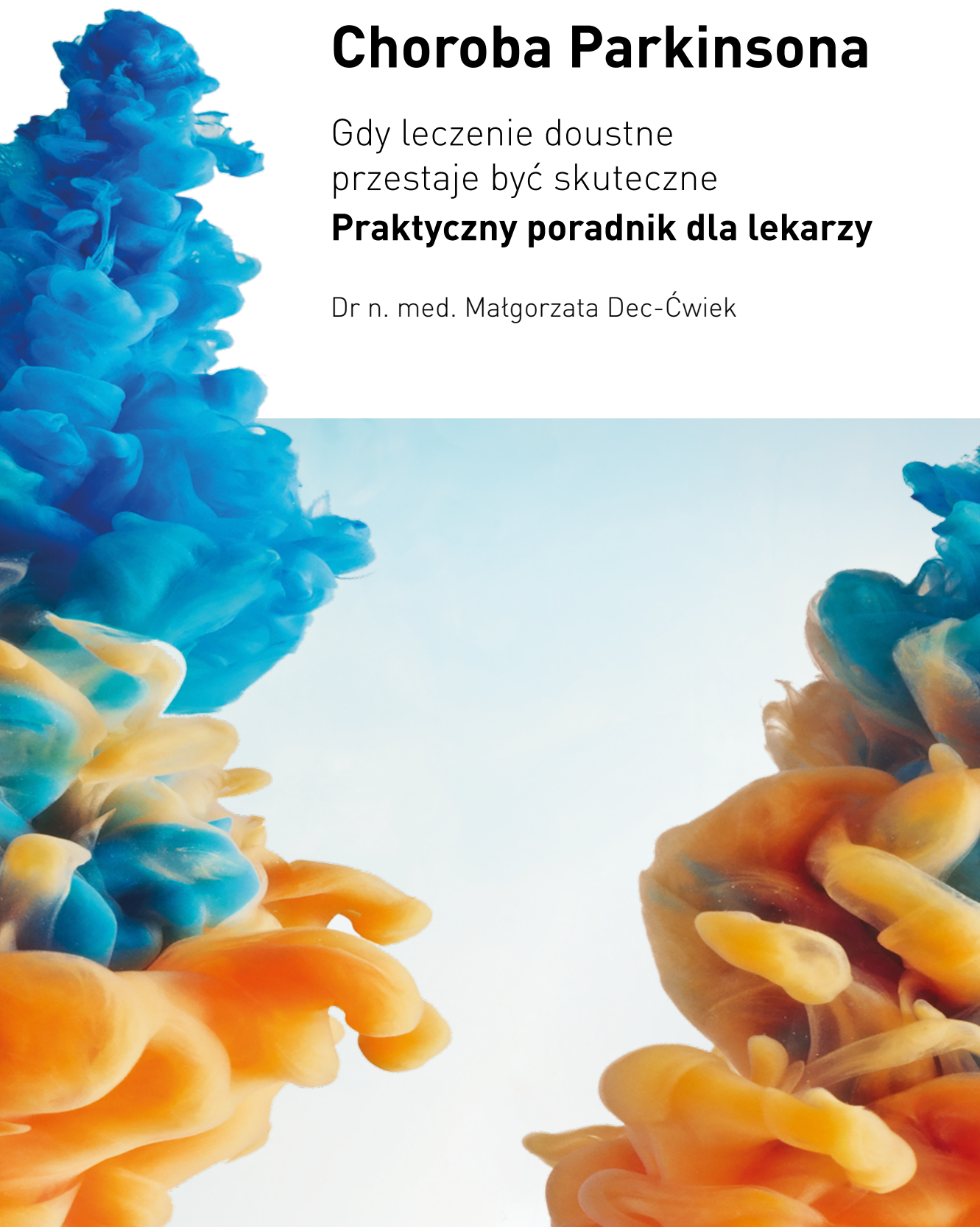


Zaawansowana Choroba Parkinsona

Gdy leczenie doustne
przestaje być skuteczne

Praktyczny poradnik dla lekarzy

Dr n. med. Małgorzata Dec-Ćwiek



Zaawansowana Choroba Parkinsona

Gdy leczenie doustne przestaje być skuteczne
Praktyczny poradnik dla lekarzy

Dr n. med. Małgorzata Dec-Ćwiek

Katedra i Klinika Neurologii, UJCM, Kraków
Oddział Kliniczny Neurologii, Szpital Uniwersytecki, Kraków

I życie toczy się dalej

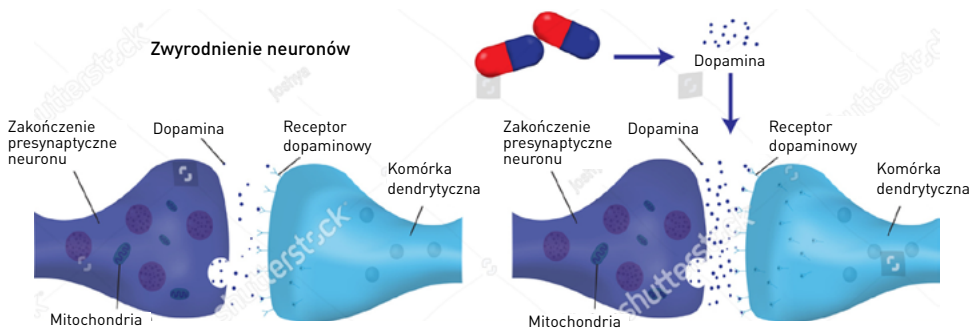
Choroba Parkinsona

Choroba Parkinsona (chP) jest drugą, po chorobie Alzheimera, pod względem częstości występowania, chorobą zwyrodnieniową układu nerwowego. Częstość jej występowania wynosi 0,3% w populacji ogólnej i zwiększa się wraz z wiekiem, tak że w populacji powyżej 65. roku życia osiąga 1-2%^{1,2}. Około 5 mln ludzi na świecie dotkniętych jest chP. Szacuje się, że w Polsce populacja chorych liczy około 70. tysięcy osób³.

W chP dochodzi do zwyrodnienia dopaminergicznych neuronów istoty czarnej śródmózgowia. Utrata ok. 60% komórek tego obszaru powoduje ujawnienie się głównych objawów choroby, tj: spowolnienia ruchowego, asymetrycznego drżenia spoczynkowego, sztywności. W miarę postępu choroby, procesem patologicznym zostają objęte inne piętra układu nerwowego⁴. Wynikające z tego deficyty cholinergicznym, noradrenergicznym czy serotonergicznym neuroprzekaźników leżą u podstawy rozwoju tak zwanych pozaruchowych objawów choroby np.: utraty wężu, zaburzeń pamięci czy depresji.

Jak dotąd leczenie chP jest wyłącznie objawowe. **Na początku, podstawową metodą jest farmakoterapia, której działanie ukierunkowane jest na suplementację brakującego neuroprzekaźnika - dopaminy.**

Ryc. 1. Farmakologiczna suplementacja dopaminy



Warto podkreślić, że zanim objawy choroby stają się widoczne dla pacjenta i otoczenia proces zwyrodnieniowy w mózgu trwa już ok. 6 lat. Mechanizmy kompensacji fizjologicznej niedoboru dopaminergicznego są na tym etapie wystarczające. Wydaje się, że wczesna interwencja lekiem naśladującym fizjologiczne warunki w synapsie dopaminergicznej może podtrzymać te mechanizmy. Stąd też zaleca się wprowadzenie leczenia po rozpoznaniu pierwszych objawów choroby.

Opracowując plan leczenia lekarz powinien pamiętać, że chP jest chorobą przewlekłą i postępującą a prowadzenie pacjenta będzie wieloletnie. Celem leczenia powinno być zwolnienie postępu choroby (neuroprotekcja), kontrola objawów, utrzymanie możliwie najdłużej pełnej aktywności życiowej pacjenta.

Do czynników determinujących wybór leku należą: wiek chorego, stopień i nasilenie objawów oraz ich wpływ na aktywność zawodową, obecność zaburzeń funkcji poznawczych, choroby współistniejące, ryzyko wystąpienia ostrych i późnych powikłań polekowych, łatwość stosowania leku, wreszcie czynniki socjoekonomiczne⁵⁻⁸.

Pomimo wieloletnich badań oraz obiecujących wyników eksperymentów laboratoryjnych różnych substancji, nie udało się wykazać dla nich działania neuroprotektynowego jak również modyfikującego przebieg chP. Obecnie dysponujemy lekami reprezentującymi 6 różnych sposobów działania; są to prekursor dopaminy, agoniści receptorów dopaminowych, inhibitory katecholo-O-metylo-transferazy, leki blokujące przewodnictwo glutaminergiczne, inhibitory monoaminooksydazy typu B i cholinolityki.

W Tabeli 1. przedstawiono produkty wraz z krótkim opisem mechanizmu działania.

Tabela 1. Leki stosowane w leczeniu choroby Parkinsona.

LEK	MECHANIZM DZIAŁANIA
L-dopa + karbidopa, L-dopa + karbidopa L-dopa + karbidopa o kontrolowanym uwalnianiu, L-dopa + karbidopa + entakapon, L-dopa + benserazyd, L-dopa + benserazyd o kontrolowanym uwalnianiu	prekursor dopaminy
Bromokryptyna, pergolid, pramipeksol, ropinirol, rotigotyna, apomorfina, kabergolina, lizuryd, piribedil	agoniści receptorów dopaminowych
Entakapon, tolkapon	inhibitory katecholo-O-metylo-transferazy
Amantadyna	działanie antagonistyczne w stosunku do receptora NMDA, pobudza transmisję dopaminergiczną (wspomaga uwalnianie dopaminy z pęcherzyków presynaptycznych, blokuje wychwyt zwrotny dopaminy przez błonę presynaptyczną, stymuluje receptory dopaminergiczne), wywiera działanie cholinolityczne,
Selegilina, rasagilina	inhibitory monoaminooksydazy typu B
Cholinolityki	blokowanie receptorów muskarynowych

Leczenie początkowego okresu choroby jest stosunkowo łatwe i satysfakcjonujące dla pacjenta oraz lekarza. Niektórzy nazywają ten etap „miodowym miesiącem”. Niestety w miarę postępu choroby dotychczasowe leczenie (doustne/ transdermalne) staje się bardziej skomplikowane i niewystarczające a nawet wywołuje efekty niepożądane.

