

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Sara Jelić**

**Liječenje Parkinsonove bolesti  
primjenom levodope putem perkutane  
duodenostome**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Sara Jelić**

**Liječenje Parkinsonove bolesti  
primjenom levodope putem perkutane  
duodenostome**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2016**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju KBC-a „Zagreb“ i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Srđane Telarović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Mentor rada: prof.dr.sc. Srđana Telarović

## **POPIS SKRAĆENICA**

ADL- Activity of Daily Living

CGI-I- Clinical Global Impression-Improvement

CT- kompjutorizirana tomografija

COMT- katekol-o-metiltransferaza

DaT SCAN- dopamine transporter SCAN

DBS- duboka moždana stimulacija

GERB- gastroezofagealna refluksna bolest

HRQoL- Health-Related Quality of Life

LAT- L-aminokiselina transporter

LCIG- levodopa/karbidopa intestinalni gel

MAO-B- monoaminooksidaza B

MMSE- Mini Mental State Examination

MPTP- 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin

MR- magnetna rezonancija

NMDA- N-metil-D-aspartat

PDQ-39- Parkinson's Disease Questionnaire-39

PET- pozitronska emisijska tomografija

PB- Parkinsonova bolest

SPECT- single photon emission computed tomography

UPDRS- Unified Parkinson's Disease Rating Scale

## Sadržaj:

SAŽETAK

SUMMARY

<b>1. Uvod</b> .....	1
<b>2. Etiologija i patogeneza Parkinsonove bolesti</b> .....	3
<b>3. Klinički simptomi Parkinsonove bolesti</b> .....	5
<b>4. Dijagnosticiranje Parkinsonove bolesti</b> .....	7
<b>5. Liječenje Parkinsonove bolesti</b> .....	8
<b>5.1. Farmakoterapija</b> .....	8
5.1.1. Levodopa.....	8
5.1.2. Agonisti dopaminskih receptora.....	10
5.1.3. NMDA antagonisti.....	10
5.1.4. Selektivni inhibitori monoaminooksidaze B (MAO-B inhibitori).....	11
5.1.5. Inhibitori katekol-o-metiltransferaze (COMT inhibitori).....	11
<b>5.2. Liječenje Parkinsonove bolesti primjenom levodope putem perkutane duodenostome</b> .....	12
5.2.1. Povijesni pregled kontinuirane primjene levodope.....	13
5.2.2. Primjena levodopa/karbidopa gela putem perkutane duodenostome.....	13
5.2.3. Uloga multidisciplinarnog polivalentnog tima u primjeni levodope putem perkutane duodenostome.....	15
5.2.4. Levodopa/karbidopa gel (Duodopa gel®).....	16
5.2.5. Farmakokinetika i metabolizam levodopa/karbidopa gela.....	16
5.2.6. Kontraindikacije za primjenu levodopa/karbidopa intestinalnog gela.....	17
5.2.7. Odabir bolesnika za liječenje Parkinsonove bolesti putem levodopa/karbidopa intestinalnog gela.....	18
5.2.8. Praćenje bolesnika na terapiji levodopa/karbidopa intestinalnim gelom.....	20
5.2.9. Učinkovitost i sigurnost intestinalne primjene levodopa/karbidopa gela putem perkutane duodenostome.....	20
<b>6. Zaključak</b> .....	27
<b>7. Zahvale</b> .....	28
<b>8. Popis literature</b> .....	29
<b>9. Životopis</b> .....	32

## SAŽETAK

### Liječenje Parkinsonove bolesti primjenom levodope putem perkutane duodenostome

**Autor: Sara Jelić**

Parkinsonova bolest (PB) je kronična neurodegenerativna bolest uzrokovana propadanjem dopaminergičnih neurona crne jezgre. Glavni simptomi bolesti, kao što su tremor prisutan u mirovanju, bradikineza i rigiditet, učinkovito se liječe supstitucijskom farmakoterapijom u ranoj fazi bolesti. Levodopa, u kombinaciji s perifernim inhibitorom dopa dekarboksilaze karbidopom, i dopaminski agonisti trenutno predstavljaju najučinkovitije liječenje PB. Međutim, tijekom vremena, u bolesnika na dugotrajnoj terapiji levodopom trajanje odgovora na terapiju postaje kraće te se pojavljuju motorne fluktuacije i diskinezije. Motoričke i nemotoričke komplikacije odraz su varijabilnih koncentracija lijeka u plazmi, koje nastaju zbog kratkog poluživota levodope i nepravilne apsorpcije lijeka zbog odgođenog pražnjenja želuca (nemotorički simptom PB). Kontinuirana infuzija levodopa/karbidopa intestinalnog gela (LCIG) izravno u duodenum rezultira značajnim smanjenjem motoričkih komplikacija redukcijom varijabilnih plazmatskih koncentracija levodope. Ovakav način primjene terapije koristan je za odabrane bolesnike s uznapredovalom PB kod kojih optimiziranom oralnom terapijom nije postignuta zadovoljavajuća kontrola bolesti. LCIG terapija se u obliku karboksimetilceluloznog gela u formi kazete isporučuje izravno u duodenum i proksimalni jejunum preko perkutane endoskopske duodenostome pomoću sonde koja je s vanjske strane priključena na prienosnu infuzijsku pumpu. To omogućava individualno i kontinuirano oslobađanje lijeka na fiziološkom mjestu apsorpcije (jejunum). Primjenu, doziranje, programiranje i evaluaciju terapije vrši educirani specijalist neurolog te specijalizirana medicinska sestra ("*PD nurse*"). Prije postavljanja duodenostome, klinički odgovor na terapiju može se ispitati primjenom levodopa/karbidopa gela pomoću privremene nazojejunalne sonde. Primjena LCIG terapije zahtjeva multidisciplinarni pristup, pažljiv odabir i kontinuirano praćenje bolesnika.

Ključne riječi: Parkinsonova bolest, kontinuirana infuzija, levodopa/karbidopa gel, motoričke fluktuacije, diskinezije

## **SUMMARY**

### **Levodopa treatment for Parkinson's via percutaneous duodenostomy**

**Author: Sara Jelić**

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder associated with the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra. The cardinal symptoms of PD, rest tremor, bradykinesia and rigidity, are effectively treated with a combination of oral levodopa and dopamine agonists during the early phase of the disease. However, over time, in patients receiving long-term oral levodopa treatment the duration of the response becomes shorter and motor fluctuations and dyskinesia develop. Motor and non-motor symptom fluctuations reflect fluctuations in levodopa plasma concentrations resulting from the short half-life of levodopa and erratic absorption in relation to delayed gastric emptying (non-motor symptom of PD). Continuous infusion of levodopa/carbidopa intestinal gel (LCIG) directly into the small intestine of PD patients results in marked reduction of motor fluctuations by reducing levodopa plasma variability. LCIG treatment is an expedient offer for selected patients with advanced PD who have experienced unsatisfactory effect of oral treatment. LCIG is a carboxymethylcellulose gel delivered directly to the duodenum and proximal jejunum via percutaneous endoscopic duodenostomy by a tube connected to a portable infusion pump. It allows continuous release of the drug at the physiological site of absorption (jejunum). Application, dosage, programming and evaluation of therapy is induced by neurological specialist and nurse practitioner (*"PD nurse"*). The clinical response can be tested before establishing a duodenostomy, by temporary levodopa/carbidopa treatment through a naso-jejunal tube. The application of LCIG treatment requires a multidisciplinary approach, careful selection and continuous monitoring of patients.

**Keywords:** Parkinson's disease, continuous infusion, levodopa/carbidopa gel, motor fluctuations, dyskinesia

## 1. Uvod

Parkinsonova bolest (PB) je kronična progresivna neurodegenerativna bolest uzrokovana propadanjem dopaminergičnih neurona crne jezgre (substantia nigra). Jedna je od najčešćih neurodegenerativnih bolesti, pojavljuje se u svim etničkim skupinama, u oba spola, s nešto većom prevalencijom u muškaraca. Prevalencija PB raste sa životnom dobi i iznosi oko 1-2% u populaciji starijoj od 65 godina te raste na 3-5% oboljelih osoba starijih od 85 godina. Pojava bolesti znatno je rjeđa u osoba mlađih od 50 godina. (Alves G et al. 2008)

Simptome bolesti prvi je opisao liječnik James Parkinson 1817. godine u djelu „*An Essay on the Shaking Palsy*“. U djelu je opisao šest osoba kod kojih je uočio i opisao iste simptome bolesti: tremor prisutan u mirovanju, slabost mišića, savinutost trupa prema naprijed te specifično hodanje sitnim koracima, dok osjetila i intelekt ostaju očuvani. Kasnije je Jean Martin Charcot, „otac neurologije“, njemu u čast bolest nazvao „*maladie de Parkinson*“, odnosno Parkinsonova bolest. Charcot je također istaknuo da treba razlikovati usporenost u izvođenju pokreta, koja je karakteristična za PB, od slabosti ili smanjene mišićne snage. Prošlo je više od stotinu godina od opisa simptoma bolesti do otkrića da kod osoba oboljelih od PB dolazi do gubitka neurona u crnoj jezgri mozga. (Jankovic J, 2007) Tek nakon otkrića neurotransmitora dopamina 1957. godine i analitičkih metoda kojima se razina dopamina mogla mjeriti, otkrivena je značajno smanjena razina dopamina u bazalnim ganglijima ljudi umrlih od PB. Nekoliko godina nakon tog otkrića, Birkmayer i Hornykiewicz su objavili prve pozitivne rezultate primjene levodope u liječenju PB. Ubrzo nakon toga, objavljen je i režim doziranja za uporabu levodope te je time PB postala prva neurodegenerativna bolest liječena supstitucijskom terapijom. (Iversen SD, Iversen LL 2007) Uporabom levodope produljio se životni vijek bolesnika koji se danas ne razlikuje od ostale populacije. (Brinar V et al. 2006)

Levodopa je i danas lijek „zlatnog standarda“ u liječenju PB. Primjenjuje se u kombinaciji s karbidopom ili benzerazidom, inhibitorom periferne dopa-dekarboksilaze, čime se smanjuje razgradnja levodope na periferiji i povećava njegova bioraspoloživost. Dobar početni odgovor na levodopu u većine bolesnika s vremenom slabi ili postaje nedostatan te se pojavljuju brojne nuspojave i komplikacije, posebice vezane uz fluktuacije koncentracije lijeka. (Petrova T et al. 2011) Smatra se da motorne komplikacije nastaju jer oralno primjenjen levodopa, zbog kratkog poluvijeka života ne može oponašati fiziološko kontinuirano otpuštanje dopamina u mozgu. Poluvijek oralno primjenjenog lijeka je kratak, zbog čega je nužna



višestruka primjena lijeka tijekom dana. Prilikom apsorpcije u tankom crijevu, levodopa se natječe s velikim neutralnim aminokiselinama te primjena lijeka uz obrok može smanjiti njegovu apsorpciju. Uz to, bolesnici s PB nerijetko imaju smanjen motilitet i odgođeno pražnjenje želuca, što dodatno utječe na apsorpciju lijeka. Promjenjive koncentracije lijeka u plazmi dovode do nefiziološke pulsne stimulacije receptora u mozgu. Sve navedeno doprinosi razvoju motoričkih komplikacija, koje se javljaju u oko polovice bolesnika nakon pet godina izloženosti levodopi te u gotovo svih bolesnika nakon deset godina izloženosti lijeku. (Ojo O, Fernandez H, 2015) Motoričke komplikacije postaju sve izraženije s progresijom bolesti i dugotrajnom primjenom levodope peroralno, što značajno utječe na kvalitetu života bolesnika. Slab odgovor na terapiju zahtjeva optimizaciju terapije primjenom različitih kombinacija lijekova. U bolesnika kod kojih su iscrpljene sve mogućnosti medikamentne politerapije, a nije postignuta adekvatna kontrola bolesti, koriste se diferentnije metode liječenja među kojima važno mjesto zauzima kontinuirana primjena levodope putem duodenalne pumpe. (Petrova T et al. 2011)

