri poklese hladiny LD. Dyskinézy sú hyperkinetické, nedobrovoľné pohyby choreického alebo dystonického charakteru. Podľa závislosti ich výskytu počas liečby sa rozdeľujú na *„peak of dose"* dyskinézy, ktoré spolu s *„on"* dystóniou odrážajú najvyššiu plazmatickú hladinu LD. *„Off"* dystónia sa prejaví poklesom hladiny LD. Bifázické dyskinézy sa objavujú na začiatku a na konci účinku dávky LD a predstavujú závažný terapeutický problém[1]. Z tohto dôvodu by mala byť liečebná stratégia zacielená na dosiahnutie kontinuálnej dopamínergnej stimulácie, čo by prispelo ku stabilnej kontrole príznakov ochorenia počas dňa a oddialeniu motorických fluktuácií a dyskinéz[1].

Pacientom, u ktorých nie je možné zaistiť kombinovanou orálnou a transdermálnou farmakoterapiou prijateľnú kvalitu života, sa ponúka niekoľko invazívnych liečebných metód[14]. Najviac používanou je hĺbková mozgová stimulácia (DBS)[15, 16]. Je to neuromodulačná technika, ktorej podstatou je stimulácia subtalamických jadier v mozgu pomocou zavedenej elektródy nízko voltážnym elektrickým signálom s frekvenciou nad 100 Hz[17]. Táto metóda veľmi významne redukuje *wearing-off* a dyskinézy. Avšak bola zistená nezrovnalosť v postihnutí behaviorálnych, kognitívych a afektívnych symptómov[1]. Metaanalytická štúdia preukázala zhoršenie psychomotorického tempa, exekutívnych funkcií, pamäte a celkového kognitívneho postihnutia u pacientov s DBS v *nucleus subthalamicus* [18]. Nie je vhodná u pacientov s demenciou, psychotickými prejavmi a depresiou[14]. Ďalšou možnosťou je podávanie apomorfínu (APO), ktorý je agonistom D1 a D2 dopamínových receptorov prostredníctvom pumpy v sub-

proLékaře.cz | 26.7.2025



Obr. 1. Vek pacientov

kutánnej infúzii[19]. Táto liečba je riziková u pacientov s poruchami správania alebo výraznejším kognitívnym deficitom. Niektorí jedinci môžu APO horšie tolerovať pre jeho emetické účinky. Podobne ako DBS aj subkutánna apomorfínová pumpa je účinná na motorické fluktuácie a dyskinézy[14]. V neposlednom rade medzi novšie invazívne metódy patrí kontinuálne enterálne podávanie LD, tzv. Duodopa[20]. Duodoba je metylester LD s karbidopou (pomer 4 : 1) vo forme intestinálneho gélu v špeciálnej kazete s objemom 100 ml, kde 1 ml obsahuje 20 mg LD a 5 mg karbidopy. Gél sa podáva pumpou prostredníctvom nazojejunálnej sondy zavedenej perkutánnou gastrostómiou do tenkého čreva (PEG-J). Hlavným cieľom tejto terapie je potlačenie fluktuácií motorických symptómov, prípadne zmiernenie nemotorických príznakov, ktoré sú viazané na kolísanie hladiny dopamínergnej terapie, a tiež dosiahnutie lepšej kvality života. Uprednostňujú sa pacienti v štádiu neskorých motorických komplikácií, ktorí pre oslabený kognitívny výkon a poruchy správania nie sú vhodnými kandidátmi pre DBS[14].

Cieľom štúdie bolo porovnanie efektívnosti nových terapeutických postupov prostredníctvom apomorfínovej subkutánnej pumpy, Duodopy a DBS s klasickou farmakoterapiou u pacientov s pokročilým štádiom PCh.