Pacjent wchodzi w tzw. stadium zaawansowanej choroby Parkinsona (ZchP). Wówczas strategia leczenia takiego chorego zmienia się. Lekarz modyfikując farmakoterapię musi uwzględniać problemy związane z objawami ruchowymi i pozaruchowymi. Ważne jest zrozumienie, że nie ma jednego schematu leczenia na tym etapie choroby. Każdy pacjent wymaga podejścia indywidualnego. Terapię optymalizuje się w taki sposób, aby wydłużyć czas do wystąpienia powikłań związanych ze stadium choroby i samym leczeniem farmakologicznym oraz utrzymać dotychczasowy komfort życia chorego.

W przypadku braku skuteczności podjętych kroków dostępne są inwazyjne metody leczenia:

- leczenie operacyjne – głęboka stymulacja mózgu (ang. *deep brain stimulation*, DBS)
- pompy infuzyjne – podskórny wlew apomorfiny oraz dojelitowy wlew lewodopy.

Metody te są odwracalne, pozwalają na redukcję dotychczas stosowanych leków i ich dawek.

Zaawansowana choroba Parkinsona (ZchP)

Pojęcie ZchP zawiera szerokie spektrum objawów klinicznych, od powiktań ruchowych (fluktuacje i dyskinezy), poprzez objawy pozaruchowe, do zaburzeń funkcjonalnych wynikających z objawów osiowych choroby tj.: zaburzeń chodu i postawy.

W ciągu ostatnich lat eksperci podejmowali działania mające na celu zdefiniowanie ZchP. W większości publikacji obejmujących badania obserwacyjne, retrospektywne oraz opinie ekspertów czas trwania choroby (10-15 lat) był głównym czynnikiem determinującym zaklasyfikowanie pacjenta do grupy z ZchP⁹. W 2018r. ukazał się międzynarodowy konsensus ekspertów chorób pozapiramidowych, w którym podano warunki, jakie muszą być spełnione, aby rozpoznać zaawansowaną chorobę Parkinsona. Wyróżniono 15 objawów wskazujących na ZchP (patrz Tabela 2.). Jednoznacznie stwierdzono, że odpowiedź pacjenta na leczenie dostatecznie służy określeniu stopnia nasilenia chP. Dyskinezy oraz objawy ruchowe występujące w stanie on i off są najistotniejsze w ocenie odpowiedzi na to leczenie.

U pacjentów w znacznie nasilonym stadium choroby Parkinsona specjaliści wyróżnili 3 cechy, które są wystarczające do rozpoznania ZchP. Są to:

- konieczność stosowania lewodopy minimum 5 razy dziennie,
- stany off stanowiące minimum 2 godz. w ciągu okresu czuwania oraz
- minimum 1 godz. uciążliwych dyskinez w ciągu dnia¹⁰.

Powyższe cechy określono modelem o akronimie „5-2-1”. Może to być narzędzie powszechnie stosowane przez mniej doświadczonych klinicystów w codziennej praktyce, w celu szybkiej oceny nasilenia chP i ewentualnego dalszego kwalifikowania pacjentów do zaawansowanych metod leczenia w ośrodkach referencyjnych.

Objawy pozaruchowe w chP mają istotny wpływ na pogorszenie jakości życia pacjentów. Mogą wystąpić już na początku choroby a nawet w jej okresie przedklinicznym. Objawy te zmieniają swoje nasilenie niezależnie od postępu objawów ruchowych. Rzadko zmniejszają się po lewodopie i jak wykazano są ważnym czynnikiem ryzyka instytucjonalizacji chorego a nawet śmierci⁹. Przykładowo, w ZchP wysoka częstość upadków (40-70%) prowadzi do zranień, złamań i w konsekwencji utraty niezależności chorego¹¹. Inne objawy typowe dla ZchP należące do grupy objawów pozaruchowych tj.: otępienie, halucynacje, psychoza są często pomijane przez mniej doświadczonych neurologów. Pacjenci tracą więc możliwość właściwej modyfikacji leczenia, rozpoznania ZchP odpowiednio wcześniej i rekomendowania do leczenia metodami inwazyjnymi. Warto zaznaczyć, że niektóre zaburzenia pozaruchowe poprawiają się po takim leczeniu^{12,13}.

Większość pacjentów z chP jest leczona przez neurologów niewyspecjalizowanych w leczeniu chorób ruchu czy też lekarzy rodzinnych. Co za tym idzie, rozpoznanie ZchP ma kluczowe znaczenie w optymalizacji terapii, a następnie kwalifikacji do jednej ze wspomnianych już zaawansowanych metod leczenia. Tylko niewielki procent pacjentów z ZchP może być poddany takiej terapii.

Tabela 2. Objawy kliniczne wskazujące na zaawansowaną chorobę Parkinsona¹⁰

KATEGORIA OBJAWU	CHARAKTERYSTYKA
OBJAWY RUCHOWE	
1	fluktuacje ruchowe o średnim nasileniu
2	2 godz. trwania stanu off w ciągu okresu czuwania
3	1 godz. trwania uciążliwych dyskinez w ciągu dnia
4	średnie nasilenie dyskinez
5	uciążliwe zaburzenia potykania
6	częstość zażywania lewodopy – min. 5 razy dziennie

OBJAWY POZARUCHOWE

1	otępienie o średnim stopniu nasilenia
2	nieprzemijające, uciążliwe halucynacje
3	psychoza
4	fluktuacje pozaruchowe
5	zaburzenia snu o średnim stopniu nasilenia

ZABURZENIA FUNKCJONALNE

1	upadki (>1)
2	okresowo potrzebna pomoc osób trzecich przy wykonywaniu czynności dnia codziennego
3	okresowo trudności podczas wykonywania zadań złożonych
4	zaburzona mobilność w średnim stopniu

Tabela 3. Objawy chP kwalifikujące pacjenta do rozważenia leczenia terapią zaawansowaną¹⁰

OPIS	
OBJAWY RUCHOWE	uciążliwe dyskinezy i stany off, 2 godz. trwania stanu off w ciągu okresu czuwania, zaburzenia odruchów postawy w stanie off, dystonia z bólem, przymrożenia podczas chodu w stanie off
OBJAWY POZARUCHOWE	zaburzenia snu
FUNKCJONALNOŚĆ	ograniczona aktywność dnia codziennego

Tabela 4. Przeciwwskazania do leczenia terapiami zaawansowanymi pacjentów z chorobą Parkinsona¹⁰

OBJAW / CECHA	POMPA Z APOMORFINA	DBS	DUODOPA
Zaburzenia potykania	-	+	-
Przymrożenia podczas chodu w stanie off	-	+	-
Zaburzenia mowy	-	++	-
Przewlekła psychoza	+++	++	+
Otępienie o znacznym zaawansowaniu	+++	+++	++
Otępienie o średnim zaawansowaniu	++	+++	+
Otępienie o niewielkim nasileniu	-	++	-
Zaburzenia kontroli impulsów	++	+	+
Depresja	+	+++	+
Uciążliwe halucynacje	+	++	+
Upadki	+	++	+
Wiek >70 rż.	-	++	-
Pobyt w domu opieki społecznej	-	+	+
Brak opieki	+	+	+
Dostęp do ośrodka prowadzącego leczenie terapią zaawansowaną	+	+	+
Oczekiwania pacjenta	+	+	+

Tabela 5. Kryteria kwalifikacji przy wyborze terapii zaawansowanej¹⁰

OBJAW / CECHA	POMPA Z APOMORFINĄ	DBS	DUODOPA
Dobra odpowiedź na lewodopę	++	++	+++
Drżenie oporne na leczenie lewodopą	-	+++	-
Uciążliwe dyskinezy	+	++	++
Dystonia z bólem	+	+	+
Brak zaburzeń funkcji poznawczych	++	++	++
Zaburzenia snu	+	+	+
Zaburzenia kontroli impulsów	-	+	+
Uciążliwe halucynacje	-	-	-
Depresja	+	-	+
Niepokój	+	-	+
Zaburzenia mowy	-	-	-
Upadki	+	-	-
Ograniczona aktywność dnia codziennego	+	-	+
Wiek <70 rż.	++	++	++
Brak opieki	-	+	-

W Polsce kwalifikacja chorych z chP do leczenia zaawansowanymi metodami dostępna jest tylko w kilku ośrodkach. Lista ośrodków wraz z adresami znajduje się na końcu rozdziału. Proces kwalifikacji chorych oparty jest o wytyczne zawarte w rekomendacjach opracowanych przez polską grupę ekspertów w dziedzinie chorób pozapiramidowych - „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych”¹⁴.

Przed zespołem kwalifikującym stoją 3 wyzwania. Podstawowym zadaniem jest odpowiedź na pytanie – czy pacjent jest już w zaawansowanym stadium chP? Następnie ocena pod kątem możliwości leczenia terapiami zaawansowanymi i dobór najwłaściwszej formy terapii dla danego pacjenta.

W świetle dostępnych wyników badań i opinii międzynarodowych ekspertów **najlepszym kandydatem do rozważenia leczenia zaawansowanego jest pacjent, u którego stwierdza się wciąż zachowaną odpowiedź na lewodopę i nie stwierdza się u niego zaburzeń funkcji poznawczych** (patrz Tabela 3). Należy podkreślić, że brak lub słaba poprawa po lewodopie stanowi bezwzględne przeciwwskazanie do leczenia zaawansowanego. Wyjątek stanowią pacjenci z dominującym drżeniem niereagującym na leczenie dopaminergiczne, którzy znakomicie odpowiadają na leczenie DBS.

Poprawa jakości opieki nad pacjentem z chP, wydłużenie się czasu przeżycia populacji ogólnej i chorych sprawiła, że coraz starsi pacjenci, dodatkowo obciążeni chorobami współistniejącymi są beneficjentami terapii zaawansowanych. Korzyści, które pacjent może osiągnąć po zastosowaniu proponowanego leczenia zawsze powinny przewyższać ewentualne, negatywne konsekwencje. Praktyka kliniczna pokazuje, że niestety większość chorych trudno określić mianem „idealnego kandydata”. Współistnienie zaburzeń funkcji poznawczych, zaburzeń psychiatrycznych, zaburzeń chodu i mowy występujące w naturalnym przebiegu chP to objawy będące negatywnymi czynnikami prognostycznymi w długoterminowej opiece. Z drugiej strony, jeśli pacjent wstępnie kwalifikuje się do leczenia zaawansowanego wpływ każdego z tych objawów na jakość życia po wprowadzeniu terapii powinien być dokładnie przeanalizowany. W Tabeli 4 zestawiono przeciwwskazania do leczenia terapiami zaawansowanymi pacjentów z chP.