Za kontinuiranu intestinalnu primjenu, levodopa se koristi u kombinaciji s karbidopom u obliku gela (Duodopa gel®). Gel se nalazi u formi kazete koja se svakodnevno postavlja u prijenosni uređaj-pumpu s programatorom. Infuzijska pumpa dostavlja gel izravno u duodenum preko trajne perkutane endoskopske duodenostome pomoću specijalno dizajniranog katetera (sonde). Infuzijska pumpa omogućava individualizirano doziranje i titriranje lijeka, ovisno o potrebama bolesnika. (Samanta J, Hause RA, 2007) Zadovoljavajući terapijski odgovor, koji se postiže promjenom načina primjene lijeka iz peroralne u transduodenalnu, pripisuje se kontinuiranoj dopaminergičnoj stimulaciji receptora. Na taj način, postiže se produljena i kontinuirana stimulacija receptora u mozgu koja je sličnija fiziološkoj stimulaciji. (Petrova T et al 2011) Velik broj analiziranih studija upućuje da kontinuirana intestinalna primjena levodopa/karbidopa gela uspješnije ublažuje simptome uznapredovale bolesti, smanjuje motorne fluktuacije te poboljšava kvalitetu života bolesnika, u odnosu na konvencionalnu oralnu terapiju. (Zibetti M et al. 2014)

## 2. Etiologija i patogeneza Parkinsonove bolesti

Etiologija PB do danas nije poznata. Bolest se najčešće javlja sporadično u populaciji starijoj od šesdeset godina te se smatra da propadanje dopaminergičnih neurona u crnoj jezgri nastaje kombinacijom genetskih i okolišnih faktora, tzv "multifaktorska hipoteza". (Lonneke ML, Breteler MB, 2006)

Unatoč pronalasku genskih lokusa koji se povezuju s nastankom PB, točan patogenetski mehanizam selektivnog propadanja dopaminergičnih neurona crne jezgre nije razjašnjen. Pretpostavlja se da do propadanja neurona dolazi zbog poremećaja funkcije mitohondrija i oksidativnog stresa, koji su uzrokovani okolišnim čimbenicima, u interakciji s određenim genima. Raznolikost u prevalenciji PB u određenim kulturama povezuje se s izloženosti različitim okolišnim uvjetima i različitom distribucijom gena u populaciji. (Lonneke ML, Breteler MB, 2006)

Genetske mutacije uzrokuju manji broj obiteljsko nasljednih oblika PB, gdje se bolest javlja u mlađoj životnoj dobi. Prvi otkriveni gen odgovoran za nastanak PB bio je alfa-sinuklein (PARK 1 i PARK 4). Recessivno dominantni oblici nasljeđivanja PB povezani su s mutacijama gena parkina (PARK2), PINK1 (PARK6) i DJ-1 (PARK7) i predstavljaju važan uzrok parkinsonizma u mlađoj životnoj dobi, početak je obično prije četrdesete godine. (Gasser T, 2005) Iako je incidencija bolesti veća u monozigotnih, nego dizigotnih blizanaca, ona nije apsolutna, što upućuje da su uz genetske čimbenike važni i okolišni čimbenici. Na temelju epidemioloških studija izdvojen je niz rizičnih čimbenika za pojavu PB, poput života u ruralnoj sredini, izloženost pesticidima i toksinima te virusnim infekcijama. U prilog ovoj hipotezi govori i pojava simptoma parkinsonizma u ovisnika koji su uzimali sintetičku drogu MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin). MPTP je neurotoksin koji uzrokuje nepovratno razaranje nigrostrijatalnih dopaminergičnih neurona preko svog toksičnog metabolita koji inhibira oksidacijske reakcije u mitohondrijima dopaminergičnih neurona te dovodi do oksidacijskog stresa i stanja sličnog PB. (Rang HP et al. 2006)

Patološke promjene u nigrostrijatalnim i strijatopalidnim putevima smatraju se uzrokom kliničkih simptoma PB. U njima dolazi do poremećaja uravnoteženog odnosa neurotransmitora dopamina i acetilkolina te se mijenja širenje ekscitacijskih i inhibicijskih impulsa u bazalnim ganglijima. Simptomi bolesti javljaju se pri gubitku 60 do 80% dopaminergičnih neurona crne jezgre. Degeneracijom dopaminergičnih nigrostrijatalnih projekcija u strijatalnim neuronima, povećava se gabaerگیčka aktivnost u indirektnim

putovima bazalnih ganglija, raste aktivnost subtalamičke jezgre, a to uzrokuje inhibiciju glutaminičnih neurona talamusa. Zbog inhibicije ventrolateralne jezgre talamusa, ona odašilje slabe ekscitacijske podražaje u moždanu koru te se smanjuje aktivnost motoričkog korteksa. (Lees AJ et al. 2009)

Patološka karakteristika PB je pojava Lewijevih tjelešaca, eozinofilnih citoplazmatskih inkluzija, koja se sastoje od proteina alfa-sinukleina. U presimptomatskoj fazi bolesti dolazi do odlaganja inkluzijskih tjelešaca u tegmentum ponsa, olfaktorni bulbus i produženu moždinu te može doći do hiposmije i poremećaja sna, koji se smatraju premonitornim simptomima PB. Inkluzijska tjelešca mogu se naći i u stanicama bazalnih ganglija, kralježnične moždine i simpatičkim ganglijima. Takve promjene možemo naći i u nekim drugim neurodegenerativnim bolestima kao što su multisustavna atrofija i demencija Lewyjevih tjelešaca, a ne nalaze se u sekundarnim oblicima parkinsonizma. (Brinar V et al. 2006.) Sekundarni parkinsonizam uzrokuju brojna stanja koja klinički mogu imitirati PB i dovesti do diferencijalno-dijagnostičke dvojbe. Najčešći uzrok sekundarnog parkinsonizma je primjena lijekova koji blokiraju dopaminske receptore, poput fenotijazina, butirofenona, rezerpina, metoklopramida i dr., a simptomi se povlače prestankom uzimanja lijekova. Rjeđi uzroci su trovanja (ugljikovim monoksidom, manganom, živom, cijanidima i pesticidima), vaskularna oštećenja, strukturne lezije i traume mozga te druge neurodegenerativne bolesti. (Rang HP et al. 2006)

### 3. Klinički simptomi Parkinsonove bolesti

PB je progresivna neurodegenerativna bolest koja se očituje mnogim motoričkim i nemotoričkim simptomima, koji u različitom stupnju mogu utjecati na funkciju i kvalitetu života oboljelih osoba. Budući da ne postoji točan test za postavljanje dijagnoze PB, dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih kriterija.

Glavni motorički simptomi PB su: tremor prisutan u mirovanju, koji se naziva akinetički tremor, bradikineza ili usporenost pokreta, povišenje mišićnog tonusa po tipu rigora te gubitak posturalnih refleksa. Početak simptoma je obično asimetričan i zahvaća jedan ud, najčešće ruku. Simptomi bolesti postupno zahvaćaju i drugi ud iste strane tijela, a kasnije i udove druge polovice tijela. (Brinar V et al. 2009) Akinetički tremor je najčešći i često prvi simptom PB. Pojavljuje se u mirovanju, pojačava se pri emocionalnom stresu, a smanjuje se ili nestaje prilikom pokreta i u snu. Opisuje se kao tremor "zamotavanja duhana" ili "brojanja novca", s alterirajućim kretnjama između palca i kažiprsta. Ima frekvenciju između 4 i 6 Hz i zahvaća distalne dijelove ekstremiteta. Kod oboljelih od PB može se javiti i tremor brade, usana i noge, ali tremor glave, vrata i glasa nije uobičajen. Bradikineza se manifestira sporijim izvođenjem svakodnevnih aktivnosti, usporenim kretnjama i sporim reagiranjem. Javljaju se poteškoće u planiranju, započinjanju i izvođenju pokreta. Izvođenje finih motoričkih radnji, poput zakopčavanja gumba ili korištenja pribora, postaje otežano. Kasnije se javlja gubitak spontanih, automatskih kretnji i gestikulacije. Lice postaje bezizražajno, poput maske, govor postaje monoton i hipofoničan te se javlja disartrija. Zbog poremećaja gutanja i autonomne disfunkcije, izraženije je slinjenje. Karakterističan je hod sitnim koracima, ponekad uz sve brže kretanje sve sitnijim koracima, tzv. "festinacija". Prilikom hoda nestaju spontani simultani pokreti ruku. Rigidnost ili povišen mišićni tonus očituje se povećanim otporom pri izvođenju pasivnih kretnji. Uz prisutnost tremora, pri ispitivanju tonusa dobiva se dojam prelaženja preko zupčanika. Rigidnost vrata i trupa mogu uzrokovati nepravilno držanje i posturu tijela, a očituju se fleksijom trupa prema naprijed te kompenzatornom fleksijom kukova i koljena. Promjene u posturi tijela, kao i gubitak posturalnih refleksa, javljaju se u uznapređenoj fazi bolesti. Posturalna nestabilnost uz zakočenost i blokiranje kretnji najčešći su uzroci padova u bolesnika s PB. Blokiranje kretnji ili "freezing" jedan je od simptoma PB koji najviše ograničava bolesnike u svakodnevnom životu. Najčešće se javlja tijekom hoda, kada bolesnik neko vrijeme ne može započeti hod ili tijekom hoda iznenada stane i neko vrijeme ne može nastaviti. Češće se javlja u bolesnika kod kojih je prisutna bradikineza, rigidnost, posturalna nestabilnost te dugo trajanje bolesti. (Jankovic J, 2008) Od ostalih

simptoma može se pojaviti trzanje zatvorenih očnih vjeđa- “blefaroklonus“, nevoljno zatvaranje očiju- “blefarospazam“ te izostanak habituacije glabelarnog refleksa. (Brinar V et al. 2009)

