

# Važnost ranog prepoznavanja bolesnika s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću

---

Klaić, Melita

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:753045>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-12**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**Sveučilište u Zagrebu  
Medicinski fakultet**

**Melita Klaić**

**Važnost ranog prepoznavanja bolesnika s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj rad je izrađen na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, uz mentorstvo izv. prof. dr. sc. Nataše Klepac, dr. med. te je predan na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## POPIS KRATICA I POKRATA

DBS – deep brain stimulation

LCIG – levodopa/karbidopa intestinalni gel

MAO-B – monoamin oksidaza-B

MCSI – Modified Caregiver Strain Index

MDS-UPDRS – Movement Disorder Society-Unified Parkinson's disease Rating Scale

PB – Parkinsonova bolešt

PSP – progresivna supranuklearna paraliza

REM – rapid eye movement

SNpc – substantia nigra pars compacta

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

<b>1. Uvod .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Progresija Parkinsonove bolesti.....</b>	<b>3</b>
<b>3. Karakteristike uznapredovale Parkinsonove bolesti .....</b>	<b>4</b>
3.1. Motorički simptomi u uznapredovaloj Parkinsonovoj bolesti .....	4
3.1.1. Uzroci motoričkih simptoma.....	5
3.2. Nemotorički simptomi u uznapredovaloj Parkinsonovoj bolesti .....	6
3.2.1. Uzroci nemotoričkih simptoma .....	7
<b>4. Dijagnoza uznapredovale Parkinsonove bolesti .....</b>	<b>8</b>
<b>5. Definiranje uznapredovale Parkinsonove bolesti.....</b>	<b>9</b>
5.1. Prepoznavanje uznapredovale Parkinsonove bolesti .....	9
5.2. Upitnici za prepoznavanje uznapredovale Parkinsonove bolesti .....	10
<b>6. Liječenje uznapredovale Parkinsonove bolesti.....</b>	<b>13</b>
6.0.1. Prognostički faktori koji upućuju na loš ishod liječenja levodopom .....	14
6.1. Liječenje motoričkih komplikacija uzrokovanih konvencionalnom terapijom.....	14
6.2. Napredne metode liječenja Parkinsonove bolesti .....	15
6.2.1. Odabir odgovarajuće metode naprednog liječenja.....	16
6.2.2 Problem edukacije o naprednim metodama liječenja.....	18
<b>7. Potreba za standardizacijom liječenja .....</b>	<b>20</b>
<b>8. Korist pravovremene upotrebe naprednih metoda liječenja .....</b>	<b>22</b>
8.1. Korist za oboljele.....	22
8.2. Korist za skrbnike oboljelih .....	23
<b>9. Zaključak .....</b>	<b>24</b>
<b>10. Zahvale .....</b>	<b>25</b>
<b>11. Popis literature.....</b>	<b>26</b>
<b>12. Životopis.....</b>	<b>30</b>

# SAŽETAK

## **Važnost ranog prepoznavanja bolesnika s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću**

**Melita Klaić**

Brzim porastom oboljelih od Parkinsonove bolesti u svijetu javlja se sve veća potreba za pravodobnim prepoznavanjem i liječenjem uznapredovalih stadija bolesti. Uznapredovala Parkinsonova bolest karakterizirana je pojavom težih motoričkih i nemotoričkih simptoma te znatnim padom kvalitete života bolesnika i njihovih skrbnika. Karakteristični motorički simptomi su diskinezije i motorički simptomi nastali duljom upotrebom konvencionalne farmakološke terapije. Pod nemotoričke simptome uznapredovalih stadija bolesti ubrajaju se halucinacije, kognitivno propadanje i pojava demencije.

Pri kliničkoj procjeni progresije bolesti bitno je individualizirati pristup i koristiti dodatne pomoćne alate poput upitnika o motoričkim i nemotoričkim simptomima.

Kod pojave simptoma uznapredovale bolesti potrebno je bolesnicima preporučiti napredne metode liječenja. Pod njih spada levodopa/karbidopa intestinalni gel (LCIG), kontinuirana potkožna infuzija apomorfina (CSAI) i duboka moždana stimulaciju (DBS).

Edukacijom bolesnika, neurologa i liječnika opće prakse može se postići optimalan pristup bolesnicima s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću. Pravovremenim prepoznavanjem simptoma uznapredovalih stadija bolesti otvara se mogućnost liječenja naprednim metodama liječenja koje su prikladne nakon gubitka učinkovitosti konvencionalne farmakološke terapije.

**Ključne riječi:** kvaliteta života, motorički simptomi, napredne metode liječenja, nemotorički simptomi, Parkinsonova bolest

# SUMMARY

## **Importance of early recognition of a patient with advanced Parkinson's disease**

**Melita Klaić**

With the rapid increase in Parkinson's disease cases worldwide, there is a growing need for timely recognition and treatment of advanced stages of the disease. Advanced Parkinson's disease is characterized by the emergence of severe motor and non-motor symptoms and a significant decline in the quality of life for patients and their caregivers. Typical motor symptoms include dyskinesias and motor symptoms resulting from prolonged use of conventional pharmacological therapy. Non-motor symptoms in advanced stages include hallucinations, cognitive decline, and the onset of dementia.

In clinical assessment of disease progression, it is crucial to individualize the approach and use additional supportive tools such as questionnaires on motor and non-motor symptoms.

When symptoms of advanced disease appear, advanced treatment methods should be recommended to patients. These include levodopa/carbidopa intestinal gel (LCIG), continuous subcutaneous infusion of apomorphine (CSAI), and deep brain stimulation (DBS).

By educating patients, neurologists, and general practitioners, an optimal approach to patients with advanced Parkinson's disease can be achieved. Timely recognition of symptoms in advanced stages of the disease opens up the possibility of treatment with advanced methods, which are suitable after the loss of effectiveness of conventional pharmacological therapy.

**Keywords:** device-aided therapies, motor symptoms, non-motor symptoms, Parkinson's disease, quality of life

# 1. Uvod

Neurološke bolesti su vodeći uzrok invaliditeta u svijetu, a Parkinsonova bolest (PB) je sve češće neurodegenerativno stanje čija će prevalencija do 2040. godine doseći 12.9 do 14 milijuna ljudi u svijetu.<sup>1</sup> Bolest je progresivne i kronične naravi te prolazi kroz nekoliko stadija. Očituje se motoričkim i nemotoričkim simptomima. Iako nemotorički prodromalni simptomi nastupaju nekoliko godina prije motoričkih, bolesnici ih često ne zapaze ili ne povezuju s bolešću, pa se liječniku javljaju tek kada nastupe motorički simptomi.<sup>2</sup>

Prodromalni nemotorički simptomi uključuju poremećaje njuha, poremećaje REM faze sna, konstipaciju, urinarnu disfunkciju, ortostatsku hipotenziju, pospanost i depresiju.<sup>2</sup> Kako bolest napreduje, pojavljuju se tipični motorički simptomi bradikinezije, tremora i rigiditeta.

Uznapredovali stadiji Parkinsonove bolesti karakterizirani su težim nemotoričkim simptomima poput kognitivnog oštećenja i halucinacija te nuspojavama prolongirane dopaminergične oralne terapije.<sup>3</sup> Naime, tijekom početnih stadija bolesnici imaju veliku korist od dopaminergičkih oralnih lijekova među kojima je prvi izbor levodopa.<sup>4</sup> Kako vrijeme odmiče i bolest sve više napreduje, tako i pada učinkovitost konvencionalne terapije.