Istotne znaczenie ma precyzyjne określenie celu terapii. Oczekiwania muszą być realne i zgodne między pacjentem, jego opiekunem i lekarzem. Jak dotąd brakuje badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo 3 terapii zaawansowanych u pacjentów z ZChP.

Jednym z czynników determinujących wybór metody leczenia jest preferencja chorego a w przypadku terapii infuzyjnych także obecność opiekuna. Opiekun musi wyrazić gotowość do pomocy zarówno przy obsłudze pompy jak i w utrzymywaniu higieny okolicy stomii czy miejsca wkłucia igły. W Tabeli 5 przedstawiono kryteria pomocne przy wyborze metody leczenia pacjentów z ZChP.

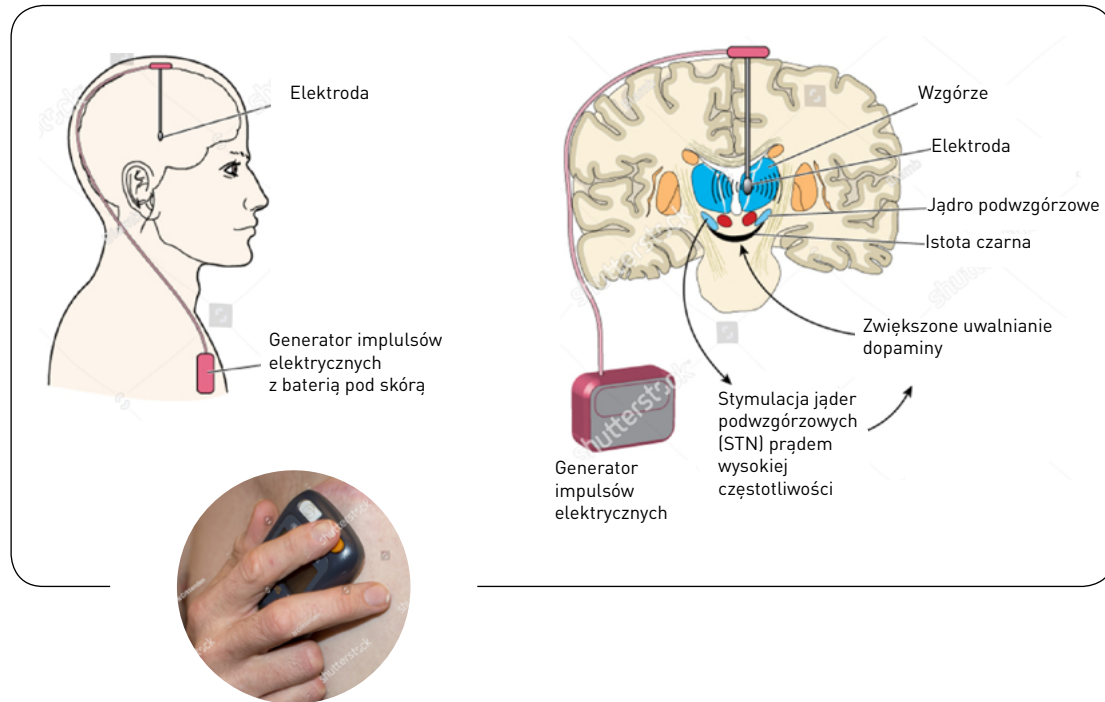
Ostateczna decyzja o skierowaniu pacjenta do leczenia terapią zaawansowaną powinna być podjęta przez wielodyscyplinarny zespół kwalifikujący. W skład zespołu wchodzi neurolog, neurochirurg, neuropsycholog, psychiatra, gastroenterolog, pielęgniarka z doświadczeniem w prowadzeniu chorych z chP. Szeroki zakres kompetencji zespołu, wiedza i doświadczenie w prowadzeniu chorych z chP a także w zakresie leczenia terapiami zaawansowanymi, rozumienie celu tych terapii pozwala na wyselekcjonowanie pacjentów mogących odnieść największą korzyść z takiego leczenia. Warto zaznaczyć, że pacjent po wprowadzeniu danej terapii powinien być prowadzony przez specjalistę neurologa z ośrodka referencyjnego a w razie potrzeby mieć łatwy dostęp do lekarza innych specjalności.

DBS - głęboka stymulacja mózgu (ang. *deep brain stimulation*)

DBS jest uznaną metodą stosowaną w leczeniu zaburzeń ruchowych u pacjentów w zaawansowanym stadium chP. Podaje się, że średnia poprawa w zakresie objawów ruchowych wynosi 50-70%. Ponadto, w ostatnich latach wykazano, że DBS wydłuża średni czas przeżycia pacjentów z chP (6,3 vs. 5,7 lat, p=0,006, CI: 0,56-0,85)¹⁵. Blisko 60% wszystkich pacjentów leczonych DBS z różnych wskazań to chorzy z chP.

Mimo, że pierwszy zabieg DBS wykonano blisko 30 lat temu w dalszym ciągu mechanizm działania nie jest dokładnie poznany. Wiadomo, że jest on złożony. Metoda wykorzystuje impulsy prądu stałego o danym czasie trwania, dostarczane z określoną częstotliwością oraz amplitudą. Prąd o wysokiej częstotliwości (>100Hz) hamuje patologiczną aktywność określonych struktur jąder podstawy przywracając w ten sposób fizjologiczną równowagę połączeń między poszczególnymi piętrami mózgowia. W efekcie objawy zespołu parkinsonowskiego (spowolnienie, sztywność, drżenie) ulegają zmniejszeniu.

Ryc. 2. Głęboka stymulacja mózgu (DBS)



Co ciekawe, DBS wykazuje działanie w miejscach innych niż cel stymulacji. Tłumaczy się to tym, że aksony mają większą wrażliwość na stymulację w porównaniu do ciał komórek nerwowych, przez co może dochodzić z czasem do zmian w wydzielaniu różnych neuroprzekaźników w miejscach odległych od samego celu neurostymulacji.

DBS zapewnia pełną odwracalność operacji oraz możliwość dostosowania parametrów stymulacji do indywidualnych potrzeb chorego.

Zaledwie 10-20% pacjentów spełnia kryteria kwalifikacji do leczenia¹⁶. Do zabiegu operacyjnego może być rozważany każdy chory z idiopatyczną chP, w zaawansowanym jej stadium. Kluczowe znaczenie ma udokumentowanie wciąż zachowanej odpowiedzi chorego na leczenie lewodopą (min. 30% poprawy po zażyciu leku). Ocenę, tego ostatniego „parametru” najbezpieczniej przeprowadzić w szpitalu, na oddziale neurologicznym. Stwierdzenie poprawy po zażyciu lewodopy ma wartość prognostyczną. Pozwala oszacować, które objawy i w jakim stopniu ulegną poprawie po operacji. Objawy, które słabo lub w ogóle nie reagują na leczenie dopaminergiczne (objaw zastygnięcia, zaburzenia mowy, zaburzenia postawy i chodu, zaburzenia autonomiczne) nie ulegają poprawie również po zabiegu neurostymulacji.

Przeciwwskazania do DBS obejmują otępienie, psychozę i inne zaburzenia psychiatryczne niezwiązane z przebiegiem choroby podstawowej i jej leczeniem, ciężki stan ogólny chorego. Ponadto nasilone zmiany w jądrach podstawy czy znaczny zanik mózgu, które mogą istotnie wpływać na bezpieczeństwo samego zabiegu operacyjnego. Wiek chorego uważany jest za przeciwwskazanie względne. W wiodących ośrodkach na świecie chorzy z chP >75rż nie są kwalifikowani do procedury.

Wybór miejsca stymulacji uzależniony jest od dominującego objawu choroby. Najczęściej stosowane cele stereotaktyczne to jądro niskowzgórzowe (ang. *subthalamic nucleus*, STN) i część wewnętrzna gałki bladej (ang. *globus pallidus interna*, GPi). Wyniki prospektywnych, randomizowanych badań oceniających skuteczność STN-DBS oraz GPi-DBS potwierdziły porównywalny efekt w poprawie objawów ruchowych u pacjentów z ZchP obu celów anatomicznych^{17,18}. STN-DBS pozwala osiągnąć lepszą kontrolę objawów stanu off oraz generuje mniejszy koszt terapii. GPi-DBS jest nadrzędnym celem stymulacji u pacjentów z osłabionymi funkcjami poznawczymi i dominującymi uciążliwymi dyskinezami. Rzadko, jedynie w przypadku nasilonego drżenia w obrazie klinicznym, wybierane jest jądro brzuszne pośrednie wzgórze (ang. *nucleus ventralis medius*, Vim).

DBS, tak jak każda operacja mózgu wiąże się z ryzykiem. Jak wynika z danych opublikowanych w piśmiennictwie ok. 0,6% pacjentów może doświadczyć czasowych powikłań pooperacyjnych, ryzyko trwałego uszczerbku na zdrowiu jest także niskie, w granicach 1%¹⁹. Komplikacje, będące następstwem DBS są zwykle krótkotrwałe i ustępują po ok. 30-90 dniach od zabiegu. Powikłania dzieli się na 2 grupy:

- okołoperacyjne: powikłania krwotoczne, infekcje, przemieszczenie i uszkodzenie elektrody, napady padaczkowe, śmierć
- niezwiązane z zabiegiem operacyjnym: apatia, depresja, anhedonia, abulia, wzrost masy ciała, hipofonia, dyzartria, ślinotok, zespół niespokojnych nóg, upadki, dyskinezy, apraksja powiek.

Pompa z apomorfina (ang. *continuous subcutaneous apomorphine infusion*, CSAI)

Dla pacjentów z ZchP, którzy z jakiś względów nie kwalifikują się do leczenia DBS, bądź obawiają się samej procedury opcją pozostaje leczenie jedną z terapii infuzyjnych.

Apomorfina jest nie-ergotaminowym agonistą receptorów dopaminergicznych. Jej skuteczność jest porównywalna do lewodopy. U pacjentów z chP stosuje się ją w 3 wskazaniach:

- jako test diagnostyczny - ocena odpowiedzi na leczenie dopaminergiczne,
- leczenie doraźne (tzw. „terapia ratująca”) - przeznaczona dla pacjentów z ciężkimi fluktuacjami objawów ruchowych pod postacią nagłych nieprzewidywalnych stanów off; dostępna w postaci penów do jednorazowego wstrzyknięcia lub w postaci doustnych plastrów ulegających rozpuszczeniu w jamie ustnej, aktualnie w Polsce niedostępna,
- jako terapia ciągła - dla pacjentów z ZchP, dostępna w postaci pompy, do wstrzykiwań podskórnych w okolicę skóry brzucha.