Nemotorički simptomi koji se javljaju u bolesnika oboljelih od PB odnose se na poremećaje raspoloženja, spavanja, kognitivne poremećaje i poremećaje autonomnih funkcija. Pojavljuju se u svim fazama bolesti, no češći su i izraženiji u uznapredovaloj fazi bolesti. (Chaudhuri KR et al. 2006) Neki simptomi kao što su gubitak osjeta mirisa, opstipacija, poremećaji spavanja, poremećaji ponašanja i depresija mogu se javiti i prije pojave motoričkih simptoma. (Chaudhuri KR, Schapira AHV, 2009) Od poremećaja autonomnih funkcija najčešće se javlja ortostatska hipotenzija, nemogućnost kontroliranja sfinktera te erektilna disfunkcija. (Jankovic J, 2008)

Kognitivni i neuropsihijatrijski simptomi PB pojavljuju se u rasponu od tjeskobe, apatije i depresije do demencije te su češći u uznapredovaloj fazi bolesti. Demencija se pojavljuje u do 40% osoba s PB, što je oko šest puta češće nego u zdravih osoba. (Chaudhuri KR et al. 2006)

#### **4. Dijagnosticiranje Parkinsonove bolesti**

Dijagnoza PB najčešće se postavlja na temelju kliničkih simptoma. Ne postoji dijagnostička pretraga ili test koja ju sa sigurnošću može utvrditi. Klinička dijagnoza bolesti može biti teška u početnom stadiju bolesti, no dijagnostička točnost raste praćenjem napredovanja bolesti, progresijom simptoma te pozitivnim odgovorom na levodopu. (Lonke ML, Breteler MB, 2006) U kliničkoj praksi, dijagnoza se obično temelji na prisutnosti karakterističnih motoričkih simptoma, prisutnosti simptoma koji su povezani s bolesti i pozitivnim odgovorom bolesnika na liječenje levodopom. Dijagnoza se lakše postavlja u bolesnika s klasičnom prezentacijom bolesti. U početku bolesti, simptomi se mogu preklapati s drugim bolestima i sekundarnim parkinsonizmom te postavljanje dijagnoze postaje vrlo izazovno i teško. (Jankovic J, 2008) Klinička istraživanja pokazala su da su najčešći uzroci krivo postavljene dijagnoze: esencijalni tremor, lijekovima izazvan parkinsonizam i vaskularni parkinsonizam, a prema kliničko-patološkim studijama, najčešće se pogrešne dijagnoze odnose na druge oblike degenerativnog parkinsonizma poput supranuklearne paralize, multisustavne atrofije i kortikobazalne degeneracije. (Tolosa E et al. 2006)

Klasični radiološki slikovni postupci prikaza mozga poput kompjutorizirane tomografije (CT) i magnetne rezonancije (MR) ne pokazuju znatne promjene u bolesnika s PB. Sofisticirane radiološke metode poput SPECT-a (single photon emission computed tomography) i PET-a (pozitronska emisijska tomografija) mogu biti korisne u specifičnim situacijama te za potvrdu dijagnoze bolesti. SPECT se koristi s radionuklidom koji se veže za presinaptički dopaminski transporter DAT nigrostijatalnih živčanih završetaka (DaT SCAN). Uz pomoć SPECT-a može se uočiti smanjeno vezanje za DAT proteine u ranim fazama PB, što ukazuje na rane promjene u bazalnim ganglijima. Dok je u PB količina dopaminskih presinaptičkih nosača izrazito smanjena, u esencijalnom tremoru nalaz je potpuno uredan. Stoga se DaT-SPECT može koristiti kao osjetljiv rani dijagnostički biljeg PB kada postoji diferencijalno-dijagnostička sumnja između PB i esencijalnog tremora, parkinsonizma induciranog lijekovima te vaskularnog parkinsonizma. PET fluorodopom je vrlo osjetljiva metoda prikaza funkcije dopaminergičnog sustava, koja već u presimptomatskoj fazi bolesti može pokazati smanjenu dopaminergičnu aktivnost bazalnih ganglija. Smanjen unos fluorodope korelira s duljinom trajanja i ozbiljnosti bolesti, a može se koristiti i kao marker progresije bolesti. Zbog ograničene dostupnosti i visokih troškova, PET nije ušao u svakodnevnu kliničku obradu bolesnika. (Tolosa E et al. 2006)

## **5. Liječenje Parkinsonove bolesti**

### **5.1. Farmakoterapija**

PB je kronična degenerativna bolest čija etiologija do danas nije u potpunosti razjašnjena te nema mogućnosti njenog etiološkog liječenja i potpunog izlječenja bolesnika. (Ojo O, Fernandez HH, 2015) Zbog toga je liječenje usmjereno na terapiju kojom se nastoje ublažiti simptomi bolesti i omogućiti bolesnicima što dulje samostalno funkcioniranje. Liječenje mora biti individualno za pojedinog bolesnika, ovisno o simptomima i stupnju progresije bolesti. Odluke o izboru, početku i promjeni načina liječenja i dalje su jedan od najvećih izazova u liječenju bolesnika s PB. Izbor lijekova, njihovo doziranje i primjena novijih mogućnosti liječenja, mijenjaju se ovisno o pojavi novih simptoma bolesti, nastanku nuspojava vezanih uz terapiju ili zbog gubitka učinkovitosti terapije. S obzirom da smanjena razina dopamina u bazalnim ganglijima uzrokuje većinu simptoma PB, nadoknada dopamina njegovim metaboličkim prekursorom levodopom, dopaminskim agonistima, selektivnim inhibitorima monoaminooksidaze tip B ili inhibitorima katekol-o-metiltransferaze, predstavljaju glavni farmakološki terapijski izbor. Nedopaminergični lijekovi, kao što su antiglutaminergici i mišićni relaksansi, također se mogu koristiti u liječenju. (Brust J, 2007)

#### **5.1.1. Levodopa**

Levodopa je lijek "zlatnog standarda" u liječenju PB. Obzirom da dopamin ne prolazi krvno-moždanu barijeru te primijenjen peroralno ili parenteralno nema terapijskog učinka, u liječenju se koristi njegov neposredni metabolički prekursor levodopa. Levodopa ulazi u mozak uz pomoć transportera L-aminokiselina (LAT), tamo se dekarboksilira u dopamin te na taj način postiže svoj učinak. (Katzung BG et al. 2011)

Nakon oralne primjene, levodopa se brzo apsorbira iz tankog crijeva te vršne koncentracije u plazmi postiže jedan do dva sata nakon primjene. Proces apsorpcije ovisi o brzini pražnjenja želuca, pH želučanog sadržaja te uzimanju hrane. Poluvijek eliminacije je individualno varijabilan i iznosi oko jedan do tri sata. Najveći udio primijenjenog lijeka biotransformira se na periferiji dekarboksilacijom te se izluči u obliku metabolita urinom. Samo oko 1-3% doze uistinu dospije u mozak neizmijenjeno. Da bi se smanjio metabolizam na periferiji, povisile plazmatske koncentracije i povećala bioraspoloživost lijeka u mozgu, levodopa se primjenjuje

u kombinaciji s karbidopom ili benzerazidom, inhibitorom periferne dopa-dekarboksilaze. Karbidopa ne prolazi krvno-moždanu barijeru. (Katzung BG et al. 2011)

Najbolji rezultati postižu se na početku liječenja levodopom, s mogućnošću potpune kontrole simptoma bolesti tijekom čitavog dana. Tijekom vremena trajanje učinka levodope postaje sve kraće, a u 30% bolesnika dolazi do gubitka učinkovitosti lijeka ili *“wearing off”* fenomena. Odgovor na levodopu slabi zbog progresivnog gubitka dopaminergičnih nigrostrijatalnih projekcija ili nekog patološkog procesa koji izravno pogađa strijatalne dopaminske receptore. Zbog navedenih razloga, terapijska korist liječenja levodopom obično počinje opadati nakon tri do pet godina liječenja. (Katzung BG et al. 2011) U oko 10% bolesnika javljaju se fluktuacije terapijskog odgovora na levodopu u obliku fenomena prekidača ili *“on-off”* fenomena kada se u razdoblju unutar nekoliko sati izmjenjuju razdoblja izrazite zakočenosti i akinezije (razdoblja isključenosti ili *“off”* periodi) te razdoblja poboljšane pokretljivosti uz izrazite nekontrolirane pokrete-diskinezije (razdoblja uključenosti ili *“on”* periodi). Učinak isključenosti može se javiti toliko naglo da bolesnik odjednom stane u hodu uz nemogućnost ponovnog kretanja. (Rang HP et al. 2006) Smatra se da je razlog ovoj pojavi napredovanje neurodegeneracije koja zahvaća sve veći broj dopaminergičnih neurona koji više ne mogu pohraniti levodopu, niti je izlučivati te kontrola simptoma ovisi isključivo o koncentraciji lijeka u plazmi. Pojava motoričkih fluktuacija i diskinezija znatno otežava liječenje ovih bolesnika te je u uznapredovalim fazama bolesti nužna vrlo individualizirana terapija, prilagođena potrebama bolesnika. (Brinar V et al. 2006)

Primjenom levodope kod bolesnika se mogu javiti neželjeni učinci u probavnom i kardiovaskularnom sustavu te promjene mentalnih funkcija. Anoreksija, mučnina i povraćanje pripisuju se stimulaciji kemoreceptorne okidačke zone u moždanom deblu. U većine se bolesnika razvije tolerancija na emetski učinak, a te se smetnje mogu ublažiti primjenom lijeka uz obrok, postupnim povećanjem doze te uzimanjem lijeka u razdijeljenim dozama. U kombinaciji s karbidopom i benzerazidom, levodopa znatno rjeđe uzrokuje probavne poremećaje te su oni blažeg intenziteta. Incidencija srčanih aritmija poput tahikardije, ekstrasistolije i atrijske fibrilacije je niska uz primjenu levodope, a smatra se da su posljedica pojačane sinteze katekolamina na periferiji. Ortostatska hipotenzija je uobičajena, no najčešće asimptomatska i često nestaje u nastavku liječenja. U bolesnika liječenih levodopom zabilježen je niz učinaka na mentalne funkcije poput depresije, anksioznosti, agitacije, nesаницe, konfuzije, deluzija, halucinacija, euforije te drugih promjena raspoloženja i osobnosti. (Katzung BG et al. 2011)



### 5.1.2. Agonisti dopaminskih receptora

Dopaminski agonisti kao što su: bromokriptin, pergolid, pramipeksol, ropinirol, rotigotin i apomorfin postižu učinak direktnim vezanjem za dopaminske receptore i imaju važnu ulogu u liječenju PB. Za razliku od levodope, ne moraju se biotransformirati u aktivni oblik, nemaju toksičnih metabolita i ne natječu se s drugim tvarima za transportne mehanizme u procesu apsorpcije iz probavnog trakta i distribucije u mozak. Rjeđe uzrokuju fluktuacije terapijskog odgovora i diskinezije. Pri uvođenju dopaminskih agonista doze se postupno povećavaju, ovisno o učinku i podnošljivosti. Mogu se koristiti kao monoterapija blagog parkinsonizma, ili češće u kombinaciji s levodopom, jer omogućuju smanjenje doze i na taj način ublažuju motoričke fluktuacije. Dopaminski se agonisti mogu rabiti i u bolesnika koji na terapiji levodopom imaju "wearing-off" akineziju ili "on-off" fenomen. Konfuzija, halucinacije, deluzije i druge psihijatrijske reakcije pojavljuju se češće i u težim oblicima nego uz primjenu levodope. Poremećaji kontrole nagona mogu rezultirati kompulzivnim kockanjem, klađenjem, kupovanjem, spolnom aktivnošću, a povlače se nakon smanjenja doze ili prekida primjene lijeka. (Katzung BG et al. 2011)