Pojavljaju se nuspojave liječenja kao što su diskinezije i tzv „on i off“ periodi. Ove nuspojave liječe se dodavanjem MAO-B i COMT inhibitora, odnosno agonista dopaminskih receptora.<sup>5</sup>

Zbog nejasnih smjernica i ograničenih dijagnostičkih kriterija uznapredovale Parkinsonove bolesti, bolesnici nerijetko ostaju predugo samo na oralnoj terapiji, iako su dostupne napredne metode liječenja koje su prikladnije za uznapredovale stadije bolesti.<sup>5</sup> Napredne metode liječenja uključuju kontinuiranu potkožnu infuziju apomorfina (CSAI), levodopa-karbidopa intestinalni gel (LCIG) te duboku stimulaciju mozga (DBS). Odabir i pravovremeno započinjanje ovih metoda liječenja ponajviše ovisi o znanju i informiranosti liječnika specijalista, a u odluku o započinjanju nove terapije uključeni su bolesnici i njihova obitelj.<sup>6</sup>



Neprikladnim liječenjem uznapredovale Parkinsonove bolesti bolesnicima se uskraćuje vrijeme u kojemu su mogli biti funkcionalni članovi uže i šire zajednice sa znatno blažim simptomima bolesti. S obzirom na brzorastući trend Parkinsonove bolesti u svijetu, potrebno je naglasiti važnost pravovremene intervencije kod bolesnika koji pokazuju znakove uznapredovale bolesti kako bi se u pravo vrijeme i na pravi način interveniralo i smanjilo simptome bolesti, a time i poboljšalo njihovu kvalitetu života.

## 2. Progresija Parkinsonove bolesti

Parkinsonova bolest karakterizirana je propadanjem dopaminergičkih neurona u substantiji nigri pars compacta (SNpc). Patološko obilježje bolesti su Lewyjeva tjelešca, odnosno neuronske inkluzije većinom građene od nakupina proteina  $\alpha$ -sinukleina.<sup>7</sup> Prema raširenoj Braakovoj teoriji, stadiji Parkinsonove bolesti i kronološki nastup različitih simptoma mogu se objasniti patofiziološkim procesom u središnjem živčanom sustavu. Braakova teorija postavlja hipotezu da Parkinsonova bolest započinje u medulli i olfaktornom bulbusu. U skladu s tim, stadiji 1 i 2 bolesti karakterizirani su prodromalnim nemotoričkim simptomima koji uključuju poremećaje REM faze sna i poremećaje njuha (anosmiju), konstipaciju, pospanost i depresiju. Najraniji nemotorički simptomi mogu prethoditi pojavu motoričkih simptoma i do nekoliko godina te su često zanemareni od strane pacijenata. Stadij 3 obilježen je zahvaćanjem mezencefalonskih struktura, a stadij 4 zahvaćanjem bazalnog prozencefalona i mezokorteksa. Ovi su stadiji obilježeni nastupom prepoznatljivih motoričkih simptoma bolesti. Tipični simptomi su tremor, rigiditet, posturalna nestabilnost i hipokinezija. Posljednji, uznapredovali stadiji bolesti podrazumijevaju zahvaćenost neokorteksa i nastup teških nemotoričkih simptoma.<sup>3</sup>

### 3. Karakteristike uznapredovale Parkinsonove bolesti

Uznapredovala Parkinsonova bolest obično se definira kao faza bolesti u kojoj osobe doživljavaju teže motoričke i nemotoričke komplikacije koje značajno utječu na njihovo svakodnevno funkcioniranje i kvalitetu života. Ovu fazu karakterizira prisutnost motoričkih fluktuacija - izmjene između razdoblja dobre kontrole simptoma („on“) i razdoblja loše kontrole simptoma („off“) i diskinezija (nenamjerni pokreti). Nemotorički simptomi poput kognitivnog oštećenja, psihijatrijskih simptoma i autonomne disfunkcije također su izraženiji u uznapredovalo Parkinsonovoj bolesti.<sup>8</sup>

#### 3.1. Motorički simptomi u uznapredovalo Parkinsonovoj bolesti

Diskinezije i motoričke fluktuacije oboje su komplikacije povezane s dugotrajnom upotrebom levodope zbog pulsativnog stimuliranja dopaminskih receptora, ali se ne moraju nužno pojaviti u isto vrijeme. Diskinezije su nenamjerni pokreti koji mogu nalikovati na ples, a koji se pojavljuju kao nuspojava liječenja levodopom. Motoričke fluktuacije odnose se na promjene u sposobnosti kretanja, često povezane s vremenom uzimanja lijeka. Pacijent može doživjeti razdoblja dobre kontrole simptoma (on period), kao i razdoblja loše kontrole simptoma (off period). Dvostruko slijepa studije pokazuju da se ove komplikacije, poput smanjenja učinka i diskinezije, razvijaju kod približno 16% do 20% pacijenata već nakon samo 9 mjeseci liječenja te pogađaju 50% do 60% pacijenata nakon 3 do 4 godine. Zapravo, dugoročne studije sugeriraju da se motoričke komplikacije na kraju razvijaju kod gotovo svih pacijenata liječenih levodopom, iako se početak i napredovanje komplikacija može značajno razlikovati među pojedincima.<sup>9</sup>

### 3.1.1. Uzroci motoričkih simptoma

Najčešće motoričke fluktuacije povezane s doziranjem levodope su "wearing off", "on-off", „delayed-on“ i neuspjeh doze ili „no-on“ fenomen. "Wearing off" odnosi se na postupno smanjenje učinkovitosti lijeka prije nego što je vrijeme za sljedeću dozu. To može rezultirati ponovnom pojavom simptoma poput tremora, ukočenosti i sporosti pokreta. Pojava „on-off“ su iznenadne, nepredvidive promjene u motoričkoj funkciji, gdje pacijenti mogu preći iz stanja "on" (stanje dobre pokretnosti s kontroliranim simptomima Parkinsonove bolesti) u stanje "off" (stanje slabije pokretnosti i nekontrolirani simptomi) bez očitog razloga.<sup>10,11</sup> "Delayed-on" odnosi se na situaciju kada povoljnim učincima doze levodope treba duže nego inače da bi se pokazali. "Neuspjeh doze" ili "no-on" odnosi se na situacije kada doza levodope naizgled nema nikakav učinak te pacijent ne osjeća nikakvo poboljšanje svojih simptoma.<sup>11</sup>

Glavni rizični čimbenici za razvoj diskinezija uključuju mlađu dob i veće doze levodope. Rizik od diskinezije je nizak (12.1%) s dozama od 400 mg ili manje, ali dramatično se povećava (55.8%) kada se koriste doze veće od 600 mg dnevno. Ženski spol i manja tjelesna težina također su značajni čimbenici rizika, što možda odražava vjerojatnost da ista oralna doza pruža više razine levodope u plazmi kod tih skupina bolesnika.<sup>9</sup>

Razlikujemo dvije vrste diskinezija, diskinezije vršne koncentracije i bifazične diskinezije. Diskinezije vršne koncentracije su nenamjerne kretnje koje se javljaju kada je koncentracija levodope najviša u krvotoku, obično 1-2 sata nakon uzimanja doze. Ove diskinezije često su koreiformne (plesne), distonične (uvijene) ili atetoidne (zmijolike) prirode i mogu utjecati na različite dijelove tijela, uključujući udove, glavu, vrat i trup. Bifazične diskinezije obično se javljaju dok koncentracija levodope raste ili pada u krvotoku, ali ne kada je na svom vrhuncu. Često su onesposobljavajuće više od diskinezija vršne koncentracije i mogu biti teške za

liječenje. Kretnje povezane s ovom vrstom diskinezija često su distonične (uvijene) ili balistične (bacajuće) prirode.<sup>12,13</sup>

Noćne diskinezije su nenamjerne kretnje koje se javljaju tijekom sna ili kada je pacijent u mirovanju ili opušten. Mogu narušiti san i dovesti do dnevnog umora. Jutarnje diskinezije su nenamjerne kretnje koje se javljaju pri buđenju. Mogu otežati pacijentu da ustane iz kreveta i započne svoj dan. Ovi simptomi mogu biti poprilično uznemirujući za pacijente, što dovodi do smanjenja kvalitete njihova života.<sup>12</sup> Takozvani intrinzični motorički simptomi poput učestalih padove i teške disfagije smatraju se definitivnim znakovima uznapredovale Parkinsonove bolesti.<sup>14</sup>