Apomorfina stosowana jako „terapia ratująca” redukuje całkowity czas stanu off średnio o 50% w ciągu okresu czuwania. U pacjentów, leczonych ciągłym, podskórnym wlewem czas całkowitego stanu off zmniejsza się średnio o 64% w ciągu okresu czuwania a niesprawność związana z występowaniem uporczywych dyskinez ulega zmniejszeniu średnio o 65%^{20,21}. Długoterminowe obserwacje nie wykazują efektu zmniejszania się odpowiedzi na lek²⁰.

Wskazania do leczenia pompą z apomorfiną pokrywają się z określonymi dla DBS. Nie zaleca się leczenia wlewem apomorfiny pacjentów, u których stwierdza się niedociśnienie ortostatyczne (apomorfina nasila objawy), ciężką chorobę ogólną (niewydolność wątroby, nerek, serca), czy też psychozę.

Apomorfina w postaci wlewów ciągłych może być stosowana jako monoterapia, częściej jednak jako terapia dodana do lewodopy. Przed rozpoczęciem wlewów pacjentowi podaje się domperidon (lek sprowadzany na import docelowy). Jest to lek zmniejszający nudności i wymioty wywoływane przez apomorfinę.

Apomorfinę podaje się podskórnie w okolicę dolnej części brzucha lub zewnętrzną część uda za pomocą pompy strzykawkowej. Dawkę leku dobiera się indywidualnie, dostosowując ją do stanu klinicznego oraz aktywności życiowej pacjenta. W razie konieczności możliwe jest podanie dodatkowej dawki leku w postaci bolusu. Lek podaje się w okresie czuwania z przerwą nocną. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego zalecana maksymalna dawka dobową to 100 mg. U pacjentów, u których wlew trwa 12-14 godz. istnieje ryzyko wystąpienia tzw. efektu z odbicia po odłączeniu pompy. Na okres przerwy powinno się kontynuować leczenie doustne lub transdermalne²².

Ryc. 3. Pompa z apomorfiną



Działania niepożądane mogą wystąpić na każdym etapie terapii. Apomorfina najczęściej powoduje powstanie guzków podskórnych (objaw zapalenia tkanki podskórnej), wzrost masy ciała, objawy neuropsychiatryczne (w tym kompulsje – często hiperseksualizm), senność, nudności, niedociśnienie ortostatyczne, anemię hemolityczną. W 35% przypadków powikłania spowodowane są nieprawidłowym działaniem osprzętu²³.

Pacjent leczony podskórnymi wlewami apomorfiny musi mieć stałą pomoc w przygotowywaniu infuzji i podłączeniu pompy. W celu zmniejszenia odsetka działań niepożądanych zwraca się uwagę na przeszkolenie pacjenta i jego opiekuna dotyczące prawidłowej higieny okolicy wktucia igły. Ponadto należy regularnie monitorować morfologię krwi oraz wystąpienie objawów neuropsychiatrycznych (w tym zaburzeń zachowania).

Pompa z Duodopą (ang. *levodopa-carbidopa intestinal gel, LCIG*)

Lewodopa, prekursor dopaminy, jest najskuteczniejszym lekiem w redukcji zespołu parkinsonowskiego w każdym stadium zaawansowania chP. Może być stosowana w monoterapii lub jako terapia dodana. Wraz z postępem choroby czas działania a także skuteczność leku zmniejszają się. Właściwości farmakokinetyczne lewodopy powodują wahania jej poziomu w osoczu, co przekłada się na wahania w kontroli objawów. W zaawansowanym stadium chP zwolnione opróżnianie żołądkowe oraz zaburzenia wchłaniania dodatkowo nasilają to zjawisko²⁴. Stałe stężenie lewodopy w osoczu, które można uzyskać dzięki systemowi Duodopa pozwala na przywrócenie ciągłej, zbliżonej do fizjologicznej stymulacji dopaminergicznej. W praktyce klinicznej wiąże się to z uzyskaniem kontroli nad fluktuacjami i dyskinezami.

Lewodopa podawana we wlewie ciągłym jest kolejną opcją terapeutyczną dla pacjentów z ZchP. Podstawowym kryterium kwalifikacji jest stwierdzenie wciąż zachowanej odpowiedzi na lewodopę. Leczenie LCIG można rozważyć u tych pacjentów, u których występują przeciwwskazania do zabiegu operacyjnego DBS. W szczególności są to: zaburzenia funkcji poznawczych oraz zaburzenia neuropsychiatryczne (halucynacje, depresja). Zaletą Duodopy jest także możliwość jej stosowania bez względu na wiek pacjenta. Duodopa nie jest zalecana u pacjentów z zaawansowanym otępieniem, aktywną psychozą a także u tych, u których występują przeciwwskazania do leczenia samą lewodopą (nietolerancja lewodopy/karbidopy, jaskra z wąskim kątem przesączania, ciężka niewydolność serca, ciężka arytmia, ostry udar mózgu, stany z przeciwwskazaniami środkami adrenergicznymi, jednoczesne zażywanie inhibitorów monoaminoksydazy).

Włączenie pacjenta do leczenia LCIG wymaga kilkudniowej hospitalizacji. W pierwszym etapie ocenia się skuteczność metody. Lek pompowany ze stałą prędkością, za pomocą zewnętrznej, przenośnej pompy, podawany jest przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Dawka leku dobierana jest indywidualnie dla każdego pacjenta. Ustala się ją w oparciu o stan kliniczny oraz dawki leków dopaminergicznych przyjmowanych przed leczeniem Duodopą. Dawka dobową lewodopy podawaną w pompie stanowi sumę 3 dawek: porannej (bolus), podtrzymującej oraz dodatkowej (bolus). Po udokumentowaniu istotnej poprawy klinicznej, w kolejnym etapie zakłada się przezskórną gastrostomię (ang. *percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG*). Przez PEG wprowadzany jest specjalny cewnik do podawania lewodopy bezpośrednio do dwunastnicy lub górnej części jelita czczego (Ryc.3). Droga podania leku z ominięciem żołądka pozwala na wyeliminowanie wahań jego stężenia zależnych od opróżniania żołądkowego.

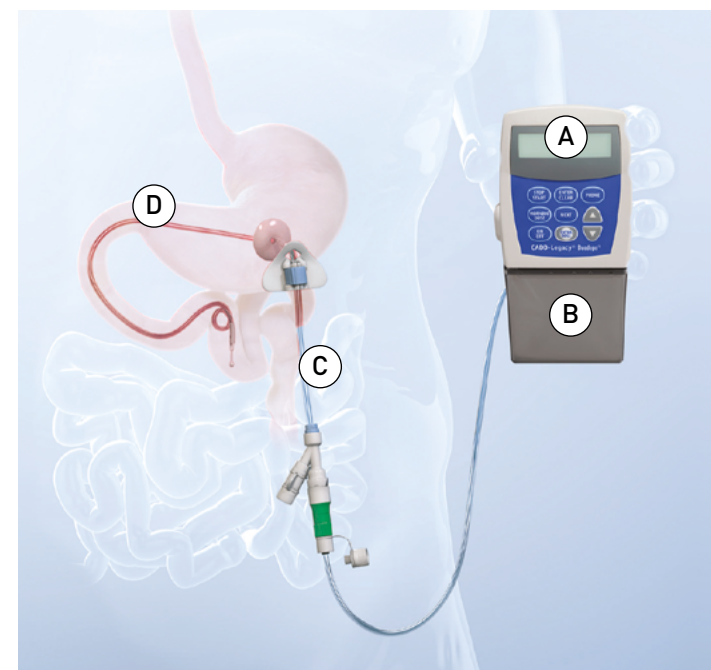
Lek podawany jest średnio przez 16 godzin w ciągu doby. W wyjątkowych przypadkach możliwe jest wydłużenie tego czasu do 24 godzin. U blisko połowy pacjentów możliwe jest stosowanie Duodopy w monoterapii²⁵. Jeśli wymagane jest leczenie uzupełniające najczęściej wybieranym lekiem jest agonista dopaminergiczny.

Istotnym czynnikiem wpływającym na możliwość leczenia terapią jest obecność opiekuna. Ważne jest, aby był on przeszkolony w obsłudze pompy a także czynnościach związanych z toaletą PEGa.

Leczenie LCIG jest bardzo efektywne. Pozwala na zmniejszenie fluktuacji ruchowych w zakresie 49-64%, ponadto skraca czas trwania uciążliwych dyskinez o 47-59%^{26,27}. W opublikowanym ostatnio wielo-

ośrodkowym badaniu obserwacyjnym (GLORIA study) raportowano skrócenie czasu off w ciągu dnia średnio o 4,1 godz (SD3,5; $p<0,001$) oraz stanów on z uciążliwymi dyskinezami średnio o 1,1 godz. (SD4,8; $p=0,006$). Ponadto obserwowano istotną poprawę w zakresie zaburzeń pozaruchowych, w tym zaburzeń snu, nastroju oraz zaburzeń ze strony układu pokarmowego²⁵.

Ryc. 4. Pompa z Duodopą (lewodopa + karbidopa, żel dojelitowy)



A. Pompa

B. Kasetka z lekiem

C. PEG

D. Cewnik dojelitowy

Wskazanie: Leczenie zaawansowanej, odpowiadającej na leczenie lewodopą choroby Parkinsona z nasilonymi fluktuacjami ruchowymi i hiper- czy dyskinezami, w przypadku gdy dostępne połączenia leków stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona nie dały zadowalających rezultatów*.