### 5.1.3. NMDA antagonisti

Amantadin je neselektivni antagonist NMDA (N-metil-D-aspartat) receptora. Amantadin je antivirusni lijek kojemu je slučajno otkriven koristan učinak u liječenju PB. Mehanizam tog učinka nije jasan, a smatra se da potencira dopaminsku transmisiju utječući na sintezu, otpuštanje i povratni unos dopamina. Amantadin je manje djelotvoran od levodope. Ipak, lijek ima povoljan učinak na bradikinezu, rigidnost i tremor. U bolesnika s uznapredovalom PB može ublažiti ijatrogenu diskineziju. Amantadin ima niz neželjenih učinaka na SŽS, kao što su: motorički nemir, depresija, razdražljivost, nesanica, agitacija, uzbuđenje, halucinacije i konfuzija. U bolesnika liječenih amantadinom mogu se javiti teleangiektazije, periferni edemi i druge kožne promjene. Nakon prekida terapije, svi neželjeni učinci nestaju. Prekomjerna doza može inducirati akutnu toksičnu psihozu i konvulzije. (Katzung BG et al. 2011)

#### **5.1.4. Selektivni inhibitori monoaminooksidaze B (MAO-B inhibitori)**

Monoaminooksidaza B selektivno razgrađuje dopamin u živčanom sustavu. Selegilin i rasagilin su selektivni i ireverzibilni MAO-B inhibitori koji blokiraju oksidaciju i razgradnju dopamina. Na taj način povećavaju razinu dopamina te sprječavaju nastanak slobodnih radikala. Kontraindicirana je njihova primjena u kombinaciji s tricikličkim antidepresivima i inhibitorima sekundarne pohrane serotonina. (Brinar V et al. 2006)

#### **5.1.5. Inhibitori katekol-o-metiltransferaze (COMT inhibitori)**

Selektivni COMT inhibitori, poput tolkapona i entekapona, smanjuju klirens i povećavaju bioraspoloživost levodope, inhibirajući njezin periferni metabolizam. Blokadom COMT-a sprječava se razgradnja levodope u metil-o-transferazu na periferiji. Ovi su lijekovi korisni u bolesnika koji imaju fluktuacije terapijskog odgovora na levodopu jer smanjuju oscilacije, produljuju "on" razdoblje i omogućuju snižavanje doze levodope. Štetni učinci COMT inhibitora dijelom su posljedica povećane ekspozicije levodopi, pa se vide diskinezije, mučnina i konfuzija. U liječenju se mogu koristiti fiksne kombinacije levodope s karbidopom i entekaponom, što može pojednostaviti liječenje. (Katzung BG et al. 2011)

## **5.2. Liječenje Parkinsonove bolesti primjenom levodope putem perkutane duodenostome**

Unatoč napretku u terapiji PB, ona još uvijek ostaje neizlječiva bolest bez jasne etiologije. Najučinkovitije liječenje je simptomatsko, neposrednim metaboličkim dopaminskim prekursorom levodopom, čija se dostupnost u središnjem živčanom sustavu može povisiti u kombinaciji s inhibitorom periferne dekarboksilaze. Inhibitor periferne dekarboksilaze smanjuje metabolizam levodope na periferiji, povisuje njegovu plazmatsku koncentraciju i povećava bioraspoloživost lijeka u mozgu. Iako je prošlo više od četrdeset godina od otkrića i početka uporabe levodope, on je i danas lijek zlatnog standarda za liječenje osoba oboljelih od PB. Na žalost, s vremenom većina bolesnika razvije motoričke komplikacije inducirane levodopom. Do deset godina nakon dijagnoze bolesti, u oko dvije trećine bolesnika, javljaju se motoričke komplikacije koje uzrokuju značajan negativan utjecaj na kvalitetu života bolesnika. Također, na kvalitetu života utječu i nemotoričke komplikacije koje su češće i izraženije u uznapredovaloj fazi bolesti. Da bi se ublažile ove komplikacije te poboljšao i olakšao život bolesnika, potrebno je osigurati kontinuiranu terapiju s brzim početkom djelovanja, koja pouzdano može ublažiti motoričke i nemotoričke simptome i pružiti bolesnicima olakšanje tijekom dana. Napori kako bi se ispunila ta potreba, usmjereni su prema novim načinima kontinuirane stimulacije dopaminergičnih receptora. Kontinuiranom primjenom levodope putem perkutane duodenostome postižu se konstantnije razine dopamina u mozgu, što vjernije simulira fiziološke razine dopamina kakve nalazimo u mozgu zdravih osoba. Eliminacijom stalnih varijacija visokih i niskih razina dopamina u mozgu mogu se znatno smanjiti motoričke manifestacije PB, što je cilj ovakvog načina primjene terapije. (Seeberger LS, Hauser RA, 2015) Motorne fluktuacije mogu se pojaviti u obliku predvidivog smanjenja trajanja djelovanja levodope te bolesnik zahtjeva sve češće doze lijeka. U tim slučajevima, bolesnici mogu imati koristi od primjene brzodjelujućih lijekova i lijekova s produženim otpuštanjem. Nekonrolirani pokreti ili diskinezije mogu se javiti i sekundarno, zbog primjene lijekova, a najčešće su inducirane levodopom. Tada se izmjenjuju razdoblja izrazite zakočenosti i akinezije s razdobljima u kojima se javljaju nekontrolirani pokreti ili diskinezije. U takvim slučajevima dobiti klasične terapije je marginalan, no inovativni načini primjene terapije, poput kontinuirane primjene levodope putem perkutane duodenostome, mogu smanjiti mnoge nuspojave vezane uz peroralnu primjenu terapije, kao što su motorne fluktuacije, diskinezije, fenomen uključivanja i isključivanja ili “*on-off*” fenomen te “*freezing*” ili “fenomen zamrzavanja”. (Johnston TH et al. 2005)

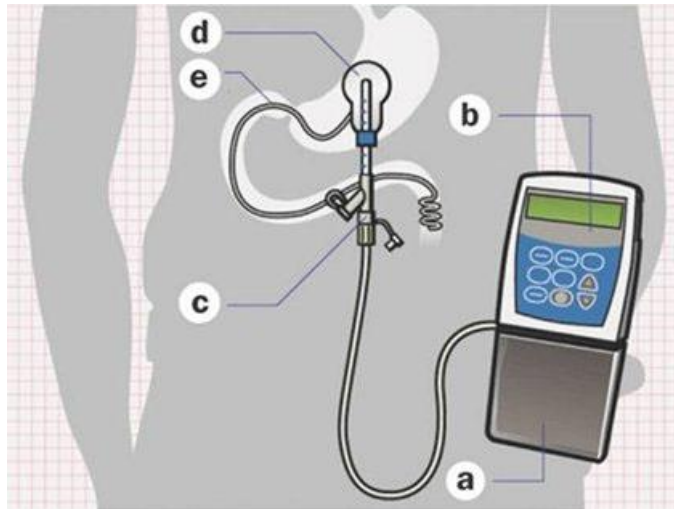
### **5.2.1. Povijesni pregled kontinuirane primjene levodope**

Shoulson je 1975. godine prvi put primijenio kontinuiranu intravensku infuziju levodope kod sedam pacijenata s PB, koji su na oralnoj terapiji razvili teške motoričke “*on-off*” fluktuacije. Intravenska primjena omogućila je stabilnije koncentracije lijeka u plazmi, što je dovelo do vidljivog smanjenja motoričkih fluktuacija. No, zbog niske topljivosti levodope u vodi, bila je nužna intravenska primjena vrlo velikih volumena tekućine, što je znatno otežalo ovaj način primjene. Također, zbog kiselosti otopine pripravka, postojao je velik rizik od nastanka tromboflebitisa. (Lundqvist C, 2007) Zbog navedenih komplikacija u primjeni intravenske infuzije levodope, bilo je nužno pronaći druge načine primjene koji bi omogućili kontinuirane koncentracije lijeka u plazmi. 1986. godine levodopa je prvi put primijenjen izravno u duodenum. (Petrova T et al. 2011) Tada su Kurlan i suradnici, kao i Sage i suradnici pokazali da je moguća primjena levodope izravno u duodenum te da ovakav način primjene uspješno smanjuje motoričke fluktuacije u pacijenata s uznapredovalom bolesti. Nekoliko godina kasnije, talijanska je grupa znanstvenika izvjestila da duodenalna primjena levodopa metil-estera značajno smanjuje potreban volumen lijeka za istu učinkovitost. Oni su također pokazali uspješnost ove metode na nekolicini bolesnika liječenih duodenalnim pristupom. Kasnije studije potvrdile su učinkovitost ove metode, koja se pokazala posebno uspješnom u smanjenju hiperkineza, diskineza, produljenju “*on*”, a skraćanju “*off*” perioda tijekom dana. (Lundqvist C, 2007)

### **5.2.2. Primjena levodopa/karbidopa gela putem perkutane duodenostome**

U bolesnika s uznapredovalom PB, kontinuirana isporuka lijeka u obliku levodopa/karbidopa gela (Duodopa gel®) izravno u duodenum ili u gornji dio jejunuma, predstavlja jednu od najnovijih metoda liječenja. Rezultat kontinuiranog otpuštanja lijeka je manja varijabilnost u koncentraciji lijeka u plazmi, zbog čega se smanjuju motoričke komplikacije bolesti. Izvođenje ove metode zahtijeva multidisciplinarni pristup i dobru suradnju između bolesnika, neurologa i gastroenterologa te pažljiv odabir bolesnika pogodnih za ovu vrstu liječenja. Kako bi se utvrdilo reagira li bolesnik dobro na ovu metodu liječenja, prije postavljanja trajne duodenostome, lijek se tijekom 24-48 sati može aplicirati putem privremene nazoduodenalne ili nazojejunalne sonde. Ako se postigne dobar klinički odgovor, postavlja se trajna perkutana duodenostoma. (Negreanu L et al. 2011)