### 3.2. Nemotorički simptomi u uznapredovaloj Parkinsonovoj bolesti

Nemotorički simptomi u Parkinsonovoj bolesti (PB) uključuju prekomjernu pospanost tijekom dana, odnosno hipersomnolenciju, te autonomnu disfunkciju koja uključuje simptomatsku ortostatsku hipotenziju, urinarnu inkontinenciju i konstipaciju. Ostale nemotoričke značajke uključuju halucinacije i ostale neuropsihijatrijske simptome povezane s lijekovima koji su češći kako bolest napreduje.<sup>15</sup> Također, nemotorički simptomi povezani su s većom ozbiljnošću aksijalnih simptoma i stopom padova što dovodi do lošije kvalitete života i veće ovisnosti o drugima u aktivnostima svakodnevnog života.<sup>16</sup>

Nastup demencije i halucinacija kod bolesnika smatra se definitivnim znakom uznapredovale Parkinsonove bolesti. Naime, istraživanja su pokazala kako 80% bolesnika razvije demenciju u 20 godina nakon postavljanja dijagnoze, a halucinacije se smatraju kliničkim simptomom koji učestalo prati progresivno kognitivno propadanje u uznapredovalim stadijima bolesti.<sup>17</sup>

### 3.2.1. Uzroci nemotoričkih simptoma

Smatra se kako je pojava nemotoričkih simptoma u uznapredovaloj Parkinsonovoj bolesti rezultat neurodegeneracije i odlaganja naslage  $\alpha$ -sinukleina u neuronima. U Parkinsonovoj bolesti,  $\alpha$ -sinuklein se u patološkim uvjetima nakuplja i formira netopljive fibrile u obliku Lewyjevih tijela, koja su tipični pokazatelji bolesti.<sup>18</sup> Vjeruje se da naslage  $\alpha$ -sinukleina pridonose propadanju dopaminergičkih neurona u substantia nigri, što dovodi do motoričkih simptoma Parkinsonove bolesti. Kao što je ranije spomenuto u teoriji patofiziološkog tijeka bolesti, patologija  $\alpha$ -sinukleina nije ograničena samo na substantiu nigru. Naslage se nalaze i u nekoliko drugih regija mozga, a to može objasniti nemotoričke simptome u Parkinsonovoj bolesti. Na primjer, naslage  $\alpha$ -sinukleina u olfaktornom bulbusu i prednjoj olfaktornoj jezgri povezane su s disfunkcijom njuha koja se često viđa u ranoj Parkinsonovoj bolesti, čak i kao prodromalni simptom u pretkliničkom stadiju. Slično tome, prisutnost  $\alpha$ -sinukleina u dorzalnoj motoričkoj jezgri vagusa i enteričkom živčanom sustavu povezana je s gastrointestinalnim simptomima poput disfagije i konstipacije. Nadalje, nakupine fibrila  $\alpha$ -sinukleina u limbičkim i kortikalnim područjima povezane su s kognitivnim oštećenjem i demencijom. Vjeruje se da prisutnost Lewyjevih tijela u bazalnoj jezgri Meynert, regiji mozga važnoj za kognitivnu funkciju, pridonosi fluktuacijama u razinama svjesnosti u demenciji s Lewyjevim tijelima koja često nastupa u uznapredovalim stadijima bolesti. Autonomna disfunkcija, još jedan čest nemotorički simptom u Parkinsonovoj bolesti, vjerojatno je uzrokovana degeneracijom autonomnog živčanog sustava. To može dovesti do simptoma poput ortostatske hipotenzije, urinarne inkontinencije i konstipacije.<sup>15</sup>

## 4. Dijagnoza uznapredovale Parkinsonove bolesti

Dijagnosticiranje uznapredovale Parkinsonove bolesti može biti izazovno zbog nekoliko razloga. Jedan od glavnih problema je preklapanje simptoma s drugim neurodegenerativnim poremećajima, što otežava razlikovanje Parkinsonove bolesti od stanja poput multiple sistemske progresivne supranuklearne paralize (PSP), posebno u ranoj fazi. Još jedan izazov je prisutnost nemotoričkih simptoma poput kognitivnog oštećenja, psihijatrijskih simptoma i autonomne disfunkcije, koji su česti kod uznapredovale Parkinsonove bolesti. Ovi nemotorički simptomi povezani su s različitim drugim stanjima i bolestima, što ih čini teškim za pripisati isključivo Parkinsonovoj bolesti. Osim toga, trenutni dijagnostički kriteriji za Parkinsonovu bolest većim su dijelom temeljeni na motoričkim simptomima, što ne odražava potpunu složenost bolesti u njezinim kasnijim fazama. To je posebno problematično kada je riječ o savjetovanju pojedinaca koji pokazuju jednu ili više karakteristika povezanih s povećanim rizikom od razvoja klinički definirane Parkinsonove bolesti, poput pozitivne obiteljske anamneze ili asimptomatskog nositeljskog statusa za mutacije povezane s bolešću, a uz to imaju nemotoričke znakove prodomalne Parkinsonove bolesti poput hiposmije ili poremećaja REM faze sna. Nadalje, točnost kliničke dijagnoze nije 100% čak ni u rukama specijaliziranih neurologa za poremećaje kretanja. Razlog je nedostatak definitivnih biomarkera za Parkinsonovu bolest, što dijagnozu čini uvelike ovisnom o kliničkom promatranju i anamnezi pacijenta. Za očekivati je da će se ovaj scenarij poboljšati s razvojem novih specifičnih biomarkera za Parkinsonovu bolest i primjenom pristupa strojnog učenja na dijagnostičke podatke.<sup>8</sup>

## 5. Definiranje uznapredovale Parkinsonove bolesti

Iako se uznapredovala Parkinsonova bolest ponekad definira kao Parkinsonova bolest koja traje 10 do 15 godina, progresija bolesti se znatno razlikuje među pojedincima. Neki ljudi mogu doživjeti brzo pogoršanje simptoma u manje od 5 godina, dok drugi mogu živjeti mnogo godina sa samo umjerenim simptomima. Čimbenici kao što su dob pri početku simptoma, težina motoričkih simptoma, prisutnost kognitivnih oštećenja i genetski faktori mogu utjecati na brzinu napredovanja bolesti. Stoga, trajanje svake faze bolesti može se znatno razlikovati među pacijentima te nije dobra odrednica uznapredovale bolesti.<sup>19</sup>

Stadij bolesti i procjena ozbiljnosti često ovise o osobnom sudu kliničara i zahtjevima ili očekivanjima pacijenta s obzirom na njihovu kvalitetu života. Prema konsenzusu iz 2017.-e godine<sup>14</sup>, znakovi prelaska u uznapredovali stadij Parkinsonove bolesti dijele se na motoričke i nemotoričke simptome te uključuju i učinak na kvalitetu života pacijenta. Kada govorimo o motoričkim simptomima, srednje teške motoričke fluktuacije su prisutne, kao i najmanje jedan sat izražene diskinezije dnevno. Također, pacijenti doživljavaju najmanje dva sata "off" simptoma svakodnevno i uzimaju oralne doze levodope najmanje pet puta dnevno. Što se tiče nemotoričkih simptoma, blaga demencija je prisutna, kao i dugotrajne izražene halucinacije, umjerena psihoza i nemotoričke fluktuacije svjesnosti, te umjerena insomnija. Kad je riječ o funkcionalnom oštećenju, unatoč optimalnom tretmanu dolazi do više od jednog pada dnevno, potrebna je pomoć pri obavljanju svakodnevnih zadataka barem dio vremena, a kod kompleksnijih radnji pomoć je potrebna cijelo vrijeme.<sup>20</sup>

### 5.1. Prepoznavanje uznapredovale Parkinsonove bolesti

Progresija Parkinsonove bolesti individualan je proces te se za njezinu procjenu koriste skale stadija bolesti, a one se izrađuju pomoću bodovanja upitnika na koje bolesnik odgovara. Skale



su objektivni način mjerenja progresije bolesti, detektiraju individualne razlike između bolesnika i pomažu pri odluci liječnika o pravilnoj terapiji.<sup>21</sup> Tijekom evaluacije najčešće se koriste upitnici koji procjenjuju težinu motoričkih i nemotoričkih simptoma, sposobnosti obavljanja uobičajenih svakodnevnih radnji te razinu kvalitete života (QoL).<sup>22,23</sup>

Važno je naglasiti da alati za probir nisu dijagnostički alati i samo pomažu u identifikaciji i praćenju simptoma te bi kliničari trebali adekvatno procijeniti bolesnike na temelju personaliziranog pristupa pritom koristeći dostupne alate za probir kao pomoć. S obzirom da nema jasnih smjernica za sljedeći korak nakon konvencionalne oralne i transdermalne terapije, kombiniranje dostupnih kratkih i sveobuhvatnih upitnika čini se dobrim pristupom.