Pokusná časť

Zdravotný stav pacientov s PCh a ich farmakoterapia bol sledovaný v súbore 43 pacientov, ktorí navštevujú neurologickú ambulanciu v nemocnici L. Pasteura v Košiciach počas 6 mesiacov od júna do decembra 2021. Všetkým pacientom bola stanovená diagnóza G20.0 – Parkinsonova choroba podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb 10 (MKCH-10). Väčšina pacientov mala pokročilejšie štádium 4 podľa Hoehnovej a Yahra[6]. Štádium 4 PCh predstavuje ťažké postihnutie, avšak pacient stále dokáže stáť a chodiť bez pomoci. V štúdii boli sledované tieto parametre: vek, pohlavie, počet rokov od diagnostiky ochorenia, dĺžka klasickej, resp. modernej liečby, počet antiparkinsoník užívaných pacientom, názor pacienta a lekára na účinnosť terapie, prítomnosť klinických príznakov, zníženie *off* stavu vyjadrené v hodinách na základe hlásenia pacientov. Jednotlivé parametre boli sledované tesne pred zavedením nových terapeutických prístupov PCh a približne 6 mesiacov po ich zavedení počas kontrolných vyšetrení v neurologickej ambulancii. Štatistické údaje a vyhodnotené výsledky boli spracované formou tabuliek a grafov pomocou programu Microsoft Excel.

Výsledky

Charakteristika pacientov

Pohlavie

Zo 43 pacientov, ktorí podstúpili terapiu PCh bolo 53 % (23) žien a 47 % (20) mužov, ich rozdelenie na základe použitej terapie je uvedené v tabuľke 1.

Vek pacientov

Najviac pacientov sa nachádzalo vo vekovej skupine 60 – 69 rokov (44 %) a 50 – 59 rokov (26 %) (obr. 1).

Tab. 1. Pohlavie pacientov

Pohlavie	APO	Duodopa	DBS	Klasická terapia	Spolu
ženy, n (%)	3 (13 %)	8 (35 %)	4 (17 %)	8 (35 %)	23 (53 %)
muži, n (%)	5 (26 %)	2 (11 %)	4 (21 %)	9 (47 %)	20 (47 %)

APO – apomorfínová subkutánna pumpa, DBS – hĺbková mozgová stimulácia

proLékaře.cz | 26.7.2025

Tab. 2. Vek v čase diagnostiky ochorenia

Vek prvej diagnózy	APO	Duodopa	DBS	Klasická terapia	Spolu
ženy (roky)	52 ± 7	52 ± 7	52 ± 5	63 ± 10	55 ± 6
muži (roky)	55 ± 5	47 ± 6	53 ± 6	53 ± 13	52 ± 3

Tab. 3. Dĺžka terapie PCh

	APO	DuoDOPA	DBS	Klasická terapia	Od diagnózy
Dĺžka liečby	11 ± 5 rokov	15 ± 7 rokov	12 ± 5 rokov	7 ± 4 rokov	10 ± 5 rokov
Od nasadenia novej terapie	4 ± 2 roky	3 ± 2 roky	4 ± 2 roky		

Tab. 4. Liečivá užívané per os pri klasickej terapii

Terapia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	Podiel pacientov
levodopa-karbidopa	+	+	+		+			+		+	+	+	+		+	+	+	71 %
levodopa-karbidopa-entakapon	+					+	+						+	+			+	35 %
rasagilín	+	+		+	+	+					+			+		+		47 %
ropinirol				+	+				+		+				+		+	35 %
pramipexol						+	+									+		18 %
amantadín						+					+			+				18 %
levodopa-benseramid					+													6 %

Tab. 5. Liečivá užívané pacientmi per os pri novej terapii

Konkomitantná terapia	APO	DuoDOPA	DBS
levodopa-karbidopa-entakapón	5 (63 %)		
levodopa-karbidopa	6 (75 %)	4 (40 %)	7 (100 %)
rasagilín	4 (50 %)		2 (29 %)
pramipexol	4 (50 %)	3 (30 %)	2 (29 %)
amantadín	3 (38 %)	3 (30 %)	2 (29 %)
ropinirol	1 (13 %)	1 (10%)	2 (29 %)
botulotoxín			2 (29 %)
levodopa-benseramid		1 (10 %)	
celkový podiel pacientov užívajúcich lieky *per os*	100 %	70 %	100 %