Uvođenje metode odvija se postupno, korak po korak, te se cijelo vrijeme prati učinak i odgovor bolesnika na terapiju. Tijekom prvog dana hospitalizacije, vrši se priprema bolesnika. Potrebno je provjeriti je li bolesnik potpuno informiran o metodi, mogućim komplikacijama i nuspojavama te bolesnik daje svoj informirani pristanak. Prekida se uzimanje standardne terapije, zbog čega se očekuje pogoršanje simptoma bolesti u obliku hipokineze i akineze. Drugog dana, educirani specijalist gastroenterolog postavlja nazoduodenalnu sondu kroz koju se bolesniku aplicira lijek izravno u duodenum. Pomoću privremene nazoduodenalne sonde provjerava se reagira li bolesnik na ovaj oblik liječenja te se kroz nekoliko dana vrši titracija doze levodopa/karbidopa intestinalnog gela (LCIG). Ukupna dnevna doza LCIG izračunava se na temelju ukupne doze oralno primjenjivanih lijekova prije početka terapije. Administracija dodatnih bolus doza može se dati po potrebi, individualno, ako bolesnik postane hipokinetičan tijekom dana. Nakon provedene prilagodbe terapijskih doza lijeka i kliničke evaluacije učinkovitosti terapije, odlučuje se hoće li se bolesniku postaviti trajna perkutana endoskopska duodenostoma ili se potpuno odustaje od ovog oblika terapije. (Pedersen SW et al. 2012) Trajnu perkutanu endoskopku duodenostomu postavlja specijalist gastroenterolog endoskopskim putem. Kroz perkutanu stomu postavlja se specijalizirana sonda (kateter) direktno u duodenum ili u gornji dio jejunuma. Intestinalna sonda postavlja se iza pilorusa, kako bi omogućila trenutnu apsorpciju lijeka kroz mukožu duodenuma i proksimalnog jejunuma, a nakon postavljanja njen se položaj provjerava pomoću rendgena. S vanjske strane sonda je povezana s elektroničkim prijenosnim uređajem-pumpom s programatorom. (Slika 1) (Negreanu L et al. 2011) U prijenosni uređaj-pumpu svakodnevno se postavlja nova kazeta s lijekom u obliku karboksimetilceluloznog levodopa/karbidopa gela. Najveća koncentracija levodope je 20mg/ml, a većina bolesnika zahtjeva primjenu jedne kasete od 100ml lijeka dnevno. (Nyholm D, 2006) Prijenosni uređaj-pumpa stavlja se u držač koji se pomoću pojasa pričvrsti oko bolesnikova struka ili ramena. (Seeberger LS, Hauser RA, 2015) Bolesnik se otpušta iz bolnice kada je postavljena trajna duodenostoma, kada su postignute optimalne doze lijeka te kada bolesnik ili njegov skrbnik nauče kako upravljati infuzijskim uređajem. Prosječno, hospitalizacija traje oko tjedan dana. Nekoliko tjedana nakon izlaska iz bolnice, potrebna je kontrola bolesnika od strane specijalizirane medicinske sestre ("*PD nurse*") te kontinuirane ambulantne kontrole od strane educiranog specijalista neurologa koji prati bolesnika. (Nyholm D, 2006)



- a- kazeta s LCIG
- b- prijenosni elektronički uređaj-pumpa
- c- priključak
- d- perkutana endoskopska duodenostoma
- e- unutarnja duodenalna sonda

Slika 1- Primjena levodopa/karbidopa gela intestinalnim putem pomoću prijenosne infuzijske pumpe

Prema: Karlsborg M et al. (2010) Duodopa pump treatment in patients with advanced Parkinson's disease, Dan Med Bull;57(6):A4155

### 5.2.3. Uloga multidisciplinarnog polivalentnog tima u primjeni levodope putem perkutane duodenostome

Primjena LCIG zahtjeva visok stupanj interne suradnje između specijalista neurologa, gastroenterologa, radiologa, kao i vanjsku suradnju s osobama koje skrbe za bolesnika. Nužna je široka edukacija o načinu rukovanja intestinalnom pumpom i načinu titriranja LCIG. Za postavljanje duodenostome, kao i za probno postavljanje nazojejunalne sonde, zaduženi su kvalificirani specijalisti gastroenterolozi, dok se položaj sonde provjerava pomoću rendgena od strane specijalista radiologa. U slučaju pomaka sonde iz duodenuma u želudac, nužna je brza intervencija gastroenterologa, kako bi se ponovno uspostavila kontinuirana primjena lijeka u duodenum te da bi se izbjegle komplikacije i smanjenje učinka terapije. (Pedersen SW et al. 2012) Mogućnost ozbiljnih štetnih nuspojava naglašava važnost multidisciplinarnog pristupa tretmanu jer učinkovito i brzo rješavanje komplikacija vezanih uz terapiju zahtijeva suradnju i iskustvo specijalista iz različitih područja. Stoga, centri u kojima se primjenjuje ova metoda trebaju osigurati odgovarajuće standarde i omogućiti bolesnicima jednostavan i lako dostupan pristup terapijskom timu stručnjaka. (Zibetti M et al.2013) Također, ovakva suradnja znatno olakšava i unapređuje skrb za bolesnika. (Pedersen SW et al. 2012)

#### **5.2.4. Levodopa/karbidopa gel (Duodopa gel®)**

Duodopa gel® je suspenzija koja sadrži 20mg/ml levodope i 5mg/ml karbidope. Intestinalna suspenzija LCIG stavlja se u kazete u dozi od 100ml te suspenzija pruža do 2000mg levodope, što je maksimalna preporučena dnevna doza. Suspenzija se kontinuirano otpušta tijekom 16 sati uz pomoć prijenosne CADD®-infuzijske pumpe (CADD® legacy Duodopa pump (CE 0473)). CADD®-infuzijska pumpa je trajnom sondom, preko perkutane endoskopske duodenostome, povezana izravno u dvanaesnik ili u gornji dio tankog crijeva. (Slika 1) Kazeta priključena na infuzijsku pumpu može isporučiti individualizirane kontinuirane doze lijeka te dodatne i jutarnju bolus dozu, ovisno o potrebama bolesnika. Mjerenjem razina levodope u plazmi, dokazane su konstantnije razine prilikom primjene putem enteralne infuzije, u odnosu na oralnu terapiju. Crpka je obično zaustavljena u noći, a u jutarnjim satima bolesnik stavlja novu kazetu s lijekom u uređaj. Početna doza određuje se na temelju prethodne peroralne koncentracije levodope koju je bolesnik uzimao ili ekvivalentne doze drugih antiparkinsoničkih lijekova koji se zamjenjuju enteralnom primjenom levodope. Jutarnja bolus doza preporuča se kako bi se postigla veća klinička korist i brža stabilizacija stanja. Za noćnu kontrolu simptoma, ukoliko se crpka isključuje preko noći, potrebna je primjena levodopa/karbidopa tableta za peroralnu primjenu ili peroralna primjena dopaminskih agonista. Izbjegava se brzo smanjenje doze ili nagli prekid enteralne primjene levodopa/karbidopa terapije zbog mogućih nuspojava. Akutna promjena u bolesnika koji su prethodno imali dobru kontrolu bolesti primjenom ove metode, može biti uzrokovana nastalim problemom u infuzijskom sustavu. Ako nastane problem u infuzijskom sustavu, bolesnik može prijeći na oralno uzimanje lijekova, a terapijske doze odgovaraju dozama koje su primjenjivane prije enteralne primjene lijeka. Zbog mogućeg kvara sustava, sve bolesnike treba savjetovati da uz sebe uvijek imaju peroralnu terapiju koju su koristili prije postavljanja enteralne Duodopa® infuzije. (Seeberger LS, Hauser RA, 2015)

#### **5.2.5. Farmakokinetika i metabolizam levodopa/karbidopa gela**

Levodopa se apsorbira kroz duodenum i proksimalni jejunum pomoću transportnog mehanizma za koji se natječe s velikim aminokiselinama. Na koncentraciju dopamina u krvotoku može utjecati više čimbenika, uključujući usporen motilitet i pražnjenje želuca, kratko crijevo, bolesti gastrointestinalnog sustava, natjecanje s drugim velikim neutralnim

aminokiselinama, a to može uzrokovati ili pogoršati motoričke fluktuacije u bolesnika s PB. Odgođeno pražnjenje želuca, uz želučanu dekarboksilaciju, znatno utječe na bioraspoloživost oralno primijenjenog lijeka. Zaobilaženje ovih želučanih ograničenja te povećanje bioraspoloživosti lijeka, glavni je cilj izravne infuzije levodope u duodenum. Izravnom primjenom levodope postižu se mnogo stabilnije koncentracije u plazmi i značajno se smanjuju motoričke oscilacije. (Seeberger LS, Hauser RA, 2015)

### **5.2.6. Kontraindikacije za primjenu levodopa/karbidopa intestinalnog gela**

Primjena LCIG je apsolutno kontraindicirana kod bolesnika preosjetljivih na levodopu, karbidopu ili bilo koju pomoćnu tvar. LCIG se ne smije primijeniti u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima kao što su teško zatajenje srca, teške srčane aritmije i akutni moždani udar. U slučaju teške jetrene ili renalne insuficijencije i akutnog glaukoma uskog kuta, primjena ovog oblika liječenja je također kontraindicirana. LCIG ne smije se primjenjivati istodobno s neselektivnim MAO inhibitorima, kao ni sa selektivnim MAO-A inhibitorima, a ukoliko ih je bolesnik koristio, njihova primjena mora se obustaviti najmanje dva tjedna prije započinjanja terapije. Ovaj oblik liječenja nije pogodan za stanja u kojima su kontraindicirani adrenergici, kao što su feokromocitom, hipertireoza i Cushingov sindrom. (Pedersen SW et al. 2012)

Prisutnost ili povijest gastrektomije ili prethodne gastroenterostome može zakomplicirati i onemogućiti implantaciju duodenostome i aplikaciju lijeka. (Abbruzzese G et al. 2012)

Demencija sama po sebi nije kontraindikacija za primjenu LCIG, u slučajevima gdje se skrbnici i rodbina mogu brinuti za svakodnevnu primjenu terapije i održavanje uređaja. Bolesnici s demencijom na terapiji postaju manje fizički ovisni zbog poboljšanja motoričkog deficita, ipak, u bolesnika s teškom demencijom izbjegava se ovakav način primjene terapije. Nedostatak pouzdanog skrbnika ili fizička udaljenost između mjesta stanovanja bolesnika i klinike u kojoj se primjenjuje ova metoda liječenja, također može biti ograničavajući faktor za primjenu LCIG. (Pedersen SW et al. 2012)



### **5.2.7. Odabir bolesnika za liječenje Parkinsonove bolesti putem levodopa/karbidopa intestinalnog gela**

Glavni simptomi PB, kao što su tremor u mirovanju, bradikineza i rigidnost, uspješno se liječe kombinacijom oralnih lijekova i oralnim dopaminskim agonistima u ranim fazama bolesti. Međutim, s vremenom, u bolesnika koji su dugotrajno na terapiji levodopom, trajanje odgovora postaje sve kraće te se pojavljuju motorne fluktuacije i diskinezije. Motoričke i nemotoričke fluktuacije nastaju zbog kratkog poluvijeka života levodope te nepravilne i odgođene apsorpcije lijeka kroz gastrointestinalnu sluznicu. Kontinuirana intraduodenalna primjena levodopa/karbidopa gela postiže stabilnije plazmatske koncentracije te predstavlja jednu od dostupnih terapijskih mogućnosti kod pacijenata s fluktuacijom simptoma koji ne odgovaraju na peroralnu terapiju. (Zibetti M et al 2014) Zbog toga se LCIG primjenjuje u liječenju uznapredovale PB kod koje postoji terapijski odgovor na levodopu, ali su prisutne teške motorne fluktuacije i diskinezije, a dostupne kombinacije peroralnih lijekova nisu dale zadovoljavajuće rezultate. Pojava dugih i čestih “*off*” razdoblja (razdoblja izrazite zakočenosti i izostanka reagiranja na terapiju), unatoč optimiziranoj oralnoj terapiji, indikacija su za liječenje duodenalnom primjenom LCIG, a prema specifičnim indikacijama u obzir dolazi i liječenje kontinuiranom potkožnom infuzijom apomorfina i duboka moždana stimulacija (DBS). Izbor najprikladnije terapijske opcije je strogo individualan za pojedinog bolesnika, a temelji se na kliničkoj procjeni neurologa specijaliziranih za poremećaje pokreta. (Pedersen SW et al. 2012)