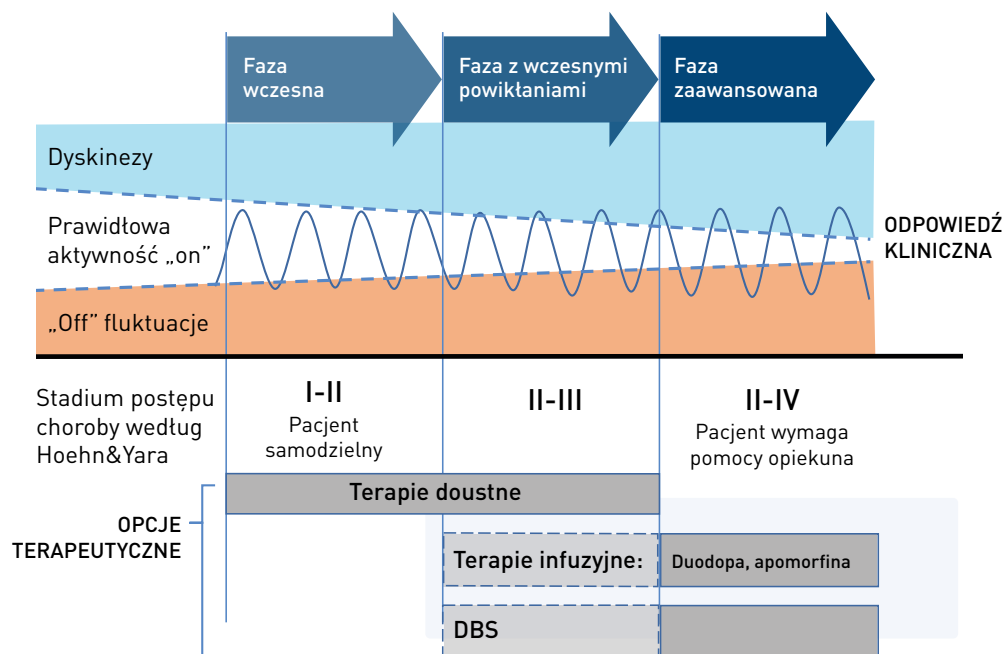
*Duodopa: Charakterystyka Produktu Leczniczego, listopad 2017 r.

Ponad połowa pacjentów doświadcza co najmniej 1 działania niepożądanego w trakcie leczenia Duodopą. W początkowej fazie terapii lekiem Duodopa mogą wystąpić powikłania, które mogą wynikać z inwazyjnego charakteru zabiegu implantacji PEG, złożoności systemu Duodopa, jak i samego profilu pacjenta. Należy podkreślić, że w większości mają one charakter przejściowy i występują w pierwszych dwóch tygodniach od początku terapii. Najczęściej spotykane działania niepożądane wywołane przez lewodopę to nudności, uciążliwe dyskinezy, halucynacje, objawy związane z niedociśnieniem ortostatycznym, niepokój, bóle głowy i biegunki^{27,28}. Od niedawna zwraca się uwagę na spadek masy ciała i polineuropatię (w tym przypadki ostrej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej, podobne do zespołu Guillaina-Barrego) występujące u pacjentów leczonych LCIG. Dokładny mechanizm indukcji obu zjawisk nie jest poznany. Niemniej zaleca się monitorowanie pacjentów pod tym kątem.

Badania pokazują, że skuteczność leczenia LCIG utrzymuje się. U pacjentów leczonych ciągłymi wlewami lewodopy raportowano stałą, istotną poprawę objawów ruchowych a także jakości życia w obserwacji 3-letniej²⁹. Z kolei w obserwacji 5-letniej stwierdzano znaczącą redukcję czasu stanów off oraz poprawę w wykonywaniu czynności dnia codziennego u pacjentów leczonych terapiami zaawansowanymi (LCIG, DBS-STN) w porównaniu do pacjentów leczonych doustnie³⁰.

Po zabiegu operacyjnym DBS lub rozpoczęciu terapii infuzyjnej pacjent musi regularnie zgłaszać się na wizyty kontrolne. Najlepiej do prowadzącego neurologa, specjalisty w leczeniu chorób ruchu z doświadczeniem w leczeniu głęboką stymulacją mózgu lub metodami infuzyjnymi. Pacjent wymaga odpowiedniego programowania neurostymulatora i właściwej modyfikacji leczenia farmakologicznego.

Ryc. 5. Dobór odpowiedniej terapii warunkiem uzyskania sukcesu terapeutycznego



Dyskinezy - ruchy dodatkowe o charakterze płaśnięcia

Stany „off” - stany „wyłączenia” - powraca sztywność, drżenie, spowolnienie

Fluktuacje - przerwy w działaniu leku

Na podstawie Timpka J i wsp. (2016) Mov Disord Clin Pract, 1-9

Ośrodki kwalifikujące do leczenia choroby Parkinsona terapiami zaawansowanymi

Warszawa: Poradnia Pozapiramidowa, ul.Kondratowicza 8, tel. 22 326 52 26

Łódź: Poradnia Neurologiczna, ul. Pomorska 251, tel. 42 675 74 74

Gdańsk: Klinika Neurologiczna, ul. Jana Pawła II 50, tel. 58 768 46 66

Szczecin: Poradnia Neurologiczna, ul. Unii Lubelskiej 1 tel. 91 425 33 95, 506 204 102

Wrocław: Klinika Neurologii, ul. Borowska 213, tel. 71 734 31 00

Kraków: Poradnia leczenia choroby Parkinsona, ul. Botaniczna 3, tel. 12 424 86 31

Poznań: Poradnia Neurologiczna, ul. Przybyszewskiego 49 tel. 61 869 18 98

Katowice: Klinika Neurologii, ul. Medyków 14, tel 32 789 45 54, 789 46 24

DUODOPA®
20 mg/ml + 5 mg/ml, żel dojelitowy



SKRÓCONA INFORMACJA O LEKU

NAZWA Duodopa, 20 mg/ml + 5 mg/ml, żel dojelitowy

SKŁAD 1 ml zawiera 20 mg lewodopy oraz 5 mg karbidopy (w postaci jednowodnej). 100 ml zawiera 2000 mg lewodopy oraz 500 mg karbidopy (w postaci jednowodnej).

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA Żel dojelitowy. Żel barwy od prawie białej do żółtawej.

WSKAZANIA DO STOSOWANIA Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona odpowiadającej na lewodopę u pacjentów, u których występują ciężkie fluktuacje ruchowe oraz hiperkinezy i (lub) dyskinezy, w przypadku gdy dostępne połączenia leków stosowanych w chorobie Parkinsona nie przynoszą zadowalających wyników.

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA Duodopa jest żelem do podawania dojelitowego w sposób ciągły. Podczas długotrwałego stosowania żel należy podawać za pomocą przenośnej pompy bezpośrednio do dwunastnicy lub górnej części jelita czczego przez założony na stałe cewnik wprowadzony przez prześkórną endoskopową gastrostomię z umieszczonym w powłokach brzusznych cewnikiem zewnętrznym i wewnętrznym cewnikiem dojelitowym. Jeśli z jakiegoś powodu nie można wytworzyć prześkórnej endoskopowej gastrostomii, można rozważyć wytworzenie gastrojejunostomii pod kontrolą radiologiczną. Wytworzenie dostępu w powłokach brzusznych oraz dostosowanie dawki leku należy przeprowadzić we współpracy ze specjalistycznym ośrodkiem neurologicznym. Przed umieszczeniem na stałe cewnika dojelitowego [ang. *percutaneous endoscopic gastrostomy with jejunal tube* – PEG-J] z zastosowaniem prześkórnej endoskopowej gastrostomii należy rozważyć założenie tymczasowego zgłębnika nosowo-dwunastniczego lub nosowo-dojelitowego (do jelita czczego) w celu ustalenia, czy pacjent zadowalająco reaguje na tę metodę leczenia. W przypadku, gdy lekarz uzna, że taka ocena nie jest konieczna, można zrezygnować z testu polegającego na założeniu zgłębnika nosowo-jelitowego i rozpocząć leczenie bezpośrednie od umieszczenia cewnika PEG-J. Dawka powinna być dostosowana indywidualnie, aby osiągnąć u danego pacjenta optymalną reakcję kliniczną, co oznacza maksymalizację okresu dobrej sprawności ruchowej (określany z języka angielskiego jako okres „włączenia” („ON”) podczas dnia dzięki minimalizacji liczby i czasu trwania epizodów „wyłączenia”, „OFF” (bradykinezy) oraz minimalizacji czasu trwania stanów „ON” z uciążliwymi dyskinezami. Patrz zalecenia w podpunkcie Dawkowanie (poniżej). Początkowo produkt Duodopa powinien być podawany w monoterapii. W razie konieczności można podawać równocześnie inne leki stosowane w chorobie Parkinsona. Do podawania produktu Duodopa należy stosować wyłącznie pompę CADD-legacy 1400 (CE 0473). Instrukcja obsługi przenośnej pompy jest dołączona do urządzenia. Leczenie produktem Duodopa przy użyciu cewnika, założonego na stałe, można przerwać w dowolnym momencie, przez usunięcie cewnika i umożliwienie wygojenia rany. Leczenie należy następnie kontynuować podając doustne produkty lecznicze zawierające lewodopę z karbidopą. **DAWKOWANIE:** Całkowita dawka dobową produktu Duodopa składa się z trzech indywidualnie dostosowanych dawek podawanych przez okres około 16 godzin: porannej (bolus), ciągłej dawki podtrzymującej, oraz dawek dodatkowych (bolus). Oprócz podawania w dzień, produkt Duodopa można podawać w nocy, jeśli jest to uzasadnione względami medycznymi. Kasetki z produktem leczniczym są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku i nie należy ich używać dłużej niż 16 godzin, nawet jeśli w kasetce pozostanie pewna ilość produktu. Nie używać powtórnie otwartej kasetki. Pod koniec terminu ważności żel może przybrać żółtawą barwę. Nie ma to wpływu na stężenie produktu leczniczego ani przebieg leczenia. **Dawka poranna.** Dawka poranna (bolus) jest podawana za pomocą pompy w celu szybkiego osiągnięcia stężenia terapeutycznego leku (w ciągu 10 do 30 minut). Dawkę należy obliczyć na podstawie poprzednio przyjmowanej przez pacjenta dawki porannej lewodopy + objętość konieczna do wypełnienia cewnika. Zazwyczaj, całkowita dawka poranna wynosi 5-10 ml, co odpowiada 100-200 mg lewodopy. Całkowita dawka poranna nie powinna przekroczyć 15 ml (300 mg lewodopy).