Tab. 6. Zmeny v polyfarmácii

Kombinácie liekov	APO		Duodopa		DBS		Klasická
	pred	po	pred	po	pred	po	–
počet kombinácií	3,13 ± 0,8	1,88 ± 0,6	2,08 ± 1	0,88 ± 1	1,75 ± 1	1,5 ± 1	3 ± 1
zníženie (%)	1,25 (40 %)		1,20 (58 %)		0,54 (36 %)		–

Vek v čase diagnostiky ochorenia

Väčšina pacientov ženského pohlavia mala PCh diagnostikovanú v priemernom veku 55 ± 6 rokov a muži vo veku 52 ± 3 roky (tab. 2).

Analýza terapie Parkinsonovej choroby

Dĺžka terapie ochorenia PCh

Z hľadiska posúdenia dĺžky terapie PCh mali pacienti s indikovanou novou terapiou dlhší čas od diagnostiky terapie, teda aj vyššiu progresiu ochorenia. V priemere boli pacienti liečení 10 ± 5 rokov (tab. 3).

Terapia Parkinsonovej choroby

Klasickou perorálnou terapiou antiparkinsonikami sa liečilo 39 % pacientov. Terapia Duodopou sa použila pri 23 % pacientov. 19 % pacientov malo indikovanú APO a 19 % DBS.

Analýza klasickej terapie

Zo skupiny klasickej perorálnej terapie, 71 % pacientov užívalo kombináciu levodopy s karbidopou. Rasagilín užívalo 47 % pacientov, kombináciu levodopa-karbidopa-entakapon 35 % pacientov, zvyšné liečivá užívané per os sú uvedené v tabuľke 4. Z týchto údajov je zrej-

proLékaře.cz | 26.7.2025

Tab. 7. Účinnosť terapie

Zmena stavu (%)		APO	Duodopa	DBS	Klasická terapia
subjektívna	zlepšenie	63	60	75	29
	zhoršenie	25	40	–	53
	stabilizované	13	–	25	18
objektívna	zlepšenie	63	50	75	18
	zhoršenie	–	10	–	35
	stabilizované	25	40	25	47

Tab. 8. Porovnanie symptómov PCh a nežiaducich účinkov liečby pri jednotlivých terapiách

Symptómy PCH (%)	APO	DuoDopa	DBS	Klasická terapia
tremor	38	30	25	71
bradykinéza	63	90	88	82
rigidita	25	50	50	71
dyskinéza	38	80	25	–

Tab. 9. Čas v off stave u pacientov s PCh

	APO		DuoDopa		DBS	
	pred	po	pred	po	pred	po
***off* stav (hod.)**	5 ± 0,5	3 ± 1	4 ± 1	2 ± 2	4 ± 1	2 ± 1
redukcia (%)	40		50		50	

mé, že len pacient s číslom 9 užíval antiparkinsoniká v monoterapii. Všetci ostatní užívali kombináciu liečiv (tab. 4).

Aj pri indikácii nového terapeutického postupu, užívali pacienti antiparkinsoniká *per os*, ktoré znázorňuje tabuľka 5. Avšak pri Duodope, 30 % pacientov prestalo užívať akúkoľvek dopamínergnú p.o. terapiu.

Počet antiparkinsoník užívaných pacientom

Po nasadení nového terapeutického postupu došlo k redukcii spotreby liekov v jednotlivých prípadoch (tab. 6).