Međutim, procjena težine bolesti najčešće ovisi o osobnoj procjeni kliničara i zahtjevima pacijenta. Na primjer, u validaciji CEPA<sup>19</sup> studije je naglašeno da je klinička procjena neurologa zlatni standard za određivanje stadija bolesti.

## 5.2. Upitnici za prepoznavanje uznapredovale Parkinsonove bolesti

Kriterij 5-2-1 je alat za probir koji se koristi za prepoznavanje pacijenata čiji simptomi nisu adekvatno kontrolirani oralnim terapijama. Kriterij je predložen na temelju već spomenutog Delphi stručnog konsenzusa iz 2017.-e i općenito se podudara s kliničkom procjenom uznapredovale Parkinsonove bolesti. Broj 5 označava uzimanje 5 ili više doza levodope dnevno, broj 2 za doživljavanje 2 sata OFF simptoma dnevno, i broj 1 za sat vremena ili više diskinezije dnevno.

Unified Parkinson's Disease Rating Scale revidirana od strane Movement Disorder Society (MDS-UPDRS) ima četiri dijela: I: Nemotorna iskustva svakodnevnog života; II: Motorna iskustva svakodnevnog života; III: Motorni pregled; IV: Motorne komplikacije. MDS-UPDRS je najčešće korišten alat za procjenu koji se sastoji od 50 sveobuhvatnih pitanja o motoričkim i nemotoričkim simptomima.<sup>24</sup>

Upitnik za nemotoričke simptome (NMSQuest) je samostalni upitnik od 30 stavki koji procjenjuje nemotoričke simptome. Nemotorički simptomi mogu biti prisutni u ranim i naprednim stadijima bolesti, pa se NMSQuest može koristiti kao dodatni alat za procjenu težine poremećaja kvalitete života bolesnika. Nemotorički simptomi često su zanemareni, ali su bitan pokazatelj pogoršanja stanja bolesnika.<sup>23</sup>

Upitnik Parkinsonove bolesti s 39 stavki (PDQ-39) također ispunjava bolesnik, a usredotočen je prvenstveno na kvalitetu života. Pokriva osam domena, uključujući mobilnost, aktivnosti svakodnevnog života i socijalnu podršku. Upitnik je prikladan kao dodatni alat za procjenu potreba bolesnika u vezi s poboljšanjem kvalitete njihovog života.<sup>25</sup>

Tablica 1. Pregled korisnih upitnika

<b>Upitnik</b>	<b>Svrha</b>	<b>Komponente</b>	<b>Provedba</b>
<b>Kriterij 5-2-1</b>	Identifikacija bolesnika s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću koji doživljavaju motoričke fluktuacije, diskinezije i ostale motoričke komplikacije	Učestalost uzimanja lijeka, vrijeme potrebno za djelovanje lijeka nakon uzimanja, trajanje smanjenja simptoma	Kratak upitnik kojega bolesnik ispunjava pri ambulantnom pregledu
<i>Movement Disorder Society – Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)</i>	Procjena motoričkih i nemotoričkih simptoma i kvalitete života	Prvi dio: procjena nemotoričke simptome u svakodnevnom životu Drugi dio: procjena motoričke simptome u svakodnevnom životu Treći dio: pregled lokomotornog sustava Četvrti dio: procjena motoričkih komplikacija liječenja	Opsežni upitnik koji se ispunjava tijekom ambulantnog pregleda
<b>Upitnik o nemotoričkim simptomima (Non-Motor Symptom Questionnaire - NMSQuest)</b>	Procjena nemotoričkih simptoma Parkinsonove bolesti	Upitnik s 30 pitanja pokriva devet skupina simptoma: kardiovaskularne, spavanje/umor, raspoloženje/kognicija, perceptualni problemi/halucinacije, pažnja/memorija, gastrointestinalne, urinarne, seksualna funkcija i ostalo	Kratki upitnik koji se ispunjava pri ambulantnom pregledu ili samoinicijativno
<b>Upitnik Parkinsonove bolesti – 39 (Parkinson's Disease Questionnaire – 39 PDQ-39)</b>	Procjena kvalitete života i funkcioniranja u svakodnevnim aktivnostima	Upitnik s 39 pitanja pokriva osam domena: pokretljivost, aktivnosti svakodnevnog života, emocionalnu dobrobit, stigmu, socijalnu podršku, kogniciju, komunikaciju i tjelesnu nelagodu	Ispunjavanje samoinicijativno, online ili uživo

## 6. Liječenje uznapredovale Parkinsonove bolesti

Liječenje simptoma bolesti u ranijim fazama pomoću već spomenutih dopaminergičkih lijekova omogućuje bolesnicima očuvanje relativno visoke kvalitete života i sposobnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti. Kako vrijeme od dijagnoze prolazi, motorički i nemotorički simptomi se pogoršavaju te se kvaliteta života i funkcionalnost bolesnika u zajednici znatno snižavaju. Kasniji stadiji bolesti donose slabiji odgovor na konvencionalnu terapiju i zahtijevaju drugačiji pristup liječenju.

Konvencionalna terapija levodopom nakon određenog vremena dovede do već spomenutih simptoma, motoričkih fluktuacija između „on“ i „off“ perioda i diskinezija. Produljenom upotrebom terapijski prozor za levodopu se sužava. To znači da ravnoteža između premalo (što rezultira simptomima Parkinsonove bolesti) i previše (što rezultira diskinezijama) postaje teže održavati. Osim toga, odgovor na levodopu postaje manje predvidljiv, pri čemu ista doza ponekad proizvodi dobar odgovor, a ponekad diskinezije. To dovodi do motoričkih fluktuacija, gdje pacijenti osciliraju između razdoblja dobre kontrole simptoma („on“ faza) i razdoblja loše kontrole simptoma („off“ faza).<sup>26</sup> Upravo zbog toga, definiranje standarda skrbi kroz maksimizaciju učinaka konvencionalnih terapijskih opcija prvi je korak prema pružanju najbolje moguće skrbi bolesniku. Potrebno je jasno definirati što znači adekvatan pokušaj terapije. Ako stabilna doza određenog lijeka nakon 2 mjeseca upotrebe nije rezultirala poboljšanjem motoričkih komplikacija, nije vjerojatno da će pacijent imati daljnje koristi od te terapije i trebaju se razmotriti druge metode terapije.<sup>27</sup>

### 6.0.1. Prognostički faktori koji upućuju na loš ishod liječenja levodopom

Težina disfagije na početku istraživanja pokazala se kao najznačajniji prediktor loših ishoda, uključujući smrt, institucionalizaciju ili dostizanje 5. faze po Hoehn i Yahr skali (HY 5).