Ciągła dawka podtrzymująca. Ciągłą dawkę podtrzymującą można zwiększać stopniowo o 2 mg/godzinę (0,1 ml/godzinę). Dawkę należy wyliczyć na podstawie wcześniej przyjmowanej przez pacjenta dobowej dawki lewodopy. W przypadku odstawienia leczenia uzupełniającego należy dostosować dawkę produktu Duodopa. Ciągła dawka podtrzymująca jest dostosowywana indywidualnie. Powinna mieścić się w zakresie 1-10 ml/godzinę (20-200 mg lewodopy/godzinę) i zazwyczaj wynosi 2-6 ml/godzinę (40-120 mg lewodopy/godzinę). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 200 ml. W wyjątkowych przypadkach konieczne może być podawanie większej dawki. Przykład: Dzienna dawka lewodopy w produkcie Duodopa: 1640 mg/dobę; Dawka poranna (bolus): 140 mg = 7 ml (wyliczając objętość konieczną do wypełnienia cewnika dojelitowego); Ciągła dawka podtrzymująca: 1500 mg/dobę; 1500 mg/dobę: 20 mg/ml = 75 ml produktu Duodopa na dobę; Dawka całkowita jest obliczana dla okresu 16 godzin: 75 ml/16 godzin = 4,7 ml/godzinę. **Dodatkowe dawki (bolus).** Podawane w razie konieczności, w przypadku występowania u pacjenta zespołów hipokinetycznych w ciągu dnia. Dodatkową dawkę należy dostosować indywidualnie, zazwyczaj wynosi ona 0,5-2,0 ml. W rzadkich przypadkach konieczne może być podanie większej dawki. Jeśli liczba dodatkowych dawek przekroczy 5 na dobę, należy zwiększyć dawkę podtrzymującą. Po wstępnym ustaleniu dawki, dawkę poranną, dawkę podtrzymującą oraz dawki dodatkowe należy dokładnie dostosowywać przez kilka tygodni. **Monitorowanie leczenia:** Nagłe pogorszenie reakcji na leczenie, z nawracającymi fluktuacjami ruchowymi, powinno być podstawą podejrzenia, że dystalna część cewnika przemieściła się z dwunastnicy lub jelita czczego do żołądka. Położenie cewnika należy określić przy pomocy badania rentgenowskiego i koniec cewnika umieścić ponownie w dwunastnicy lub jelicie czczym. **Specjalne populacje. Dzieci i młodzież** U dzieci i młodzieży nie stosuje się produktu Duodopa we wskazaniu leczenia zaawansowanej choroby Parkinsona, odpowiadającej na lewodopę, z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi oraz hiperkinezami i (lub) dyskinezami. **Osoby w podeszłym wieku** Istnieje znaczne doświadczenie w stosowaniu lewodopy z karbidopą u osób w podeszłym wieku. U wszystkich pacjentów, w tym osób w podeszłym wieku, dawki należy dostosować indywidualnie przez miareczkowanie. **Zaburzenie czynności nerek lub wątroby** Nie badano właściwości farmakokinetycznych karbidopy i lewodopy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Dawkowanie produktu Duodopa dostosowuje się indywidualnie przez ustalanie dawki aż do osiągnięcia optymalnego działania [co odpowiada osobniczej optymalizacji poziomów ekspozycji osoczowej na lewodopę i karbidopę]. Potencjalny wpływ zaburzenia czynności wątroby lub nerek na ekspozycję na lewodopę i karbidopę jest zatem pośrednio uwzględniany podczas ustalania dawki. Należy zachować ostrożność dobierając dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i wątroby. **Przerwanie leczenia** Pacjentów należy dokładnie obserwować w przypadku nagłego zmniejszenia dawki lub gdy staje się konieczne przerwanie leczenia produktem Duodopa, zwłaszcza jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwpsychotyczne. W przypadku podejrzenia lub rozpoznania ośpienia z obniżonym progiem dla wystąpienia splątania, pompa pacjenta powinna być obsługiwana wyłączeniem przez personel pielęgniarski lub opiekuna. Kasetkę należy podłączyć do przenośnej pompy bezpośrednio przed użyciem, a całość podłączyć do zgłębnika nosowo-dwunastniczego lub cewnika dodwunastniczego lub dojelitowego służącego do podawania leku, zgodnie z podanymi instrukcjami.

PRZECIWWSKAZANIA Produkt Duodopa jest przeciwwskazany u pacjentów z: nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; jaskrą z wąskim kątem przesączania; ciężką niewydolnością serca; ciężkimi zaburzeniami rytmu serca; ostrym udarem; przeciwwskazane jest stosowanie z produktem Duodopa nieselektywnych inhibitorów MAO i selektywnych inhibitorów MAO typu A. Należy przerwać podawanie tych inhibitorów co najmniej na 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem Duodopa. Produkt Duodopa można podawać równocześnie z zalecaną przez wytwórcę dawką inhibitora MAO o wybiórczym działaniu na MAO typu B (np. selegiliny chlorowodorek) chorobami, w przypadku których podawanie leków adrenomimetycznych jest przeciwwskazane, np. guz chromochłonny, nadczynność tarczycy oraz zespół Cushinga. Lewodopa może aktywować czerniaka złośliwego i dlatego nie należy stosować produktu Duodopa u pacjentów z podejrzanymi, nierozpoznanymi zmianami skórnymi lub z czerniakiem w wywiadzie.

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA Szereg ostrzeżeń i środków ostrożności odnosi się do lewodopy, a więc również do produktu Duodopa. Produkt Duodopa nie jest zalecany w terapii polekowych reakcji pozapiramidowych. Należy zachować ostrożność podając produkt Duodopa pacjentom z ciężką chorobą sercowo-naczyniową lub płuc, astmą oskrzelową, chorobą nerek, wątroby lub endokrynną, lub z chorobą wrzodową albo drgawkami w wywiadzie. U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, u których utrzymują się zaburzenia rytmu serca, pochodzące z węzła przedsionkowo-komorowego lub komorowe, podczas początkowego dostosowania dawki należy szczególnie dokładnie monitorować czynność serca. Wszystkich pacjentów leczonych produktem Duodopa należy dokładnie monitorować pod kątem rozwoju zaburzeń psychicznych, depresji z tendencjami samobójczymi i innych poważnych zaburzeń psychicznych. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z psychotycznymi i psychotycznymi w przeszłości lub obecnie. Należy zachować ostrożność przy równoczesnym podawaniu leków przeciwpsychotycznych o właściwościach blokowania receptorów dopaminowych, szczególnie antagonistów receptora D2, a pacjenci powinni być dokładnie obserwowani pod kątem utraty skuteczności działania przeciwparkinsonowskiego lub nasilenia objawów parkinsonizmu. Pacjentów z przewlekłą jaskrą z szerokim kątem przesączania można leczyć produktem Duodopa z zachowaniem ostrożności, pod warunkiem, że ciśnienie wewnątrzgałkowe jest dobrze kontrolowane, a pacjent jest dokładnie monitorowany w kierunku zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego. Duodopa może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne. Dlatego należy zachować ostrożność jeśli Duodopa jest podawana pacjentom przyjmującym inne leki mogące powodować niedociśnienie ortostatyczne. U pacjentów z chorobą Parkinsona stosowanie lewodopy powodowało senność i epizody nagłej senności. Dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Po nagłym odstawieniu leków przeciwparkinsonowskich obserwowano objawy przypominające złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. *Neuroleptic Malignant Syndrome*, NMS), w tym sztywność mięśni, podwyższoną temperaturę ciała oraz zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, splątanie, śpiączka), a także zwiększoną aktywność fosfokinazy kreatynowej w surowicy. U pacjentów z chorobą Parkinsona rzadko obserwowano rhabdomiolizę, wtórną do złośliwego zespołu neuroleptycznego lub ciężkich dyskinéz. Dlatego po nagłym zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania lewodopy z karbidopą należy dokładnie obserwować pacjentów, a szczególnie pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne. Nie zgłaszano występowania NMS ani rhabdomiolizy w związku z podawaniem produktu Duodopa. Należy regularnie monitorować pacjentów pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że u osób leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi produktami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, w tym produktem Duodopa mogą wystąpić behawioralne objawy zaburzeń kontroli impulsów, a w tym: uzależnienie od hazardu, zwiększone libido i hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, a także kompulsywne lub napadowe objadanie się. W razie wystąpienia takich objawów zaleca się przeanalizowanie stosowanego leczenia. Badania epidemiologiczne wykazały, że u pacjentów z chorobą Parkinsona, w porównaniu do populacji ogólnej, występuje zwiększone ryzyko rozwoju czerniaka. Nie wyjaśniono, czy zwiększone ryzyko było spowodowane chorobą Parkinsona czy innymi czynnikami, takimi jak leki stosowane w chorobie Parkinsona. Dlatego podczas stosowania produktu Duodopa, w każdym ze wskazań, zaleca się pacjentom i personelowi medycznemu regularną kontrolę w celu wykluczenia czerniaka. Najbardziej wiążące jest prowadzenie przez specjalistów (np. dermatologów) okresowych badań skóry. Jeśli konieczne jest zastosowanie ogólnego znieczulenia, leczenie produktem Duodopa można kontynuować tak długo, dopóki pacjentowi wolno przyjmować płyny i leki doustne. Jeśli terapię trzeba czasowo przerwać, podawanie produktu Duodopa w tej samej dawce można wznowić, gdy tylko dozwolone będzie doustne przyjmowanie płynów. W celu uniknięcia dyskinéz wywołanych przez lewodopę może być konieczne zmniejszenie dawki produktu Duodopa. Podczas długookresowej terapii produktem Duodopa zaleca się okresową kontrolę czynności wątroby, układu krwiotwórczego, układu sercowo-naczyniowego oraz nerek. Duodopa zawiera hydrazynę, produkt rozpadu karbidopy, która może być genotoksyczna i potencjalnie kancerogenna. Zalecana średnia dawka dobową produktu Duodopa wynosi 100 ml i zawiera 2 g lewodopy oraz 0,5 g karbidopy. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 200 ml. Ekspozycja na hydrazynę wynosi średnio do 4 mg/dobę, a maksymalnie 8 mg/dobę. Znaczenie kliniczne takiej ekspozycji na hydrazynę nie jest znane. Przeprowadzone w przeszłości zabiegi chirurgiczne w górnej części jamy brzusznej mogą powodować trudności w wytworzeniu gastrostomii lub jejunostomii. Do powikłań odnotowanych podczas badań klinicznych i zgłaszanych po wprowadzeniu na rynek zalicza się bezoar, czasowe zatrzymanie perystaltyki jelit, nadżerkę lub wrzód w miejscu założenia cewnika, krwotok jelitowy, niedokrwienie jelita, niedrożność mechaniczną jelit, perforację jelita, wgłobienie jelita, zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, odmę otrzewnową oraz zakażenie rany pooperacyjnej. Bezoary to zbite skupiska niestrawionych substancji (takich jak nie ulegający trawieniu błonnik z warzyw i owoców) zatrzymane w przewodzie pokarmowym. Większość bezoarów zalega w żołądku, ale mogą się one znajdować także w innych odcinkach przewodu pokarmowego. Bezoar usytuowany wokół koniuszka jelita może być przyczyną niedrożności mechanicznej jelit lub tworzenia wgłobienia jelita. Bóle brzucha mogą być objawem wymienionych powyżej powikłań. Niektóre zdarzenia mogą mieć poważne konsekwencje, takie jak zabieg chirurgiczny i (lub) zgon. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali lekarzowi prowadzącemu wystąpienie któregokolwiek objawu związanego z powyższymi zdarzeniami. Obniżona zdolność do obsługiwanie urządzenia (pompa, podłączenia cewnika) może prowadzić do powikłań. W przypadku takich pacjentów, choremu powinien pomagać opiekun (np. pielęgniarka, pomocnik pielęgniarki lub bliski krewny). Nagłe lub stopniowe nasilenie się spowolnienia ruchowego może wskazywać na niedrożność urządzenia i wymaga sprawdzenia w celu ustalenia przyczyny. Zespół dysregulacji dopaminowej (ang. *Dopamine Dysregulation Syndrome*, DDS) jest uzależnieniem prowadzącym do nadmiernego stosowania produktu, obserwowanym u niektórych pacjentów leczonych karbidopą z lewodopą. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów i opiekunów o ryzyku DDS.