Účinnosť terapie

Tabuľka 7 znázorňuje účinnosť terapie rozdelenú na subjektívne a objektívne hodnotenie pacientov za sledované obdobie v porovnaní s klasickou terapiou. Väčšina pacientov hlásila subjektívne zlepšenie príznakov ochorenia na základe svojich skúseností. S ich subjektívnym pozorovaním súhlasilo zväčša aj hodnotenie odborníka. Pri klasickej terapii, v ktorej pacienti často pozorovali zhoršenie, bola odborníkom najčastejšie pozorovaná stabilizácia stavu pacienta.

Porovnanie symptómov PCh počas jednotlivých terapií

Tabuľka 8 znázorňuje percentuálny výskyt symptómov PCh u pacientov pri jednotlivých terapeutických postupoch, ktoré pozoroval lekár, alebo ich pacienti nahlasovali vyšetrujúcemu lekárovi pri pravidelných kontrolách.

Tabuľka 9 znázorňuje počet hodín strávených v *off* stave pre pacientov pred a 6 mesiacov po zavedení liečby a aj redukciu *off* stavu v percentách. Klasická terapia nie je uvedená, pretože v tejto skupine pacientov nedošlo k žiadnej redukcii *off* stavov.

Diskusia

Z analyzovaných výsledkov 43 pacientov s PCh vyplýva, že 53 % pacientov tvorili ženy a 47 % tvorili muži. Tento fakt nekoreluje s pozorovaniami z iných štúdií, kde sa ukazuje, že väčšina pacientov trpiacich PCh tvoria muži, presnejšie 1,6-násobne viac ako ženy[21]. Táto nezrovnalosť môže pravdepodobne súvisieť s náhodným výberom pacientov s PCh liečených aj novšími terapeutickými prístupmi v neurologickej ambulancii. Z hľadiska veku bol najmladší pacient muž vo veku 41 rokov, najstaršie pacientky boli ženy vo veku 81 rokov. Väčšina pacientov bola diagnostikovaná vo vekovej skupine 50 rokov a starší, čo koreluje aj s inými štúdiami[22]. Najväčší výskyt pacientov bol zaznamenaný vo vekovej skupine 60 – 69 rokov (44 %). Priemerná terapia PCh u pacientov od stanovenia diagnózy trvala 10 rokov. Zo 43 pacientov, 39 % bolo liečených klasickými terapeutickými postupmi, kde dominovala kombinovaná *per os* terapia. V rámci klasickej farmakoterapie bola najčastejšie indikovaná kombinácia LD s dopamínovými agonistami a kombinácia levodopy s inhibítormi MAO alebo inhibítormi COMT. Dopamínové agonisty (ropirinol, pramipexol, rotigotín) pôsobia priamo na postsynaptické dopamínergné receptory. Táto stimulácia dopamínerg-

proLékaře.cz | 26.7.2025

ných receptorov sa približuje fyziologickým podmienkam, preto výskyt fluktuácií a dyskinéz je zriedkavejší ako pri liečbe LD. V súčasnosti patria medzi najpoužívanejšie antiparkinsoniká. Indikujú sa v monoterapii alebo v kombinovanej liečbe s ostatnými antiparkinsonikami[22]. Inhibítory MAO-B (selegilín a rasagilín) zabraňujú metabolizácii dopamínu MAO-B. Môžu sa použiť v monoterapii v úvode ochorenia alebo ako prídavná liečba. Inhibítory COMT (entakapon a tolkapon) zvyšujú dostupnosť a stabilizujú hladinu LD v mozgu znížením jej metabolizmu[22]. Sú indikované spolu s LD tak ako v danej štúdii. Avšak pri dlhodobej dopamínergnej terapii môže dochádzať okrem motorických komplikácií aj k periférnym a centrálnym nežiaducim účinkom (NÚ). Medzi periférne NÚ dopaminergnej terapie patrí kolísanie krvného tlaku častejšie hypotenzia, arytmie, vomitus, zvýšenie vnútroočného tlaku atď. Postupne na ne vzniká habituácia, alebo je možné podať periférneho antagonistu dopamínu – domperidon. K centrálnym NÚ patrí zmätenosť, psychotické prejavy, impulzívne správanie, imperatívne zaspávanie, patologické hráčstvo, kompulzívne nakupovanie a hypersexualita[23, 24].