Nadalje, bolesnici s demencijom uzrokovanom Parkinsonovom bolešću na početku istraživanja pokazali su značajnije pogoršanje disfagije na kontrolnom pregledu u usporedbi s onima bez demencije. Pored disfagije, utvrđeno je da bolesnici koji su bili hospitalizirani ili su imali težu disfagiju imaju veći rizik od smrti, ponovne hospitalizacije ili dostizanja HY 5 unutar jedne godine. Međutim, u multivarijantnoj analizi, samo je težina disfagije utvrđena kao prediktor lošeg ishoda.<sup>28</sup>

## 6.1. Liječenje motoričkih komplikacija uzrokovanih konvencionalnom terapijom

Rane strategije za liječenje motoričkih komplikacija imaju za cilj smanjiti pulsatilnost davanja levodope i uključuju podjelu lijeka u veći broj manjih doza, što može rezultirati nekim poboljšanjima, ali je sve nezgodnije za bolesnike. Upotreba agonista dopamina s dužim djelovanjem može omogućiti bolju kontrolu motoričkih simptoma, smanjujući trajanje „off“ perioda i trajanje diskinezija. Također, inhibitori COMT-a (katehol-O-metiltransferaze), kao što je entakapon, često se koriste u kombinaciji s levodopom. Djeluju tako da blokiraju enzim koji razgrađuje levodopu u tijelu, čime se povećava dostupnost i trajanje djelovanja levodope. Safinamid je inhibitor monoamin oksidaze-B (MAO-B) koji se može koristiti kao dodatni tretman uz levodopu kod pacijenata koji doživljavaju motoričke fluktuacije, a također djeluje inhibirajući razgradnju dopamina. Ako su pacijentu potrebne dvije ili više navedenih metoda

ili lijekova, treba razmotriti opciju uključivanja naprednih metoda liječenja Parkinsonove bolesti.<sup>27</sup>

## 6.2. Napredne metode liječenja Parkinsonove bolesti

Napredne metode liječenja Parkinsonove bolesti nastoje pružiti konstantnu farmakološku ili električnu stimulaciju kako bi se normalizirao izlaz bazalnih ganglija. Ove terapije se obično razmatraju kada konvencionalni oralni ili transdermalni lijekovi više ne kontroliraju motoričke komplikacije adekvatno. Tri glavne metode napredne terapije za Parkinsonovu bolest uključuju kontinuiranu potkožnu infuziju apomorfina (CSAI), levodopa-karbidopa intestinalni gel (LCIG) te duboku stimulaciju mozga (DBS).

Kontinuirana potkožna infuzija apomorfina pruža neoralni način primjene, što može biti korisno za bolesnike s teškim motoričkim fluktuacijama koje oralni lijekovi ne kontroliraju adekvatno. Lijek se isporučuje kroz malu iglu umetnutu ispod kože, obično u području trbuha.<sup>6</sup> Apomorfin je snažan agonist D1 i D2 receptora koji se koristi za razna stanja, uključujući Parkinsonovu bolest. Brzo se apsorbira nakon potkožne injekcije, s maksimalnom koncentracijom postignutom za otprilike 20 minuta i ima kratko poluvrijeme od 40 minuta. Početak djelovanja obično je označen zijevanjem nakon otprilike 5 minuta, nakon čega slijedi brzo poboljšanje motoričkih simptoma. Kontinuirana potkožna infuzija apomorfina može dovesti do poboljšanja prosječnog dnevnog OFF vremena od 38 – 80%.<sup>27</sup>

Duboka stimulacija mozga uključuje implantaciju uređaja koji šalje signale visoke frekvencije specifičnim područjima mozga, poput subtalamičke jezgra ili unutarnjeg globus palidusa (GPi). Ovaj postupak uključuje dvije trajno implantirane elektrode povezane putem dvije potkožne žice s jednim dvostrukim pulsirajućim generatorom ili 'pacemakerom', kirurški implantiranim potkožno ispod klavikule. DBS može pomoći normalizaciji prekomjerne neuronske aktivnosti u izlaznim jezgrama bazalnih ganglija.<sup>29</sup>

Terapija levodopa-karbidopa intestinalnim gelom uključuje kontinuiranu infuziju gela koji sadrži levodopu i karbidopu izravno u tanko crijevo. To može pomoći pružiti konzistentniju kontrolu motoričkih simptoma, smanjujući 'off' faze i diskineziju.<sup>6,27</sup>

DBS je pokazao najvišu razinu dokaza o svojim blagotvornim učincima u liječenju Parkinsonove bolesti. Može značajno smanjiti potrebu za levodopom i sličnim lijekovima koji se često propisuju za liječenje Parkinsonove bolesti. Međutim, DBS je kirurški zahvat i, kao i svaka operacija, nosi rizike poput infekcija, moždanog udara ili komplikacija od anestezije te zato nosi najviši rizik od ozbiljnih nuspojava. LCIG se koristi za smanjenje "off" vremena i povećanje "on" vremena bez problematične diskinezije. No, zahtijeva infuziju gela kroz kirurški postavljenu cijev izravno u tanko crijevo, što može biti povezano s komplikacijama poput infekcija ili ispadanja cijevi. CSAI pruža alternativni način primjene koji može biti koristan za pacijente s teškim motoričkim fluktuacijama koje oralni lijekovi ne kontroliraju adekvatno. Međutim, zahtijeva umetanje male igle ispod kože, obično u području trbuha, što može biti povezano s kožnim reakcijama ili infekcijama. Zaključno, DBS je pokazao najveći pozitivan učinak na kvalitetu života bolesnika, mogućnost obavljanja dnevnih aktivnosti i produljenja „on“ perioda ali uz najveći rizik od ozbiljnijih nuspojava. LCIG pokazuje manje pozitivnih učinaka od DBS-a, ali s nižim rizikom od nuspojava. CSAI pokazuje najmanje pozitivnih učinaka od navedenih metoda, ali također nosi i najmanje rizika.<sup>6</sup>

### 6.2.1. Odabir odgovarajuće metode naprednog liječenja

Najvažnija stvar pri odabiru metode naprednog liječenja Parkinsonove bolesti je uzeti u obzir simptome koji najviše narušavaju kvalitetu života bolesnika i njegovo obavljanje dnevnih aktivnosti. Bolesnik bi trebao biti dobro informiran o svim dostupnim opcijama i imati glavnu ulogu u procesu donošenja odluka. Također je ključno zapamtiti da je lijek samo jedan dio liječenja te se preporučuje multidisciplinarni pristup u koji su uključeni različiti zdravstveni

stručnjaci. Nadalje, nemotorički simptomi mogu imati važnu ulogu za svakog pacijenta i moraju se uzeti u obzir prije odabira terapije s pomoći uređaja.<sup>30</sup> Američka studija je procijenila bolesničko viđenje naprednih metoda liječenja indiciranih za uznapredovalu Parkinsonovu bolest. Spremnost na prihvaćanje kompromisa između učinkovitosti, podnošljivosti i praktičnosti različitih tretmana procijenjena je kod 401 pacijenta u ranim do srednjim stadijima PD putem internetske ankete. Pacijenti su općenito preferirali terapije uz pomoć uređaja nad oralnom terapijom (koja je povezana s lošom kontrolom motoričkih simptoma i poteškoćama u pronalaženju pravih riječi i jasnom razmišljanju). Poboljšanje sposobnosti jasnog razmišljanja bilo je dva puta važnije od poboljšanja kontrole motoričkih simptoma za 6 sati dnevno i tek nešto važnije od uklanjanja velike poteškoće u pronalaženju pravih riječi pri govoru. Smanjenje ili uklanjanje potrebe za oralnom terapijom u usporedbi s terapijom uz pomoć uređaja bilo je relativno nevažno. Terapija putem prijenosne infuzijske pumpe i DBS bili su preferirani u odnosu na oralnu terapiju s lošom kontrolom simptoma, ali izbjegavanje operacije mozga bilo je važnije od izbjegavanja abdominalne operacije. Poteškoće s razmišljanjem, rizik od moždanog udara i neurokirurški zahvat bili su najčešći razlozi za zabrinutost. Za približno 60% pacijenata odabir terapije bio je temeljen na učinkovitosti i nuspojavama, a ne na uređaju ili načinu primjene. Međutim, ovo nužno ne predstavlja stvarne uvjete donošenja odluka, budući da je situacija hipotetska, a pacijenti u uzorku mogu imati preferencije koje nisu tipične za pacijente s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću.<sup>31</sup>