WPŁYW NA PŁODNOŚĆ, CIĄŻĘ I LAKTACJĘ **Ciąża** Dane dotyczące stosowania lewodopy z karbidopą u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość. Nie zaleca się stosowania produktu Duodopa w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących środków zapobiegania ciąży, chyba że korzyści dla matki przeważają nad możliwym ryzykiem dla płodu. **Karmienie piersią** Lewodopa, a być może także metabolity lewodopy przenikają do mleka kobiecego. Istnieją dowody, że w czasie leczenia lewodopą laktacja ulega hamowaniu. Nie wiadomo czy karbidopa lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. W badaniach na zwierzętach wykazano przenikanie karbidopy do mleka. Informacje dotyczące działania lewodopy z karbidopą lub ich metabolitów u noworodków i niemowląt są ograniczone. Należy przerwać stosowanie produktu Duodopa w okresie karmienia piersią. **Płodność** W badaniach przedklinicznych karbidopy, jak i lewodopy oddzielnie, nie wykazano ich oddziaływania na płodność. Nie badano wpływu połączenia lewodopy z karbidopą na płodność u zwierząt.

WPŁYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN Duodopa może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Lewodopa i karbidopa mogą powodować zawroty głowy i niedociśnienie ortostatyczne. Dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Pacjentów leczonych produktem Duodopa, u których występuje senność i (lub) epizody nagłej senności, należy poinformować o konieczności unikania prowadzenia pojazdów lub wykonywania czynności, podczas których osłabienie czujności mogłoby stanowić zagrożenie dla nich samych lub dla innych osób, z ryzykiem poważnych obrażeń ciała lub śmierci (np. podczas obsługiwanie maszyn), dopóki takie nawracające epizody i senność nie ustąpią.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku, które występują często w związku z użyciem produktu Duodopa zalicza się nudności i dyskinety. Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem urządzenia i zabiegiem jego wprowadzania, które występują często w związku z użyciem produktu Duodopa zalicza się bóle brzucha, powikłania po założeniu cewnika, nadmierne ziarninowanie, rumień w miejscu nacięcia, zakażenie rany pooperacyjnej, obecność wydzieliny po zabiegu, ból podczas zabiegu oraz odczyn w miejscu zabiegu. Większość z tych działań niepożądanych odnotowano we wczesnym etapie badań klinicznych, w następstwie zabiegu wytworzenia przezskórnej endoskopowej gastrostomii, wystąpiły one w ciągu pierwszych 28 dni. **Działania niepożądane odnotowane w związku ze stosowaniem produktu Duodopa** Bezpieczeństwo produktu Duodopa porównywano ze standardową doustną postacią lewodopy z karbidopą (100 mg + 25 mg) u łącznie 71 pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, którzy uczestniczyli w trwającym 12 tygodni randomizowanym badaniu klinicznym, z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby i podwójnego maskowania, z aktywną grupą kontrolną. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania uzyskano w trwającym 12 miesięcy badaniu otwartym, u 354 pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona oraz w otwartych badaniach kontynuacyjnych. Analizą objęto pacjentów, którzy otrzymywali produkt Duodopa we wszystkich badaniach, bez względu na rodzaj badania (metoda podwójnie ślepej próby lub badanie otwarte), co

pozwolito na sumaryczne przedstawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku. Inną analizą objęto pacjentów, którzy otrzymywali produkt Duodopa lub placebo w postaci żelu przez cewnik PEG-J co pozwoliło na sumaryczne przedstawienie działań niepożądanych związanych z urządzeniem lub zabiegiem we wszystkich badaniach, bez względu na rodzaj badania (metoda podwójnie ślepej próby lub badanie otwarte). Działania niepożądane związane z lekiem, zabiegiem lub urządzeniem przedstawione zgodnie z częstością występowania działań niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem, nie uwzględniając przyczynowości podanej przez badacza oraz działania niepożądane stwierdzone w okresie po dopuszczeniu produktu Duodopa do obrotu przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Działania niepożądane odnotowane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja wg układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często Niezbyt często	Niedokrwistość Leukopenia, trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często Często	Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia aminokwasów (zwiększenie stężenia kwasu metylmalonowego), zwiększenie stężenia homocysteiny we krwi, zmniejszenie tlenienia, niedobór witaminy B6 , niedobór witaminy B12
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często Często Niezbyt często Rzadko Częstość nieznana	Niepokój, depresja, bezsenność Nienormalne sny, pobudzenie, stan splątania, omamy, impulsywne zachowanie, zaburzenie psychotyczne, napady snu, zaburzenie snu Samobójstwo dokonane, ośpienie, dezorientacja, nastroj euforyczny, strach, zwiększone libido, koszmary senne, próba samobójcza Nieprawidłowe myślenie Zespół dysregulacji dopaminowej ^a
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często Często Niezbyt często	Dyskinety, nasilenie choroby Parkinsona Zawroty głowy, dystonia, bóle głowy, hipestezja, zjawisko „ON-OFF”, parestezje, polineuropatia, senność, omdlenie, drżenie Ataksja, drgawki, zaburzenia chodu
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Jaskra z zamkniętym kątem przesączania, kurcz powiek, podwójne widzenie, niedokrwienne neuropatia nerwu wzrokowego, niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	Często Niezbyt często	Nieregularna częstość pracy serca Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często Często Niezbyt często	Niedociśnienie ortostatyczne Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze Zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często Niezbyt często Rzadko	Duszność, ból części ustnej gardła, zachtłostowe zapalenie płuc, Bóle w klatce piersiowej, dysfonia Nieprawidłowe oddychanie
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Często Niezbyt często Rzadko	Nudności, zaparcia Powiększenie obwodu brzucha, biegunka, suchość w jamie ustnej, zaburzenie smaku, niestrawność, utrudnione połykanie, wzdęcie z oddawaniem gazów, wymioty Nadmierne wydzielanie śliny Bruksizm, przebarwienie śliny, bolesność języka, czkawka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często Niezbyt często Rzadko	Kontaktowe zapalenie skóry, nadmierna potliwość, obrzęk obwodowy, świąd, wysypka Łysienie, rumień, pokrzywka Przebarwienie potu, czerniak złośliwy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Często	Skurcze mięśni, ból szyi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często Niezbyt często Rzadko	Nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu Niewłaściwe zabarwienie moczu Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często Niezbyt często	Zmęczenie, ból, astenia Złe samopoczucie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Bardzo często	Upadki
Działania niepożądane związane z urządzeniem i zabiegiem		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często Często Niezbyt często	Zakażenie rany pooperacyjnej Zapalenie tkanki łącznej w miejscu nacięcia, zakażenie po zabiegu Ropień pooperacyjny
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Często Niezbyt często	Bóle brzucha Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, bóle w górnej części jamy brzusznej, zapalenie otrzewnej, odma otrzewnowa Bezoar, niedokrwienne zapalenie okrężnicy, niedokrwienne przewodu pokarmowego, niedrożność przewodu pokarmowego, wgłobienie jelita, zapalenie trzustki, krwotok z jelita cienkiego, wrzód jelita cienkiego, perforacja jelita grubego Perforacja żołądka, perforacja przewodu pokarmowego, niedokrwienie jelita cienkiego, perforacja jelita cienkiego

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Nadmierne ziarninowanie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Często	Powikłania założenia cewnika ^a Przemieszczenie cewnika, zamknięcie światła urządzenia
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegu	Bardzo często Często	Rumień w miejscu nacięcia, wydzielina po zabiegu, ból związany z zabiegiem, odczyn w miejscu zabiegu Powikłania związane ze stomią żołądkowo-jelitową, ból w miejscu nacięcia, pooperacyjne czasowe zatrzymanie perystaltyki jelit, powikłania po zabiegu, uczucie dyskomfortu po zabiegu, krwotok po zabiegu

Bardzo często^a (>1/10), Często^a (>1/100 do <1/10), Niezbyt często^b (>1/1 000 do <1/100), Rzadko^b (>1/10 000 do <1/1 000), Częstość nieznana (po wprowadzeniu leku do obrotu)

^a Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych. Podane częstości odzwierciedlają częstości występowania działań niepożądanych i nie uwzględniają przyczynowości podanej przez badacza.

^b Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Duodopa, dla których ustalenie częstości występowania było niemożliwe. Częstość ustalono na podstawie historycznych danych dla doustnej postaci lewodopy z karbidopą.

^c Zaburzenia kontroli impulsów. U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi produktami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, w tym produktem Duodopa, może wystąpić uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie oraz kompulsywne lub napadowe objadanie się.