V priemere po asi 5 rokoch od nasadenia LD sa začnú objavovať neskoré motorické *„on-off"* komplikácie, čo negatívne vplýva na kvalitu života pacienta[1, 17]. Preto z dôvodu progresie ochorenia a liekmi indukovaných komplikácií naberajú na význame alternatívne spôsoby liečby, ktoré môžu byť prospešné pri liečbe prejavov PCh u vybranej skupiny pacientov[25]. V tejto štúdii bolo u 61 % pacientov s pokročilým štádiom ochorenia PCh indikovaná terapia DBS, APO a Duodopou. Aj pri týchto nových terapeutických postupoch, všetci pacienti s indikovanou APO pumpou aj DBS užívalo aj lieky *per os*, kým pri Duodope užívalo lieky *per os* 70 % pacientov; 30 % pacientov s Duodopou prestalo užívať akúkoľvek dopamínergnú p.o. terapiu. Tento fakt je jednou z výhod nových postupov. Niektorí pacienti užívali dopamínových agonistov, a to dokonca aj pacienti s nasadenou apomorfínovou pumpou. Jedným z dôvodov užívania liekov *per os* u pacientov s APO pumpou bolo nekontinuálne používanie pumpy, ktorá je indikovaná najmä v denných hodinách, kým v nočných hodinách sú pacienti inštruovaní na podanie dopamínového agonistu *per os.* Pri indikácii DBS sa bežne využíva *per os* kombinácia s LD aj inými antiparkinsonikami pre dosiahnutie ideálneho stavu pacienta. Tento fakt zaznamenala aj austrálska štúdia, kde boli pozorované výhody takejto kombinácie, najmä vďaka poklesu dávky, čím došlo k redukcii NÚ spôsobených vysokými dávkami LD[26]. Podľa klasifikácie Hoehnovej a Yahra (1967) sa všetci pacienti nachádzali vo 4. štádiu ochorenia a ani po indikácii novej terapie sa ich celkový stav nezlepšil natoľko, aby sa im zlepšilo skóre, až na jeden prípad[6]. Jednalo sa o muža, ktorý po nasadení terapeutického postupu Duodopa nevykazuje žiadne nežiaduce účinky, jeho stav sa zlepšil a neboli pozorované takmer žiadne alebo len minimálne *off* periódy, navyše už nemusí užívať žiadne perorálne antiparkinsoniká.

Pri porovnaní polyfarmácie antiparkinsoník pri klasickej terapii a nových terapeutických postupov došlo k zníženiu užívaných liečiv *per os* pri APO o 40 %, pri Duodope o 58 % a pri DBS o 36 %. Pacienti v týchto skupinách užívali v priemere jeden až dva druhy liekov, zatiaľ čo pacienti v skupine s klasickou terapiou užívali v priemere tri lieky. Tento jav je možné vysvetliť účinnosťou terapie. Zníženie polyfarmácie bolo spôsobené zminimalizovaním klinických príznakov Pch po zavedení nového postupu.

Účinnosť terapie bola porovnávaná v dvoch rovinách, a to v rovine subjektívnej, teda na základe informácií získaných od pacientov pri kontrolných vyšetreniach, a v rovine objektívnej na základe pozorovania klinických príznakov počas vyšetrenia ordinujúcim lekárom. Pri klasickej terapii pacienti vnímajú progresiu ochorenia a tým aj výrazne zhoršenie klinických symptómov než v skutočnosti, zatiaľ čo pacienti v skupine s novým terapeutickým postupom vnímajú jeho zavedenie pozitívne a väčšina z nich hlásila subjektívne zlepšenie svojho stavu. Pri nových terapeutických postupoch sa za negatívnym postojom pacienta podpísali aj nefarmakologické aspekty, pretože všetky pozorované metódy sú invazívne a vedú k NÚ, ktoré sa pri perorálnej terapii nevyskytujú a zhoršujú celkový subjektívny pohľad pacienta.