Preferencije pacijenta uvijek treba uzeti u obzir pri donošenju odluka o prelasku na naprednije korake liječenja jer to može pomoći u otvorenosti prema isprobavanju ovih opcija, pridržavanju terapije i ukupnoj kvaliteti života. Nije preporučljivo oslanjati se samo na kontrolu motoričkih i nemotoričkih simptoma pri definiranju uznapredovalog stadija



Parkinsonove bolesti, već treba uzeti u obzir i procjenu pacijenta o njihovom odgovoru na konvencionalnu terapiju.<sup>32</sup>

## 6.2.2 Problem edukacije o naprednim metodama liječenja

Nažalost, neurolozima nije dostupno mnogo edukacijskih tečajeva i literature, a još manje je dostupno liječnicima opće prakse kada je riječ o naprednim opcijama liječenja Parkinsonove bolesti. Ovo ne samo da dovodi do prekasnog upućivanja bolesnika u specijalizirane centre što rezultira lošim rezultatima liječenja, već i demotivira liječnike da dalje unaprjeđuju svoje znanje o ovoj temi. Često se bolesnici zadrže na oralnim lijekovima predugo i kada se pojave određene komplikacije povezane s terapijom, a tada je prekasno da napredne metode liječenja budu dovoljno učinkovite. Mnogi liječnici vjeruju da su te opcije posljednji izbor u terapiji, a one naprotiv mogu značajno poboljšati kvalitetu života bolesnika ako se primjene prema pravim indikacijama u pravo vrijeme. Još uvijek nije moguće svim liječnicima dati čvrste smjernice koje bi im pomogle odlučiti tko je pogodan za metode napredne pošto je pristup iznimno individualan. Međutim, potrebno je raditi na boljem prepoznavanju pacijenata s onesposobljavajućim simptomima uznapredovale Parkinsonove bolesti. Većina takvih bolesnika je na visokim dozama oralne terapije i potrebno ih je na vrijeme usmjeriti prema drugim opcijama liječenja. Pravovremeno upućivanje na napredno liječenje pomoću DBS-a dovodi do smanjenja potrebe za kombinacijama oralnih lijekova i pruža dugoročne motoričke prednosti u odnosu na oralnu terapiju te poboljšava kvalitetu života bolesnika kroz poboljšanje socijalnih i emocionalnih funkcija.<sup>33,34</sup> Nadalje, CSAI može pomoći smanjivanjem „off“ faza u ranijim stadijima bolesti, dok LCIG dovodi do značajnog poboljšanja u obavljanju svakodnevnih aktivnosti i motoričkih komplikacija.<sup>35,36</sup>

Također, važno je napomenuti da je vrlo bitna edukacija bolesnika. Većina bolesnika informacije dobiva od raznih udruga namijenjenih podršci bolesnicima. Edukacija bi trebala

započinjati na pregledima kod liječnika, što bi trebao biti postupan proces. Ideje bi se trebale predstaviti na ranijim pregledima kod nastupa bolesti te na kasnijim pregledima stvoriti priliku za detaljnije razmatranje opcija liječenja. Ovakav pristup bi olakšao ponudu alternativnih metoda liječenja u pravom trenutku s obzirom na napredovanje Parkinsonove bolesti koje donosi značajno pogoršanje kvalitete života za bolesnike i njihove skrbnike. Naravno, u ovom procesu trebale bi uz liječnika sudjelovati i grupe za bolesnička prava i društva za podršku.

## 7. Potreba za standardizacijom liječenja

Kliničari i bolesnici trebaju smjernice temeljene na dokazima kako bi izabrali između različitih terapija uz pomoć uređaja u naprednoj Parkinsonovoj bolesti. Neki bolesnici možda više neće imati koristi od čestih prilagodbi oralne ili transdermalne terapije i trebali bi prijeći na naprednije metode liječenja. Definiranje standarda skrbi maksimiziranjem učinaka konvencionalnih terapijskih opcija prvi je korak prema pružanju najbolje moguće skrbi pacijentima. Sve preporuke trebaju biti prilagođene pojedinačnom pacijentu.

Potrebno je definirati odgovarajuću probnu terapiju. Ako stabilna doza određenog lijeka ne rezultira poboljšanjem motornih komplikacija nakon 2 mjeseca upotrebe, bolesnik vjerojatno neće imati daljnje koristi od te terapije<sup>27</sup>.

Apomorfín pen je praktičan i vrlo koristan za bolesnike s rijetkim onemogućavajućim OFF periodima (zahtijevajući 2-3 injekcije dnevno), no kliničari ga ne preferiraju jer neki bolesnici anticipiraju OFF periode i prekomjerno ga koriste, što ponekad vodi do razvoja "sindroma disregulacije dopamina"<sup>27,37</sup>. Za bolesnike koji su sposobni svakodnevno postavljati pumpu i iglu, kliničari često preferiraju kontinuiranu potkožnu infuziju apomorfina (CSAI) umjesto apomorfín pena.<sup>27</sup>

Opservacijske studije pokazuju da apomorfín pumpa, duodopa pumpa i DBS nisu nadmoćni jedan nad drugim<sup>38</sup>. Mnogi bolesnici prikladni za napredne terapije nisu nikada bili razmatrani za njih ili su bili razmatrani prekasno, kada su već imali demenciju, halucinacije ili druge nemotoričke simptome koji ne reagiraju na napredne terapije, ili su bili stariji od 70 godina, što je prepreka za DBS. Vrijeme upućivanja treba određivati individualno na temelju opterećenja invaliditetom.<sup>27</sup>

Rana primjena naprednih terapija idealno bi ciljala pacijente čim motorne komplikacije počnu, a ne u kasnijoj fazi, te bi mogla pružiti dulju funkcionalnu autonomiju<sup>39</sup>. FDA je odobrila DBS za pacijente s Parkinsonovom bolešću koja traje najmanje 4 godine i nedavnim početkom motornih komplikacija, ili duljim trajanjem motornih komplikacija koje nisu adekvatno kontrolirane lijekovima. To je temeljeno na studiji (EARLY-STIM) koja je pružila dokaz klase I za korištenje DBS-a kod pacijenata s PD-om koji su imali početnu dob manju od većine prethodnih studija neurostimulacije (prosječna dob: 52 godine) i ranije motorne komplikacije (prosječno trajanje bolesti: 7,5 godina). DBS je bio superioran farmakološkoj terapiji u pogledu motoričkog invaliditeta, motornih komplikacija izazvanih levodopom, aktivnosti svakodnevnog života i vremena s dobrom pokretljivošću bez diskinezije.<sup>40</sup>

Nema sličnih dokaza koji podržavaju raniji tretman s CSAI ili LCIG, ali neki autori sugeriraju da se napredne metode liječenja mogu razmatrati već kod prvog pojavljivanja motornih komplikacija.<sup>41</sup>

Osim učinkovitosti, podnošljivosti i praktičnosti svake terapije, treba uzeti u obzir i isplativost. Nedavno je provedena sustavna revizija literature na temu usporedbe CSAI, LCIG i DBS-a u pogledu učinkovitosti i isplativosti. Općenito, zabilježena je veća učinkovitost LCIG i DBS-a u usporedbi s najboljom farmakološkom terapijom. Farmakološka terapija i LCIG bili su jeftiniji od DBS-a. Životni troškovi DBS-a bili su viši od onih za CSAI, ali niži od onih za LCIG. Studije koje su uspoređivale LCIG i DBS s farmakološkom terapijom pokazale su superiornost LCIG i DBS-a. Međutim, prosječno, postojala je niska razina dokaza u provedenim istraživanjima, a istovremeno izravno ili neizravno sponzorstvo od strane proizvođača uređaja ili farmaceutskih tvrtki bilo je prisutno u većini studija. Prilikom odabira terapija, trebamo imati na umu kako životne troškove, tako i troškove za zdravstveni sustav.<sup>42</sup>