Dansko udruženje za poremećaje pokreta (DANMODIS) i Švedsko udruženje za poremećaje pokreta (SWEMODIS) objavili su 2008. godine skandinavske smjernice za korištenje LCIG. Smjernice preporučuju korištenje ove metode u bolesnika s motoričkim komplikacijama u uznapredovaloj fazi bolesti, koje se ne mogu stabilizirati optimizacijom peroralne terapije. Također, preporučuju primjenu ove metode kod bolesnika koji imaju česta i dugotrajna “*off*” razdoblja ili teške diskinezije, unatoč optimalnoj peroralnoj terapiji. Intestinalna primjena LCIG može se primjenjivati i u starijih bolesnika, kao i kod bolesnika s teškim poremećajem spavanja. U tom slučaju, bolesnici mogu imati korist od produljene intestinalne infuzije lijeka tijekom 24 sata. Blaga do umjerena demencija ne predstavlja kontraindikaciju za kontinuiranu intestinalnu primjenu lijeka. Prema skandinavskim smjernicama, kandidati pogodni za kontinuiranu primjenu LCIG uključuju: bolesnike s dijagnosticiranom PB koji se nalaze u stadiju tri ili većem po Hoehnu i Yahr, bolesnike s neadekvatnom kontrolom motornih funkcija i diskinezijama na oralnoj terapiji i bolesnike koji nisu teže kognitivno oštećeni

(MMSE>20). Također, bolesnici moraju biti osjetljivi na levodopu, a dobna granica nije točno određena. Prije procedure potrebno je provjeriti pouzdanost i odgovornost bolesnika te njegovu sposobnost rukovanja pumpom. Ako bolesnik nije u stanju rukovati s pumpom, a odluči se za ovakvu metodu liječenja, nužna je dostupnost pouzdanog i odgovornog njegovatelja koji može biti poučen kako koristiti pumpu, održavati i dozirati lijek. (Abbruzzese G et al. 2012)

Antonini i Tolosa predložili su algoritam liječenja bolesnika s uznapredovalom PB kod kojih su se javile motoričke komplikacije koje ne odgovaraju na primjenu oralne terapije. Algoritam usmjerava odabir terapije prema jednoj od tri terapijske mogućnosti, a one uključuju: potkožnu aplikaciju apomorfina, DBS i intestinalnu primjenu levodopa/karbidopa gela. Odabir bolesnika temelji se uglavnom na dobi bolesnika (veća ili manja od 65-70 godina) i prisutnosti teške ili blage do umjerene diskinezije. Potkožna aplikacija apomorfina i primjena LCIG su manje invazivne i reverzibilne metode u usporedbi s DBS. Prema algoritmu, DBS subtalamičke jezgre, rjeđe globus palidus internusa, koristi se za osobe mlađe od 65-75 godina, bez značajnih kognitivnih i psihijatrijskih poremećaja. Intestinalna infuzija LCIG može se primijeniti u svim dobnim skupinama, a studije pokazuju da je ovakva primjena lijeka učinkovitija kod bolesnika s teškim diskinezijama, u odnosu na terapiju apomorfinom. Međutim, pri izboru odgovarajućeg liječenja treba uzeti u obzir činjenicu da je potkožna aplikacija apomorfina najlakša za primjenu, iako njegova upotreba može biti ograničena tolerancijom (kao i kod primjene drugih dopaminskih agonista) te pojavom lokalnih kožnih reakcija. (Antonini A, Tolosa E, 2009)

Bolesnik koji je zadovoljio sve uvjete za primjenu levodopa/karbidopa gela putem perkutane endoskopske duodenostome, prije procedure treba biti u potpunosti usmeno i pismeno informiran o metodi te o mogućim komplikacijama i nuspojavama. Za uspješne rezultate liječenja, važno je utvrditi koja očekivanja ima bolesnik i rodbina od ove metode liječenja. Nužno je da bolesnik i rodbina razumiju koji su realni i očekivani rezultati, koje komplikacije mogu nastati tijekom liječenja te da se očekuje da ovaj način liječenja bude doživotan, odnosno onoliko dugotrajan koliko bolesnik ima koristi od ovog načina liječenja. Razgovor o očekivanim rezultatima liječenja nužan je kako bi se izbjeglo razočarenje i pritužbe na temelju nerealnih očekivanja. (Pedersen SW et al. 2012)

### **5.2.8. Praćenje bolesnika na terapiji levodopa/karbidopa intestinalnim gelom**

Za procjenu stanja bolesnika prije i nakon početka tretmana LCIG mogu se koristiti standardne ocjenske ljestvice. Najčešće se koristi MMSE (Mini Mental State examination), ocjenska ljestvica po Hoehnu i Yahru, Bartel test, UPDRS skala (Unified Parkinson's disease Rating Scale) te skala za procjenu nemotoričkih simptoma. Za procjenu aktivnosti i kvalitete svakodnevnog života bolesnika koristi se ADL skala (Activity of Daily Living). (Pedersen SW et al. 2012)

Nakon što je utvrđen učinak liječenja putem kontinuirane enteralne primjene levodopa/karbidopa gela, redovite kliničke kontrole prilagođavaju se individualnim potrebama bolesnika. Jednom godišnje potrebno je proširiti klinički pregled i ocjeniti stanje bolesnika pomoću ocjenskih ljestvica pomoću kojih se procjenjuju bolesnikove kognitivne i funkcionalne sposobnosti, moguće promjene u učinkovitosti liječenja i potreba za promjenom terapijskih doza lijeka. Uređaj-pumpu također je potrebno pregledati i servisirati jednom godišnje, ili češće u slučaju kvara. (Pedersen SW et al. 2012)

### **5.2.9. Učinkovitost i sigurnost intestinalne primjene levodopa/karbidopa gela putem perkutane duodenostome**

Velik broj analiziranih studija upućuje da kontinuirana intestinalna primjena levodopa/karbidopa gela, u odnosu na konvencionalnu oralnu terapiju, uspješnije ublažuje simptome uznapredovale PB te poboljšava kvalitetu života bolesnika. Randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja pokazala su da kontinuirana primjena LCIG učinkovito smanjuje trajanje razdoblja zakočenosti i akinezije, takozvane "off" periode, produljuje "on" periode te smanjuje motorne fluktuacije u uznapredovaloj fazi bolesti. (Zibetti M et al. 2014)

Komplikacije koje se pojavljuju prilikom primjene LCIG uglavnom su povezane s infuzijskim sustavom ili kirurškim postupkom. Najčešće se javljaju komplikacije vezane uz sondu koja spaja uređaj-pumpu s duodenumom, a uključuju dislokaciju, zapletljaj ili okluziju sonde. Dislokacija distalnog dijela sonde iz dvanaesnika u želudac može dovesti do naglog pogoršanja u odgovoru na liječenje i do nastanka motoričkih fluktuacija. Opstrukcija katetera dovodi do naglog ili postupnog pogoršanja bradikineze. Također, može doći do slabljenja ili gubitka veze s uređajem-pumpom te do propuštanja lijeka kroz infuzijski sustav prije

ispuštanja u duodenum. Nuspojave vezane uz stomu izazivaju nelagodu kod bolesnika, a pojavljuju se u obliku pojačane sekrecije i infekcije tog područja, a oko stome može doći do bujanja tkiva i nastanka granulacija. (Antonini A, Tolosa E, 2009) Unatoč učestalosti, ove komplikacije uglavnom nisu opasne za život i najčešće ne dovode do prekida LCIG terapije. (Abbruzzese G et al. 2012 )

Studija 1. Olanow et al.

Cilj randomizirane, kontrolirane, dvostruko slijepe, multicentrične Horizon studije bio je procijeniti učinkovitost i sigurnost primjene LCIG terapije. Studija je provedena u 26 centara u Njemačkoj, Novom Zelandu i SAD-u i trajala je 12-tjedana. U studiju je uključen 71 bolesnik s uznapredovalom PB, kod kojih, unatoč optimiziranoj oralnoj terapiji, nije postignuta zadovoljavajuća kontrola bolesti te su na oralnoj terapiji razvili motoričke komplikacije. Optimizirana oralna terapija definirana je kao primjena oralne kombinacije levodope i karbidope ili primjena dopaminskih agonista uz najmanje još jedan lijek iz nekog drugog razreda lijekova (COMT inhibitori ili MAO-B inhibitori). Svi sudionici, najmanje četiri tjedna prije istraživanja, morali su koristiti stabilne doze peroralnih lijekova te su na takvoj terapiji morali imati prepoznatljiva "on" i "off" razdoblja tijekom dana, s najmanje tri sata "off" razdoblja. Svim sudionicima istraživanja postavila se perkutana duodenostoma te su sudionici po slučajnom izboru randomizirani u dvije skupine. Jedna skupina ispitanika liječena je oralnom primjenom levodopa-karbidopa tableta uz intestinalnu placebo gel infuziju (n=34), dok je druga skupina ispitanika liječena intestinalnom primjenom levodopa-karbidopa gela (n=37) uz peroralnu primjenu placebo terapije. Nakon početka terapije, tijekom četiri tjedna individualno su titrirane terapijske doze, nakon čega je slijedio period od osam tjedana kada su sudionici primali stabilne terapijske doze. Sudionici su vodili 24h dnevnik ocjene stanja u kojima su bilježili pojavu i trajanje "off" perioda, "on" perioda bez diskinezija, "on" perioda s pojavom blažih diskinezija te pojavu "on" perioda s teškim diskinezijama. Dodatne procjene uključivale su procjenu stanja pomoću standardiziranih skala (UPDRS, PDQ-39, CGI-I). Također su mjerene plazmatske koncentracije levodope.

Rezultati studije pokazali su značajno veće smanjenje "off" perioda te produljenje "on" perioda tijekom dana u ispitanika kod kojih je primjenjena intestinalna infuzija levodopa/karbidopa gela, u odnosu na skupinu ispitanika kod kojih je primjenjena placebo intestinalna infuzija uz oralnu primjenu levodopa/karbidopa tableta. "Off" periodi tijekom dana smanjeni su za 4,04 h/d u grupi s intestinalnom primjenom terapije, dok su kod

ispitanika na oralnoj terapiji “*off*” periodi smanjeni za 2,14 h/d, rezultat je statistički značajan ( $p=0,0015$ ). “*On*” periodi bez ograničavajućih diskinezija produljili su se za 4,11 h/d kod ispitanika kod kojih je primjenjena intestinalna terapija, za razliku od produljenja “*on*” perioda za 2,24 h/d kod ispitanika na oralnoj terapiji ( $p=0,0059$ ). Na temelju mjerenja koncentracija levodope u plazmi, dokazana je značajno manja varijabilnost koncentracija u osoba koje su primale LCIG (21%), nego u osoba na oralnoj terapiji (67%). Primjena levodope intestinalnim putem zahtjevala je primjenu nešto nižih doza lijeka.