V prípade porovnania výskytu klinických príznakov PCh v skupine s indikovanou apomorfínovou pumpou vidieť oproti kontrolnej skupine s klasickou terapiou pokles vo výskyte najmä kardinálnych príznakov, ako sú tremor (38 %), bradykinéza (63 %) a rigidita (25 %). U 38 % pacientov s APO pumpou sa vyskytovala dyskinéza, ktorá mohla byť spôsobená vysokým štádiom ochorenia, ale aj vysokým dávkam LD[27]. Skupina pacientov s indikovanou Duodopou bola rovnako ako APO skupina charakteristická vysokým výskytom dyskinéz (80 %), čo naznačuje, že počet buniek s dopamínergnou funkciou bol už u týchto pacientov na tak nízkej úrovni, že ani kontinuálny prísun prekurzora pre dopamín nebol schopný zabezpečiť dostatočnú dopaminergnú stimuláciu[28]. Z kardinálnych príznakov môžeme pozorovať výrazný výskyt bradykinézy (90 %) a rigidity (50 %), zatiaľ čo tremor sa vyskytol u 30 % sledovaných pacientov. V prípade pacientov s indikovanou DBS môžeme pozorovať podobný trend ako pri predchádzajúcich dvoch terapeutických postupoch. Najčastejšie sa u týchto pacientov vyskytovala bradykinéza (90 %) a rigidita (50 %). V tejto skupine pacientov bol zaznamenaný najmenší výskyt tremoru (25 %), čo poukazuje na správne nastavenie tejto metódy tlmiť motorické prejavy. Z tohto dôvodu sa tento terapeutický postup využíva aj pri esenciálnom tremore a tremore pri multisystémovej atrofii. Tieto účinky boli pozorované aj v austrálskej štúdii[26].

V prípade vplyvu nových terapeutických postupov na *off* periódy u pacientov s PCh bol zaznamenaný znížený výskyt *off* stavov o 50 %, pri indikácii Duodopy a DBS a pri APO o 40 %. V praxi to znamená zvýšenie kvality života pacientov a redukciu potreby 24-hodi-

proLékaře.cz | 26.7.2025

novej starostlivosti, oddialenie invalidity a zvýšenie samostatnosti. Podobná redukcia *off* stavov spojená s nasadením nového terapeutického postupu bola zaznamenaná aj v štúdii, kde bola pozorovaná redukcia *off* periód v priemere o 1,97 hod. s krátko aj dlhodobým účinkom Duodopy[29]. V ďalšej štúdii bol pozorovaný 53 % pokles *off* periódy použitím apomorfínovej subkutánnej pumpy[30]. Pri DBS bola pozorovaná dokonca viac ako 90 % redukcia *off* stavov spojených s dyskinézami už po 3 – 5 dňoch[31].

Záver

Výsledky štúdie potvrdzujú prínos nových terapeutických prístupov prostredníctvom apomorfínovej pumpy, intestinálneho gélu Duodopa a hĺbkovej stimulácie mozgu v terapii pokročilejších štádií PCh v porovnaní s klasickou farmakoterapiou. Pozitívny vplyv bol zaznamenaný v zníženej potrebe užívania liekov *per os* a redukcii *off* stavov pacientov. Pozitívny účinok nových terapeutických postupov bol zaznamenaný aj na symptómy ochorenia okrem bradykinézy, ktorá bola prítomná u väčšiny pacientov aj s novým terapeutickým postupom, za čo pravdepodobne môže vysoké štádium ochorenia. Z celkového hodnotenia zdravotného stavu pacientov bolo zaznamenané prevažne jeho zlepšenie. Podobný názor vyjadrili aj vyšetrujúci lekári, ktorí pri väčšine pacientov s novou terapiou dedukovali zlepšenie klinického stavu v spojení s klinickými príznakmi. Pri klasickej terapii bolo naopak pozorované subjektívne zhoršenie, zatiaľ čo vyšetrujúci lekári najčastejšie označili stav za stabilizovaný.