## 8. Korist pravovremene upotrebe naprednih metoda liječenja

### 8.1. Korist za oboljele

Upotreba duboke stimulacije mozga (DBS) pokazala je smanjenje potrebe za složenim oralnim kombinacijama lijekova uz pružanje dugoročnih motoričkih koristi u odnosu na standardno liječenje. Smanjuje rizik progresije bolesti u usporedbi s oralnom terapijom (dokaz klase II).<sup>33</sup> Također postoji dokaz klase IV da ostaje učinkovita u liječenju motornih komplikacija čak i 15 godina nakon operacije, značajno poboljšavajući socijalne i emocionalne funkcije te kvalitetu života bolesnika.<sup>34</sup>

Apomorfin pumpa je još jedna opcija koja se često koristi u kasnijim stadijima napredne PD, ali dokazi pokazuju značajne koristi u ranim stadijima bolesti. Može pomoći kod motornih simptoma sa 70% smanjenjem off-vremena u odnosu na početno stanje i poboljšati frontalnu disfunkciju.<sup>35</sup> Učinkovitost i sigurnost upravljanja motornim fluktuacijama također je dugoročno korisna, omogućujući značajno smanjenje doza oralne terapije za Parkinsonovu bolest ako se liječenje koristi u uznapredovalim stadijima.<sup>43</sup>

Levodopa/karbidopa intestinalni gel (LCIG) također je pokazao značajno poboljšanje dnevnih aktivnosti i motoričkih komplikacija s dugoročnim (>12 mjeseci) zadovoljavajućim učinkom.<sup>36</sup> U usporedbi s oralnim lijekovima, LCIG pokazuje superiornost u smanjenju diskinezija, produženju on-perioda i poboljšanju kvalitete života.<sup>44</sup>

Ove terapijske opcije također pokazuju određene koristi kod nemotoričkih simptoma, kao što su poboljšanje urogenitalne i gastrointestinalne disfunkcije s bilateralnom dubokom moždanom stimulacijom subtalamičke jezgre i LCIG, te apomorfinom u kontroli pozornosti i pomoći kod deficita memorije.<sup>45</sup>

## 8.2. Korist za skrbnike oboljelih

Porast broja oboljelih od Parkinsonove bolesti u sljedećim desetljećima imat će značajan utjecaj na zdravstveni sustav i ekonomske sustave država. Naime, Parkinsonova bolest donosi visoke potrebe za zdravstvenim uslugama, smanjenu produktivnost pojedinca i ovisnost o svojim skrbnicima.<sup>46</sup> Većina oboljelih živi u obitelji ili zajednicama gdje se o njima skrbe supružnici, djeca, prijatelji ili drugi neformalni pojedinci. Međutim, briga o bolesnicima s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću dodatno šteti skrbnikovom psihosocijalnom zdravlju i narušava kvalitetu života. Ovo je posebno istaknuto kada krenu nemotorički simptomi poput kognitivnog propadanja i halucinacija.<sup>47</sup> Uz navedene probleme javljaju se i financijski problemi za skrbnika zbog povećanih troškova skrbi uz češće izostajanje s posla ili ranije umirovljenje.<sup>48</sup> Osobe koje skrbe za bolesnike s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću osjećaju veći teret skrbi, češće počinju s farmakološkom terapijom zbog bolesti povezanih s teretom skrbi te su manje zadovoljni liječenjem od skrbnika bolesnika s bolešću u ranijim stadijima.<sup>49</sup> Napredne metode liječenja omogućavaju bolju kontrolu simptoma i održavaju svakodnevno funkcioniranje bolesnike kroz duži vremenski period uz manju potrebu za skrbnikom.<sup>49</sup> Također, istraživanja su pokazala kako pravodobnom upotrebom naprednih metoda liječenja raste kvaliteta života skrbnika. U istraživanju s upotrebom LCIG-a kroz 6 mjeseci značajno se podigla kvaliteta života (QoL) skrbnika.<sup>50</sup> Nadalje, istraživanje provedeno kroz 12 mjeseci s upotrebom LCIG-a pokazalo je manji modificirani skrbnički indeks tereta (*Modified Caregiver Strain Index – MCSI*) koji služi za identifikaciju područja najvećeg tereta skrbnika i prepoznavanje područja u kojima je potrebna dodatna podrška.<sup>51</sup>

## 9. Zaključak

Ubrzani porast broja oboljelih od Parkinsonove bolesti i istovremeni sve duži životni vijek ukazuju na povećanje broja bolesnika s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću. Zbog i dalje nejasno definiranih dijagnostičkih kriterija potreban je individualiziran pristup bolesniku, koji uključuje upitnike kao pomoćne alate pri kliničkom prosuđivanju. Pravovremeno prepoznavanje uznapredovalog stadija Parkinsonove bolesti pruža dodatne mogućnosti u liječenju bolesnika. Optimizacijom terapije postiže se bolja kvaliteta života kako bolesnika, tako i njihovih skrbnika. Ranijom upotrebom naprednih metoda liječenja kao što su levodopa/karbidopa intestinalni gel (LCIG), kontinuirana potkožna infuzija apomorfina (CSAI) i duboka moždana stimulaciju (DBS) moguće je postići bolju kontrolu motoričkih simptoma uznapredovale Parkinsonove bolesti. Edukacijom bolesnika i zdravstvenog osoblja može se postići optimalan pristup pacijentu i na vrijeme prepoznati uznapredovali stadij bolesti, a time postići i pravovremenu intervenciju.

## 10. Zahvale

Zahvaljujem mentorici izv.prof.dr.sc. Nataši Klepac na suradnji i savjetima.

Zahvaljujem svojoj obitelji na podršci tijekom studiranja i svima koji su bili dio moga života posljednjih 6 godina.



## 11. Popis literature

1. Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson Pandemic—A Call to Action. *JAMA Neurol.* 2018;75(1):9-10. doi:10.1001/JAMANEUROL.2017.3299
2. Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders.* 2015;30(12):1600-1611. doi:10.1002/MDS.26431
3. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197-211. doi:10.1016/S0197-4580(02)00065-9
4. de Bie RMA, Clarke CE, Espay AJ, Fox SH, Lang AE. Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how. *Lancet Neurol.* 2020;19(5):452-461. doi:10.1016/S1474-4422(20)30036-3
5. Raquel MF, Rascol BO, Fabbri M, Barbosa ÁR, Rascol ÁO, Barbosa R. Off-time Treatment Options for Parkinson's Disease. *Neurology and Therapy 2023 12:2.* 2023;12(2):391-424. doi:10.1007/S40120-022-00435-8
6. Nijhuis FAP, Esselink R, de Bie RMA, et al. Translating Evidence to Advanced Parkinson's Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov Disord.* 2021;36(6):1293-1307. doi:10.1002/MDS.28599
7. Kalia L V., Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015;386(9996):896-912. doi:10.1016/S0140-6736(14)61393-3
8. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2021;20(5):385. doi:10.1016/S1474-4422(21)00030-2
9. Olanow CW, Stocchi F. Levodopa: A new look at an old friend. *Mov Disord.* 2018;33(6):859-866. doi:10.1002/MDS.27216
10. Nutt JG, Carter JH, Lea ES, Woodward WR. Motor fluctuations during continuous levodopa infusions in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1997;12(3):285-292. doi:10.1002/MDS.870120304
11. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology.* 2009;72(21 Suppl 4). doi:10.1212/WNL.0B013E3181A1D44C
12. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain.* 2000;123 ( Pt 11)(11):2297-2305. doi:10.1093/BRAIN/123.11.2297
13. Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001;16(3):448-458. doi:10.1002/MDS.1090