^d Zespół dysregulacji dopaminowej (DDS) jest uzależnieniem obserwowanym u niektórych pacjentów leczonych karbidopą z lewodopą. Pacjenci, u których występuje powyższe zaburzenie wykazują zaburzenia kompulsywne związane z przyjmowaniem większych dawek leku niż zalecane do opanowania objawów motorycznych, co może w niektórych przypadkach powodować ciężkie dyskinezy

^e Powikłanie związane z założeniem urządzenia to często notowana reakcja niepożądana zarówno na zgłębnik NJ, jak i na cewnik PEG-J. Ta reakcja niepożądana występowała wraz z jedną lub więcej następującymi reakcjami niepożądanymi na zgłębnik NJ: ból w części ustnej gardła, zwiększenie obwodu brzucha, bóle brzucha, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból, podrażnienie gardła, uszkodzenie przewodu pokarmowego, krwotok z przełyku, niepokój, trudności w połykaniu i wymioty. W przypadku stosowania cewnika PEG-J taka reakcja niepożądana była odnotowana wraz z jedną lub więcej następującymi reakcjami niepożądanymi: bóle brzucha, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zwiększenie obwodu brzucha, wzdęcie z oddawaniem gazów lub odma otrzewnowa. Do innych reakcji niepożądanych o nieciężkim przebiegu, które notowano wraz z powikłaniem związanym z założeniem urządzenia zaliczano uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból w górnej części brzucha, wrzód dwunastnicy, krwotok z wrzodu dwunastnicy, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej dwunastnicy, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka, krwotok z przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej, odma otrzewnowa, wrzód jelita cienkiego.

Przemieszczenie się cewnika dojelitowego do żołądka lub niedrożność urządzenia prowadzi do ponownego wystąpienia fluktuacji ruchowych. Następujące dodatkowe działania niepożądane (wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA) obserwowano w związku ze stosowaniem doustnych postaci lewodopy z karbidopą i mogą one wystąpić w związku ze stosowaniem produktu Duodopa.

Tabela 2. Działania niepożądane obserwowane w związku ze stosowaniem doustnych postaci lewodopy z karbidopą.

Klasyfikacja wg układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko Bardzo rzadko	Niedokrwistość hemolityczna Agranulocytoza
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	Szczękościsk, złośliwy zespół neuroleptyczny.
Zaburzenia oka	Rzadko	Zespół Hornera, zwężenie źrenic, napady przymusowego patrzenia w górę z rotacją gałek ocznych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Obrzęk naczyńnioruchowy, choroba Schönleina-Henocha

Rzadko (>1/10 000 do <1/1 000), Bardzo rzadko (>1/100 000 do <1/10 000)

Badania laboratoryjne. Zgłaszano następujące nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych podczas leczenia lewodopą z karbidopą, które należy brać pod uwagę podczas leczenia pacjentów produktem Duodopa: podwyższone stężenie azotu mocznikowego we krwi, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności AspAT, AlAT, LDH, zwiększone stężenie bilirubiny, glukozy we krwi, kreatyniny, kwasu moczowego, dodatni wynik testu Coombsa oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu. Notowano obecność białych krwinek, bakterii oraz krwi w moczu. Lewodopa z karbidopą, a więc również produkt Duodopa, mogą powodować fałszywie dodatni wynik, gdy stosowany jest test paskowy do wykrywania ketonów w moczu; reakcja ta nie ulega zmianie pod wpływem gotowania próbki moczu. Zastosowanie testu na obecność glukozy w moczu z oksydazą glukozy może dać fałszywie ujemne wyniki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stanu korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH Karmeloza sodowa, woda oczyszczona

RODZAJ I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA 100 ml w woreczku z PCV, umieszczonym w kasetce wykonanej z twardego plastiku dla celów ochronnych.

7 kasetek w tekturowym pudełku.

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Polska Sp. z o.o., ul. Postępu 21B, 02-676 Warszawa

NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU 11929.

Niniejsza informacja została przygotowana dnia 2019-01-21 na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego z 11.2017r., z którą należy się zapoznać przed zastosowaniem leku. Pełny tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego jest dostępny na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych <http://urpl.gov.pl/>. Dodatkowe informacje dostępne są w AbbVie Polska Sp. z o.o., ul. Postępu 21B, 02-676 Warszawa, tel.: +48 22 372 78 00, fax: +48 22 372 78 01, web: www.abbvie.pl

INFORMACJA ODNOŚNIE ODPLATNOŚCI DLA PACJENTA Lek dostępny w ramach programu lekowego, wydawany z przepisu lekarza – Rp.

Piśmiennictwo

- Clarke C. Parkinson's Disease in Practice. (2006). London: 2nd edition. Royal Society of Medicine Press, London. ISBN 978-1-85315-745-5.
- de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2006 Jun;5(6):525-35.
- Friedman A. Choroba Parkinsona- mechanizmy, rozpoznawanie, leczenie. (2005). Warszawa: Wyd. I. Czelej. ISBN 83-89309-42-4.
- Halliday G, Lees A, Stern M. Milestones in Parkinson's disease--clinical and pathologic features. Mov Disord. 2011 May;26(6):1015-21.
- Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). Neurology. 2009 May 26; 72(21 Suppl 4): S1-136.
- Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Principles and Practice of Movement Disorders. (2011). 2nd Edition. Elsevier Saunders. ISBN: 978-1-4377-2369-4.
- Stawek J, Friedman A, Bogucki A, Opala G. Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe tom 1. (2011). Wyd. I. Via Medica. ISBN: 978-83-7599-327-1
- Stocchi F, Vacca L, Radicati FG. How to optimize the treatment of early stage Parkinson's disease. Transl Neurodegener. 2015 Feb 25;4:4. doi: 10.1186/2047-9158-4-4.
- Titova N, Martinez-Martin P, Katunina E, Chaudhuri KR. Advanced Parkinson's or „complex phase” Parkinson's disease? Re-evaluation is needed. J Neural Transm [Vienna]. 2017 Dec;124(12):1529-1537.
- Antonini A, Stoesel AJ, Kleinman LS, Skilicky AM, Marshall TS, Sail KR, Onuk K, Odin PLA. 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 Dec;34(12):2063-2073.
- Varanese S, Birnbaum Z, Rossi R, Di Rocco A. Treatment of advanced Parkinson's disease. Parkinsons Dis. 2011 Feb 7;2010:480260.
- Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. Lancet Neurol. 2009 May;8(5):464-74.
- Zis P, Rizos A, Martinez-Martin P, Pal S, Silverdale M, Sharma JC, Sauerbier A, Chaudhuri KR. Non-motor symptoms profile and burden in drug naïve versus long-term Parkinson's disease patients. J Parkinsons Dis. 2014;4(3):541-7.
- Bogucki A, Stawek J, Bocvarska-Jedynak M, Gajos A, Opala G, Rudzińska M, Szczudlik A. Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych. Polski Przegląd Neurologiczny 2014;10:15-22.
- Weaver FM, Stroupe KT, Smith B, Gonzalez B, Huo Z, Cao L, Ippolito D, Follett KA. Survival in patients with Parkinson's disease after deep brain stimulation or medical management. Mov Disord. 2017 Dec;32(12):1756-1763.
- Nolan R, Williams, Kelly D, Foote, Michael S. Okun Subthalamic Nucleus Versus Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation: Translating the Rematch Into Clinical Practice. Mov Disord Clin Pract. 2014 Apr; 1(1): 24-35.
- Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2010;362:2077-2091.
- Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CF, Nijssen PC, Beute GN, van Vugt JP, Lenders MW, Contarino MF, Mink MS, Bour LJ, van den Munckhof P, Schmand BA, de Haan RJ, Schuurman PR, de Bie RM. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. Lancet Neurol 2013;12:37-44.
- Voges J, Hilker R, Bötzel K, Kiening KL, Kloss M, Kupsch A, Schnitzler A, Schneider GH, Steude U, Deuschl G, Pinski MO. Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. Mov Disord. 2007 Jul 30;22(10):1486-9.
- Poewe W, Wenning GK. Apomorphine: an underutilized therapy for Parkinson's disease. Mov Disord. 2000 Sep;15(5):789-94.
- Stocchi F. Use of apomorphine in Parkinson's disease. Neurol Sci. 2008 Dec;29 Suppl 5:S383-6.
- Todorova A, Martinez-Martin P, Martin A, Rizos A, Reddy P, Chaudhuri RK. Daytime apomorphine infusion combined with transdermal Rotigotine patch therapy is tolerated at 2 years : A 24-h treatment option in Parkinson's disease. Basal Ganglia 3 (2013): 127-130.
- Manson AJ, Turner K, Lees AJ. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. Mov Disord. 2002 Nov;17(6):1235-41.
- Antonini A, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Odin P. Oral and infusion levodopa-based strategies for managing motor complications in patients with Parkinson's disease. CNS Drugs. 2010 Feb;24(2):119-29.
- Antonini A, Poewe W, Chaudhuri KR, Jech R, Pickut B, Pirtošek Z, Szasz J, Vallderiola F, Winkler C, Bergmann L, Yegin A, Onuk K, Barch D, Odin P; GLORIA study co-investigators. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry. Parkinsonism Relat Disord. 2017 Dec;45:13-20.
- 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; LCIG Horizon Study Group. 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. 2014 Feb;13(2):141-9.
- Fernandez HH, Vanaganas A, Odin P, Espay AJ, Hauser RA, Standaert DG, Chatamra K, Benesh J, Pritchett Y, Hass SL, Lenz RA. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease open-label study: interim results. Parkinsonism Relat Disord. 2013 Mar;19(3):339-45.
- Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, Volkman J, Dietrichs E, Martinez-Martin P, Krauss JK, Henriksen T, Katzenschlager R, Antonini A, Rascol O, Poewe W; National Steering Committees. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. Parkinsonism Relat Disord. 2015 Oct;21(10):1133-44.
- Palhagen SE, Sydow O, Johansson A, Nyholm D, Holmberg B, Widner H, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) treatment in routine care of patients with advanced Parkinson's disease: an openlabel prospective observational study of effectiveness, tolerability and healthcare costs. Parkinsonism Relat Disord. (2016) 29:17-23.
- Merola A, Espay AJ, Romagnolo A, Bernardini A, Rizzi L, Rosso M, et al. Advanced therapies in Parkinson's disease: long-term retrospective study. Parkinsonism Relat Disord. (2016) 29:104-8.

Egzemplarz bezpłatny

Publikacja została wydana dzięki wsparciu
firmy AbbVie Polska Sp. z o.o.

abbvie

AbbVie Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 21B, 02-676 Warszawa
tel.: 22 372 78 00, fax: 22 372 78 01
www.abbvie.pl