Kod skoro svih sudionika istraživanja (95% iz skupine kod koje je primjenjena intestinalna infuzija te 100% iz placebo skupine) javile su se komplikacije liječenja. Kod 63 ispitanika (89%) javile su se komplikacije vezane uz kirurški zahvat ili uređaj, bile su blage do umjerene težine te su se dogodile gotovo isključivo u prvom tjednu primjene metode, a većina je komplikacija uspješno riješena. Dva ispitanika isključena su iz istraživanja zbog komplikacija operacije i problema povezanih s uređajem. Simptomi koji ukazuju na polineuropatiju javili su se kod četiri ispitanika (kod jednog ispitanika na terapiji intestinalnim gelom te kod tri na oralnoj terapiji). (Olanow CW et al. 2014)

Studija 2. Fernandez HH et al.

Učinkovitost i sigurnost intestinalne primjene levodopa/karbidopa gela putem duodenalne sonde također je prikazana u najvećoj međunarodnoj prospektivnoj studiji. Cilj studije bio je na velikom uzorku bolesnika pokazati dugoročnu učinkovitost metode. Studija je trajala 12 mjeseci te je provedena u 86 kliničkih centara u 16 država. U studiju je uključeno 354 bolesnika s uznapredovalom PB, koji su na optimiziranoj oralnoj terapiji razvili teške motorne fluktuacije, s trajanjem “*off*” perioda tijekom više od tri sata na dan. Početna terapijska doza LCIG određena je titracijom preko privremene nazoduodenalne sonde, koja je aplicirana prije trajne duodenostome. Dodatna farmakološka terapija dozvoljena je tek nakon titracije terapijskih doza (28 dana nakon postavljanja duodenostome), a prilagodba terapijskih doza vršena je tijekom cijelog trajanja studije. Sigurnost intestinalne primjene levodopa/karbidopa gela mjerena je prema učestalosti nastalih nuspojava i komplikacija vezanih uz uređaj te prema broju ispitanika koji su završili ispitivanje. Učinkovitost metode mjerena je prema učestalosti “*off*” perioda i “*on*” perioda s ili bez prisutnosti ograničavajućih diskinezija (diskinezije koje ometaju funkciju ili uzrokuju značajnu nelagodu), prema dnevniku koji su vodili ispitanici te prema rezultatima UPDRS skale i HRQoL (Health-Related Quality of Life)

skale koja ocjenjuje zdravstvenu kvalitetu života bolesnika. Od 354 bolesnika, kod 324 (91,5%) postavljena je duodenostoma, a studiju je završilo 272 (76,8%) ispitanika.

Rezultati studije pokazuju da se intestinalnom primjenom levodopa/karbidopa gela učestalost "off" perioda tijekom dana prosječno smanjila za 65,6%, odnosno za 4,4 h/d ( $p < 0,001$ ). Tijekom dana "on" razdoblje bez ograničavajućih diskinezija produljeno je za 62,9%, odnosno za 4,8 h/d ( $p < 0,001$ ). Kod ispitanika ovakvo poboljšanje simptoma bolesti trajalo je tijekom cijelog trajanja studije. Poboljšanje je također praćeno boljim rezultatima UPDRS i HRQoL skale. Prema CGI-I skali, 22,4% bolesnika pokazalo je vrlo veliko poboljšanje, 55,5% znatno poboljšanje, a 13,7% minimalno poboljšanje simptoma bolesti. Kod 3,1% bolesnika nije došlo do nikakve promjene, dok je kod 2,8% bolesnika došlo do minimalnog pogoršanja bolesti, a do značajnog pogoršanja došlo je u 1,0% bolesnika.

Tijekom početnog razdoblja titracije doze lijeka nazojejunajnom sondom, 166 ispitanika (46,9%) prijavilo je nuspojave. Najčešće nuspojave bile su: nesanica (7,9%), komplikacije postavljanja sonde (7,3%) te bol u području ždrijela (6,5%). Nakon individualno određene početne doze lijeka nazojejunajnom sondom, potrebne dnevne doze lijeka ostale su stabilne, što ukazuje da tijekom vremena ne dolazi do razvoja tolerancije na intestinalnu primjenu terapije. Kod većine bolesnika nije bila potrebna dodatna terapija drugim lijekovima te je 76,5% bolesnika do kraja studije ostalo na intestinalnoj levodopa /karbidopa monoterapiji.

Nakon postavljanja duodenostome, nuspojave je prijavilo 298 bolesnika (92,0%). Većina komplikacija bila je blaga (18,5%) ili umjerena (43,8%) i prolazna, a najčešće komplikacije bile su vezane za postavljanje uređaja (33,6%), bol tijekom i nakon operacije (20,7%) i bol u trbuhu (31,2%). U 14,8% bolesnika javili su se aspiracijski problemi u obliku dispneje, upale pluća, atelektaza, GERB-a (gastroezofagealna refluksna bolest) i disfagije. U 6,8% bolesnika javili su se simptomi polineuropatije. Kod 27 (7,6%) bolesnika prekinuta je primjena LCIG terapije zbog nuspojava. (Fernandez HH et al. 2015)

Studija 3. Zibetti M et al.

Rezultati sedmogodišnjeg praćenja sigurnosti i učinkovitosti primjene LCIG u liječenju uznapredovale PB prikazani su u studiji provedenoj na sveučilištu u Torinu. Cilj studije bio je, na reprezentativnom uzorku i kroz dulje vrijeme praćenja, utvrditi učinkovitost metode u smanjenju motoričkih komplikacija bolesti, učinkovito trajanje liječenja, udio bolesnika koji dugoročno ostaje na ovoj terapiji, razloge prekida terapije, nuspojave, kvalitetu života bolesnika te potrebu za

dodatnom farmakološkom terapijom. U studiju su uključeni svi bolesnici (59 ispitanika) koji su u razdoblju od 2005. do 2012. u Torinu započeli liječenje LCIG terapijom.

Rezultati studije pokazali su značajno poboljšanje simptoma bolesti te smanjenje motoričkih “*on-off*” fluktuacija i diskinezija. Primjenom intestinalnog levodopa-karbidopa gela “*off*” periodi tijekom dana smanjeni su za 49% ( $p < 0,001$ ), trajanje diskinezija za 30%, a diskinezije povezane s boli za 78%. Liječenje primjenom LCIG dovelo je do smanjenja motoričkih komplikacija bolesti, poboljšanja neovisnosti bolesnika i poboljšanja općeg kliničkog statusa u 90% bolesnika. Prema UPDRS skali, primjenom ove metode, u 44% bolesnika postignuto je znatno poboljšanje kvalitete života, a u 48% bolesnika kvaliteta života se umjereno poboljšala. U 54% bolesnika došlo je do poboljšanja hoda, dok je disfagija poboljšana u 33%, a disartriya u 18% bolesnika.

Najčešće komplikacije terapije bile su vezane uz postavljanje i primjenu infuzijskog uređaja, a u najvećeg broja bolesnika došlo je do dislokacije intestinalne sonde, okluzije ili zapetljaja sonde. (Tablica 1) Nastale komplikacije vezane uz infuzijski uređaj kod 7 od 11 bolesnika (19%) bile su razlog prekida terapije. Prekid terapije dogodio se u prosjeku 19,3 +/- 14,9 mjeseci od početka terapije. Nuspojave vezane uz duodenostomu javile su se u obliku infekcije oko područja stome u 14 bolesnika te jedna flegmona i jedna lokalizirana upala potrbušnice, a sve su uspješno izliječene antibiotskom terapijom. (Tablica 1)

LCIG kontinuirano se primjenjivao tijekom 14,7 +/- 0,8h/d, a do posljednjeg pregleda čak 72% bolesnika bilo je samo na intestinalnoj monoterapiji levodopa/karbidopa gelom. Nakon početka liječenja, dnevna doza od 1453 +/- 372 mg levodope, ostala je gotovo nepromijenjena (1506 +/- 442 mg levodope) do kraja studije. Potreba za uvođenjem dodatne terapije javila se u manjeg broja ispitanika, kod devet bolesnika dodatno je u terapiju uveden dopaminski agonist, kod sedam bolesnika oralni levodopa ili amantadin, dok je kod tri bolesnika uveden COMT ili MAO inhibitor. Od početka terapije LCIG do kraja studije, zabilježena je blago povećana uporaba antipsihotika, dok se korištenje antidepresiva, anksiolitika i hipnotika nije značajno promijenilo. (Zibetti M et al. 2014)

**Tablica 1: Nuspojave u 59 bolesnika liječenih dugotrajnom primjenom LCIG**

Prema: Zibetti M et al. (2013) Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience, European Journal of Neurology 21: 312–318

Nuspojave	Broj događaja	Broj bolesnika	Broj događaja/ broj bolesnika/ godina dana
Nuspojave vezane uz infuzijski uređaj	83	55	0.65
Dislokacija intestinalne sonde	36	29	0.28
Okluzija ili zapetljaj intestinalne sonde	28	16	0.22
Unutarnje oštećene perkutane endoskopske stome	12	6	0.09
Vanjsko oštećenje perkutane endoskopske stome	5	4	0.04
Nuspojave vezane za levodopa/karbidopa infuziju	15	15	0.12
Teška psihoza	1	1	0.01
Značajan gubitak težine (>10kg)	10	10	0.08
Neuropatija	4	4	0.03
Nuspojave vezane uz stomu	25	23	0.20
Peristomalna infekcija	14	12	0.11
Flegmona	1	1	0.01
Lokalizirani peritonitis	1	1	0.01
Pneumo-peritoneum	3	3	0.03
Intestinalni volvulus	2	2	0.02
“Buried bumper“ sindrom	2	2	0.02
Želučani ulkus uzrokovan sondom	1	1	0.01
Perforacija jejunuma	1	1	0.01



Primjena LCIG sigurno i učinkovito tretira motoričke i neke nemotoričke simptome PB te dovodi do poboljšanja kvalitete života bolesnika. Zahvaljujući stabilnijim koncentracijama levodope u plazmi, koja se postiže kontinuiranom infuzijom, postiže se bolja kontrola bolesti, skraćuju se “*off*” periodi tijekom dana i smanjuje se trajanje diskinezija. Izravnom infuzijom u duodenum izbjegavaju se problemi vezani uz spor, odgođen ili promjenjiv prolazak lijeka kroz želudac. Jutarnja bolus doza osigurava brzo olakšanje simptoma bolesti, nakon čega doza održavanja osigurava stabilnije doze lijeka u plazmi u odnosu na trenutno dostupnu oralnu terapiju. (Seeberger LS, Hauser RA, 2015) U odnosu na oralno primjenjenu terapiju, farmakokinetičke studije pokazale su da kontinuirana infuzija intestinalnim gelom osigurava manju varijabilnost koncentracija levodope u plazmi. Kliničke studije pokazale su dobru korelaciju između doze levodope primjenjenog enteralnom infuzijom i oralno te se na temelju prethodne oralne doze lijeka procjenjuje potrebna intestinalna doza lijeka. (Abbruzzese et al. 2012 )

Rezultati različitih kliničkih ispitivanja (s različitim dizajnom i trajanjem istraživanja te različitim brojem ispitanika) pokazali su da kontinuirana primjena LCIG dovodi do značajne redukcije “*off*” perioda tijekom dana za 46% do 78%, u odnosu na standardnu oralnu terapiju. (Abbruzzese G et al. 2012 ) Na temelju prethodno prikazane tri različite kliničke studije, također se može procijeniti učinkovitost LCIG terapije. Prikazane studije dokazale su značajnu korist primjene LCIG u bolesnika kod kojih nije postignuta adekvatna kontrola simptoma PB primjenom optimizirane peroralne terapije. Kod većine bolesnika došlo je do vidljivog poboljšanja simptoma bolesti, produljenja “*on*” perioda te skraćivanja “*off*” perioda tijekom dana. Poboljšanje simptoma bolesti i kvalitete života pokazali su i rezultati ocjenskih ljestvica pomoću kojih se pratio učinak terapije.