14. Luquin MR, Kulisevsky J, Martinez-Martin P, Mir P, Tolosa ES. Consensus on the Definition of Advanced Parkinson's Disease: A Neurologists-Based Delphi Study (CEPA Study). *Parkinsons Dis.* 2017;2017(1):4047392. doi:10.1155/2017/4047392
15. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* 2008;23(6):837-844. doi:10.1002/MDS.21956
16. Romagnolo A, Fabbri M, Merola A, et al. Beyond 35 years of Parkinson's disease: a comprehensive clinical and instrumental assessment. *J Neurol.* 2018;265(9):1989-1997. doi:10.1007/S00415-018-8955-Z
17. Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2012;46(3):590-596. doi:10.1016/J.NBD.2012.03.029
18. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(1):13-24. doi:10.1038/NRNEUROL.2012.242
19. Fasano A, Fung VSC, Lopiano L, et al. Characterizing advanced Parkinson's disease: OBSERVE-PD observational study results of 2615 patients. *BMC Neurol.* 2019;19(1). doi:10.1186/S12883-019-1276-8
20. Antonini A, Stoessl AJ, Kleinman LS, et al. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(12):2063-2073. doi:10.1080/03007995.2018.1502165
21. Pitton Rissardo J, Fornari Caprara A. Parkinson's disease rating scales: A literature review. *Annals of Movement Disorders.* 2020;3(1):3-22. doi:10.4103/AOMD.AOMD\_33\_19
22. Perlmutter JS. Assessment of Parkinson Disease Manifestations. *Current protocols in neuroscience / editorial board, Jacqueline N Crawley . [et al].* 2009;CHAPTER(SUPPL.49):Unit10.1. doi:10.1002/0471142301.NS1001S49
23. Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Karakasis C, Peitsidou E, Milioni D, Rossopoulos N. Evaluation of non-motor symptoms in Parkinson's Disease: An underestimated necessity. *Hippokratia.* 2013;17(3):214. Accessed February 24, 2023. /pmc/articles/PMC3872456/
24. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008;23(15):2129-2170. doi:10.1002/MDS.22340
25. Hagell P, Nygren C. The 39 item Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39) revisited: implications for evidence based medicine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(11):1191-1198. doi:10.1136/JNNP.2006.111161
26. Rosqvist K, Horne M, Hagell P, Iwarsson S, Nilsson MH, Odin P. Levodopa Effect and Motor Function in Late Stage Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(1):59-70. doi:10.3233/JPD-171181
27. Worth PF. When the going gets tough: How to select patients with Parkinson's disease for advanced therapies. *Pract Neurol.* 2013;13(3):140-152. doi:10.1136/practneurol-2012-000463
28. Fabbri M, Coelho M, Abreu D, et al. Dysphagia predicts poor outcome in late-stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;64:73-81. doi:10.1016/J.PARKRELDIS.2019.02.043

29. Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1529-1538. doi:10.1056/NEJMCT1208070
30. Dietrichs E, Odin P. Algorithms for the treatment of motor problems in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2017;136(5):378-385. doi:10.1111/ANE.12733
31. Marshall T, Pugh A, Fairchild A, Hass S. Patient Preferences for Device-Aided Treatments Indicated for Advanced Parkinson Disease. *Value Health*. 2017;20(10):1383-1393. doi:10.1016/J.JVAL.2017.06.001
32. Sesar Á, Fernández-Pajarín G, Ares B, Castro A. Do we need to redefine the advanced stage in Parkinson's disease? *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2021;22(4). doi:10.24875/rmn.20000119
33. Hacker ML, Turchan M, Heusinkveld LE, et al. Deep brain stimulation in early-stage Parkinson disease: Five-year outcomes. *Neurology*. 2020;95(4):E393-E401. doi:10.1212/WNL.00000000000009946
34. Bove F, Mulas D, Cavallieri F, et al. Long-term Outcomes (15 Years) After Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Patients With Parkinson Disease. *Neurology*. 2021;97(3):E254-E262. doi:10.1212/WNL.00000000000012246
35. Fernández-Pajarín G, Sesar Á, Jiménez Martín I, Ares B, Castro A. Continuous subcutaneous apomorphine infusion in the early phase of advanced Parkinson's disease: A prospective study of 22 patients. *Clin Park Relat Disord*. 2021;6. doi:10.1016/J.PRDOA.2021.100129
36. Antonini A, Odin P, Pahwa R, et al. The Long-Term Impact of Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel on 'Off'-time in Patients with Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2021;38(6):2854-2890. doi:10.1007/S12325-021-01747-1
37. Weintraub D, Nirenberg MJ. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*. 2012;11(2):63-71. doi:10.1159/000341996
38. Clarke CE, Worth P, Grosset D, Stewart D. Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(10):728-741. doi:10.1016/J.PARKRELDIS.2009.09.005
39. Antonini A, Nitu B. Apomorphine and levodopa infusion for motor fluctuations and dyskinesia in advanced Parkinson disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018;125(8):1131-1135. doi:10.1007/S00702-018-1906-0
40. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013;368(7):610-622. doi:10.1056/NEJMOMA1205158
41. Fabbri M, Rosa MM, Ferreira JJ. Adjunctive Therapies in Parkinson's Disease: How to Choose the Best Treatment Strategy Approach. *Drugs Aging*. 2018;35(12):1041-1054. doi:10.1007/S40266-018-0599-2
42. Marsili L, Bologna M, Miyasaki JM, Colosimo C. Parkinson's disease advanced therapies - A systematic review: More unanswered questions than guidance. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021;83:132-139. doi:10.1016/J.PARKRELDIS.2020.10.042
43. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, et al. 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 Relat Disord*. 2021;83:79-85. doi:10.1016/J.PARKRELDIS.2020.12.024

44. Zhang XR, Jiang ZY, Zhang ZR, et al. The Advantages of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel for Patients with Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:845-854. doi:10.2147/DDDT.S229621
45. Metta V, Batzu L, Leta V, et al. Parkinson's Disease: Personalized Pathway of Care for Device-Aided Therapies (DAT) and the Role of Continuous Objective Monitoring (COM) Using Wearable Sensors. *J Pers Med.* 2021;11(7). doi:10.3390/JPM11070680
46. Yang W, Hamilton JL, Kopil C, et al. Current and projected future economic burden of Parkinson's disease in the U.S. *npj Parkinson's Disease* 2020 6:1. 2020;6(1):1-9. doi:10.1038/s41531-020-0117-1
47. Rajiah K, Maharajan MK, Yeen SJ, Lew S. Quality of Life and Caregivers' Burden of Parkinson's Disease. *Neuroepidemiology.* 2017;48(3-4):131-137. doi:10.1159/000479031
48. Martinez-Martin P, Macaulay D, Jalundhwala YJ, et al. The long-term direct and indirect economic burden among Parkinson's disease caregivers in the United States. *Movement Disorders.* 2019;34(2):236-245. doi:10.1002/MDS.27579
49. Martinez-Martin P, Skorvanek M, Henriksen T, et al. Impact of advanced Parkinson's disease on caregivers: an international real-world study. *J Neurol.* 2023;270(4):2162-2173. doi:10.1007/S00415-022-11546-5/FIGURES/2
50. Ciurleo R, Corallo F, Bonanno L, et al. Assessment of Duodopa® effects on quality of life of patients with advanced Parkinson's disease and their caregivers. *J Neurol.* 2018;265(9):2005-2014. doi:10.1007/S00415-018-8951-3/METRICS
51. Standaert DG, Aldred J, Anca-Herschkovitsch M, et al. DUOGLOBE: One-Year Outcomes in a Real-World Study of Levodopa Carbidopa Intestinal Gel for Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2021;8(7):1061-1074. doi:10.1002/MDC3.13239

## 12. Životopis

Melita Klaić rođena je u Pakracu, 9.11.1999. Od 2006. do 2014. pohađa Osnovnu školu braće Radića Pakrac, a zatim opću gimnaziju u Srednjoj školi Pakrac. 2018. godine upisuje Medicinski fakultet u Zagrebu gdje se uključuje u aktivnosti Studentske sekcije za neuroznanost. 2021. postaje članicom vodstva Sekcije, a kroz razne aktivnosti sudjeluje u organizaciji i provedbi projekata većinom s područja neurologije. Dobitnica je dvije posebne Rektorove nagrade za organizaciju internacionalnog studentskog kongreasa „Brain Gut Axis“ i organizaciju studentskog projekta „Studentski zdravi dani“. Autorica je članka „IBS and Brain Gut Axis“ u časopisu Gyrus.