Vo všeobecnosti môžeme vyhodnotiť prínos novej terapie PCh ako pozitívny, s celkovým zlepšením kvality života pacienta. Z ekonomického hľadiska sa síce jedná o nákladné terapeutické postupy, ktoré ale odďaľujú invaliditu a tým sú prínosom pre pacienta, jeho rodinu a spoločnosť, ktorá v konečnom dôsledku vynakladá nižšie prostriedky na starostlivosť ako pri invalidite.

Poďakovanie
Poďakovanie patrí MUDr. Vladimírovi Haňovi, PhD. a doc. MUDr. Matejovi Škorvánkovi, PhD. za poskytnutie zdravotných údajov a informácii od pacientov s PCh v ich neurologickej ambulancii v Košiciach.

Stret záujmov: žiadny.

Literatúra

1. **Gmitterová K., Minár M., Košutzká Z., Valkovič P.** Terapia pokročilých štádií Parkinsonovej choroby invazívnymi postupmi. Cesk. Slov. Neuro. N. 2017; 80/113(5), 503–516.
2. **Levy R., Hzrati L. N., Herreto M. T. Vila M., Hassani O. K., Mouroux M., Ruberg M., Asensi H., Agid Y., Féger J., Obeso J. A., Parent A., Hirsch E. C**. Re-evaluation oft he functional anatomy of the basal ganglia in normal and Parkinsonian states. Neuroscience 1997; 76(2), 335–343.
3. **Jankovic J.** Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2008; 79(4): 368–376.
4. **Chaudhuri K. R., Healy D. K., Schapira A. H.** Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management. Lancet Neurol. 2006; 5, 235–245.
5. **Fahn S., Jankovic J.** Principles and practice of movement disorders. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier 2007.
6. **Hoehn M. M., Yahr M. D.** Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 1967; 17(5), 427–442.
7. **Cotzias G. C., van Woert M. H., Schiffer L. M.** Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. N. Engl. J. Med. 1967; 276(7), 374–379.
8. **Švihovec J., a kol.** Farmakologie. Praha: Grada Publishing 2018.
9. **LeWitt P. A.** Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. Mov. Disord. 2015; 30(1), 64–72.
10. **Kaňovský P., Farníková K.** Farmakoterapie pokročilé Parkinsonovy nemoci ve světle doporučených postupů. Neurol. Prax 2010; 11(4), 241–245.
11. **Růzicka E., Streitová H., Jech R., Kanovský P., Roth J., Rektorová I., Mecír P., Hortová H., Bares M., Hejduková B., Rektor I.** Amantadine infusion in treatment of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. J. Neural. Transm. (Vienna) 2000; 7(11), 1297–1306.
12. **Storch A., Schneider C. B., Wolz M., Stürwald Y., Nebe A., Odin P., Mahler A., Fuchs G., Jost W. H., Chaudhuri K. R., Koch R., Reichmann H., Ebersbach G.** Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. Neurology 2013; 80(9), 800–809.
13. **Ahlskog J. E., Muenter M. D.** Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the culumative literature. Mov Disord. 2001; 16(3), 448–458.
14. **Klempíř J., Havránková P., Jech R.** Terapie Parkinsonovy nemoci levodopou v kontinuální enterální infuzi. Neurológia pre prax 2015; 16(2), 84–87.
15. **Růžička E., Urgošík D., Jech R., Serranová T., Volfová M., Roth J., Vymazal J., Mečíř P., Nováková L., Nováková O., Ulmanová 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.
16. **Baláž M.** Hluboká mozková stimulace u Parkinsonovy nemoci. Neurol. Praxi 2013; 14, 229–231.
17. **Valkovič P.** Súčasný pohľad na Parkinsonovu chorobu. Via pract. 2006; 3(5), 256–261.
18. **Combs H. L., Folley B. S., Berry D. T., Segerstrom S. C., Han D. Y., Anderson-Mooney A. J., Walls B. D., van Horne C.** Cognition and Depression Following Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Pars Internus in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. Neuropsychol. Rev. 2015; 25(4), 439–454.
19. **Kaňovský P., Kubova D., Bares M., Hortova H., Streitova H., Rektor I., Znojil V.** Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphi-