Nedostatak kontinuirane terapije LCIG odnosi se na česte nuspojave i komplikacije vezane uz primjenu terapije. Komplikacije metode najčešće su vezane uz postavljanje stome i infuzijski uređaj. Na sreću, unatoč velikoj učestalosti, ove komplikacije uglavnom nisu opasne za život, najčešće se pojavljuju na početku terapije, većina ih se uspješno izliječi te najčešće ne dovode do prekida terapije. (Abbruzzese G et al. 2012 )

## 6. Zaključak

Parkinsonova bolest je kronična progresivna neurodegenerativna bolest, čije je liječenje vrlo kompleksno i posebice u uznapredovaloj fazi bolesti zahtijeva multidisciplinarni pristup. U bolesnika kod kojeg su iscrpljene sve mogućnosti medikamentne politerapije, koriste se diferentnije metode liječenja, među kojima važno mjesto zauzima primjena terapije putem duodenalne pumpe. Levodopa još uvijek predstavlja "zlatni standard" u liječenju PB, no u dijela bolesnika njezin učinak kod peroralne primjene je nedostatan ili izostaje, uz brojne nuspojave i komplikacije, posebice vezane uz fluktuacije koncentracije lijeka. Također, zbog autonomne disfunkcije i slabijeg motiliteta želuca peroralno primijenjen lijek biva razgrađen i prije nego dospije na mjesto apsorpcije (jejunum). Stoga se bolesniku koji zadovoljava sve kriterije, uz respektiranje kontraindikacija, postavlja trajna perkutana duodenostoma (koju aplicira educirani specijalist gastroenterolog), na koju se priključuje prijenosni uređaj-pumpa s programatorom, u koji se svakodnevno postavlja nova kasete s lijekom u formi gela (*Duodopa*® gel). Primjenu, doziranje, programiranje i evaluaciju terapije vrši educirani neurolog te specijalizirana medicinska sestra ("*PD nurse*"). Ova metoda je revolucionarno poboljšala liječenje indiciranih bolesnika, primarno zbog zadovoljavanja principa kontinuirane dopaminergičke stimulacije. Izravnom primjenom levodope u duodenum postižu se mnogo stabilnije koncentracije lijeka u plazmi i značajno se smanjuju motoričke fluktuacije. Prednost ovakvog načina primjene terapije je i individualan pristup pojedinom bolesniku, individualna titracija i primjena doze lijeka pomoću elektroničke infuzijske pumpe koja kontinuirano isporučuje lijek u duodenum i proksimalni jejunum, kao i smanjenje doze ili ukidanje ostalih lijekova. No, zbog mogućnosti nastanka ozbiljnih komplikacija vezanih uz primjenu terapije, koje su uglavnom povezane s infuzijskim sustavom i postavljanjem stome, nužna je stalna kontrola bolesnika te učinkovito i brzo rješavanje nastalih komplikacija. Stoga je za ovakav način primjene terapije nužna suradnja i iskustvo specijalista iz različitih područja, a bolesnicima je nužno osigurati jednostavan i lako dostupan pristup terapijskom timu stručnjaka.

## **7. Zahvale**

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof.dr.sc. Srđani Telarović na iskazanom povjerenju, neizmjerne pomoći i suradnji te uloženom vremenu i trudu posvećenom izradi ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi, potpori i podršci koju su mi pružali tijekom odrastanja, učenja i studiranja.

## 8. Popis literature:

1. Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Gjerstad MD, Larsen JP (2008) Epidemiology of Parkinson's disease, *J Neurol* 255 [Suppl 5]:18–32
2. Abbruzzese G, Barone P, Bonuccelli U, Lopiano L, Antonini A (2012) Continuous intestinal infusion of levodopa/carbidopa in advanced Parkinson's disease: efficacy, safety and patient selection, *Functional Neurology*; 27(3): 147-154
3. Antonini A, Tolosa E (2009) Apomorphine and levodopa infusion therapies for advanced Parkinson's disease: selection criteria and patient management, *Expert Rev Neurother*;9:859-867
4. Brinar V et al. (2009) Poremećaji pokreta (ur. Brinar V, Klepac N, Habek M), *Neurologija za medicinare, Medicinska naklada, Zagreb*, str: 273-283
5. Brust JCM (2007) Movement disorders, Parkinsonism and Parkinson Disease (ur. Deligtisch A, Ford B, Geyer H, Bressman SB), *Current diagnosis and treatment, Lange medical book*, str: 199-207
6. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV (2006) Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management, *Lancet Neurol*; 5: 235–45
7. Chaudhuri KR, Schapira AHV (2009) Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment, *Lancet Neurol*; 8: 464–74
8. Fernandez HH, Standaer DG, Hauser RA, Lang AE, Fung VSC, Klostermann F, Lew MF, Odin P, Steiger M, Yakupov EZ, Chouinard S, Suchowersky O, Dubow J, Hall Chatamra K, Robieson WZ, Benesh JA, Espay AJ, (2015) Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Advanced Parkinson's Disease: Final 12-Month, Open-Label Results, *Movement Disorders*, Vol. 30, No. 4 ., DOI: 10.1002/mds.26123
9. Gasser T (2005) Genetics of Parkinson's disease, *Current Opinion in Neurology*;18(4): 363–369
10. Iversen SD, Iversen LL (2007) Dopamine: 50 years in perspective, *Trends in Neurosciences* Vol.30 No.5 188-193
11. Jankovic J (2008) Parkinson's disease: clinical features and diagnosis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 368-376
12. Johnston TH, Fox SH, Brotchie JM (2005) Advances in the delivery of treatments for Parkinson's disease, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2:6, 1059-1073
13. Karlsborg M, Korbo L, Regeur L, Glad A (2010) Duodopa pump treatment in patients with advanced Parkinson's disease, *Dan Med Bull*;57(6):A4155

14. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (2011) Farmakoterapija parkinsonizma i drugih poremećaja pokreta (ur. Lacković Z, Trkulja V), Temeljna i klinička farmakologija, 11. izdanje, Medicinska naklada, Zagreb, str: 469-487
15. Lees AJ, Hardy J, Revesz T, (2009) Parkinson's disease, *Lancet*; 373: 2055–66
16. Lonneke ML de Lau, Breteler MB (2006) Epidemiology of Parkinson's disease, *Lancet Neurol*; 5: 525–35
17. Lundqvist C (2007) Continuous levodopa for advanced Parkinson's disease, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*:3(3) 335–348
18. Nyholm D (2006) Enteral levodopa/carbidopa gel infusion for the treatment of motor fluctuations and dyskinesias in advanced Parkinson's disease, *Expert Rev. Neurotherapeutics* 6(10):1403-11
19. Negreanu L, Popescu BO, Babiuc RD, Ene A , Bajenaru OA, Smarandache GC (2011) Duodopa Infusion Treatment: a Point of View from the Gastroenterologist, *J Gastrointestin Liver Dis* Vol. 20 No 3, 325-327
20. Ojo O, Fernandez HH (2015) Levodopa/carbidopa intestinal gel: an effective formulation for the management of advanced Parkinson's disease, *Future Neurol.* 10(3), 191–201
21. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, Vanaganas A, Othman AA, Widnell KL, Robieson WZ, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh J, Lenz RA, Antonini A, (2014), Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study, *Lancet Neurol*; 13: 141–49
22. Pedersen SW, Clausen J, Gregerslund MM (2012) Practical Guidance on How to Handle Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel Therapy of Advanced PD in a Movement Disorder Clinic, *The Open Neurology Journal*; 6: 37-50
23. Petrova T , Milanov I, Georgiev D , Semerdzhieva N, Vladimirov B, Korukov B, Parvanov P, Cherkezov Z (2011) Duodenal Levodopa infusion in the treatment of advanced Parkinson's disease, *J Clin Med.*; 4(1):58-63
24. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK (2006) Neurodegenerativni poremećaji, Farmakologija, Golden marketing-Tehnička knjiga, Zagreb, str: 490-502
25. Samanta J, Hauser RA (2007) Duodenal levodopa infusion for the treatment of Parkinson's disease, *Expert Opin. Pharmacother.* 8(5):657-664
26. Seeberger LS, Hauser RA (2015) Carbidopa levodopa enteral suspension, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, DOI: 10.1517/14656566.2015.1111336

27. Tolosa E, Wenning G, Poewe W (2006) The diagnosis of Parkinson's disease, *Lancet Neurol*; 5: 75–86
28. Zibetti M, Merola A, Artusi CA, Rizzia L, Angrisano S, Reggiob D, De Angelis C, Rizzonea M Lopiano L (2014) Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience, *European Journal of Neurology* 21: 312–318

## **9. Životopis**

Rođena sam 22.09.1991. u Varešu, malom gradu u BiH. Zbog nedaća rata, ubrzo nakon rođenja s obitelji sam se preselila u RH. Osnovnoškolsko obrazovanje stekla sam u Osnovnoj školi Sračinec, u malom mjestu u neposrednoj blizini Varaždina. Nakon završenog osnovnoškolskog obrazovanja, 2006. godine upisala sam Prvu gimnaziju u Varaždinu, opći smjer.

Tijekom srednjoškolskog obrazovanja razvila sam poseban interes za biomedicinsko područje te sam svoje daljnje obrazovanje željela nastaviti na Medicinskom fakultetu. Nakon završetka srednje škole i položene Državne mature s odličnim uspjehom, 2010. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Trenutačno sam studentica šeste godine studija s ukupnim prosjekom ocjena 4,5.

Kroz godine studiranja razvila sam poseban interes za područje neuroznanosti i neurologije te se nadam da će moja daljnja profesionalna karijera uspješno krenuti u tom smjeru.