proLékaře.cz | 26.7.2025

ne: results of two-year, prospective follow-up. Mov. Disord. 2002; 17, 188–191.

20. **Baláž M., Kianička B., Bareš M**. Dlouhodobá terapie intraduodenální levodopou – kazuistiky tří pacientů. Neurol. Praxi 2014; 15 (3), 155–157.
21. **Lee P. C., Lie L. L., Sun Y., Chen Y.-A., Liu C.-C., Li C.-Y., Yu H.-L., Ritz B.** Traffic-related air pollution increase the risk of Parkinson's disease in Taiwan: a nationwide study. Environ. Int. 2016; 96, 75–81.
22. **Richter D.** Súčasný pohľad na liečbu Parkinsonovej choroby. Edukafarm MediNews 2011; 1, 37–38.
23. **Karadağ Y. S., Saltoğlu T., Küçükdağli F. E., Öztürk Ö., Köseoğlu H. T., Altiparmak E.** Comprehensive assessment od levodopa-carbidopa intestinal gef for Turkish advanced Parkinson's disease patients. Turkish Journal of Medical Sciences 2020; 51(1), 84–89.
24. **Bohušová V., Necpál J.** Analýza vplyvu antiparkinsoník na poruchy kontroly impulzov zisťovaných pomocou metódy samohodnotenia pacientmi. Folia Pharmaceutica cassoviensia 2020; II (2), 7–17.
25. **Fox H. C., Katzenschlager R., Lim S. Y., Ravina B., Seppi K., Coelho M., Poewe W., Rascol O., Goetz CH. G., Sampaio C.** The movement disorder society evidence--based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. Mov. Disord. 2011; Suppl 3, S2–41.
26. **Thevathasan W., Debu B., Aziz T., Bloem B. R., Blahak Ch., Butson Ch., Czernecki V., Foltynie T., Fraix V., Grabli D., Joint C., Lozano A. M., Okun M. S., Ostrem J., Pavese N., Schrader Ch., Tai Ch-H, Krauss J. K., Moro E.** Pedunculo-pontine nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: A clinical review. Movement Disorders 2018; 33, 10–20.
27. **Pessoa R. R., Moro A., Munhoz R. P., Teive H. A. G., Lees A. J.** Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease: a review. Arquivod de Neuro-Psiquiatria 2018; 76(12), 840–848.
28. **Wirdefeldt K. Odin P., Nyholm D.** Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Rewiev. CNS Drugs 2016; (5), 381–404.
29. **Hoy, S. M.** Levodopa/Carbidopa Enteral Suspension/A Review in Advanced Parkinson's Disease. Drugs 2019; 79(15), 1709–17171.
30. **Katzenschlager R., Poewe W., Rascol O., Trenkwalder C., Deuschl G., Chaudhuri K. R., Henriksen T., van Laar T., Lockhart D., Staines H., Lees A.** Long-term safety and efficacy of apomorphine infusion in Parkinson's disease patients with persistent motor fluctuations: Results of the open-label phase of the TOLEDO study. Parkinsonism and Related Disorders 2021; 83, 79–85.
31. **Loher T. J., Burgunder J.-M., Weber S., Sommerhalder R., Krauss J. K.** Effect of chronic pallidal deep brain stimulation on off period dystonia and sensory symptoms in advanced Parkinson's disease. Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry 2002; 73(4), 395–399.