

Zlepšení kvality života v pokročilé fázi Parkinsonovy nemoci intraduodenálními infuzemi levodopy

MUDr. Martin Nevrlý, Ph.D.¹, Renata Coufalová¹, MUDr. Eva Čecháková², prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.¹

¹Neurologická klinika, FN a LF UP, Olomouc

²Radiologická klinika, FN a LF UP, Olomouc

Pokročilé stadium idiopatické Parkinsonovy nemoci je charakterizováno především motorickými fluktuacemi. Tyto často nelze zvládnout ani za využití všech možností perorální farmakoterapie. Jednou z možností řešení jsou pak kontinuální intestinální infuze L-DOPA, které zajišťují stabilnější plazmatickou koncentraci L-DOPA. Intestinální gel obsahující L-DOPA je aplikován pomocí přenosné pumpy a sondou zavedené cestou perkutánní endoskopické gastrostomie přímo do terminální části duodena, kde je L-DOPA resorbována. Efekt této terapie a její přínos ke zlepšení motorických fluktuací, a tím také kvality života dokumentuje následující kazuistika 70letého muže trpícího Parkinsonovou nemocí v pokročilém stupni.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, L-DOPA, intestinální infuze L-DOPA.

Improving quality of life in advanced stage Parkinson's disease with intraduodenal levodopa infusions

Advanced stage of idiopathic Parkinson's disease is characterized particularly by motor fluctuations. These often cannot be controlled even when all the options of oral pharmacotherapy are utilized. One of the management options is then to use continuous intestinal L-DOPA infusions providing a more stable plasma concentration of L-DOPA. L-DOPA intestinal gel is administered by means of a portable pump and a tube that is inserted via percutaneous endoscopic gastrostomy directly into the terminal part of the duodenum where L-DOPA is resorbed. The effect of this treatment and its benefit in terms of improving motor fluctuations and thus the quality of life is documented by the present case report of a 70-year-old man with advanced stage Parkinson's disease.

Key words: Parkinson's disease, L-DOPA, intestinal L-DOPA infusion.

Úvod

Idiopatická Parkinsonova nemoc (PN) je druhým nejčastějším neurodegenerativním onemocněním a odhaduje se, že v České republice touto nemocí trpí cca 25 tisíc lidí. Projevy PN jsou jednak motorické (především bradykineze, rigidita, klidový tremor, posturální poruchy), ale také non-motorické (deprese, kognitivní poruchy, vegetativní dysfunkce a další). Některé z těchto symptomů jsou do značné míry ovlivnitelné terapeuticky. I v dnešní době, tedy téměř 50 let po jejím objevu, je jako „zlatý standard“ v terapii především motorických příznaků PN považována levodopa (L-DOPA) (Cotzias, Papavasiliou et Gellene, 1968). Po 5 letech průběhu onemocnění s terapií L-DOPA dochází ale asi u 50 % pacientů k motorickým fluktuacím (on-off stavům) a po 10letém průběhu dokonce až u 84 % pacientů (Rinne, 1983). V pokročilých stádiích onemocnění, kdy dochází k pozdním hybným komplikacím, již však často perorální podávání L-DOPA ani v kombinaci s další farmakoterapií je insuficientní (Hauser, 2009).

Potom je nutno u těchto pacientů celou terapii přehodnotit a zvážit možnosti a indikace kontinuální dopaminergní stimulace. Již v 70. letech 20.

století byly zvažovány neurology možnosti kontinuálního podávání L-DOPA, nejprve intravenózně (Shoulson, 1975). V roce 1986 pak byla publikována kazuistika 3 pacientů s nekontrolovatelnými on-off stavy, jimž byla s dobrým efektem cestou nazuoduodenální sondy podávána L-DOPA (Kurlan et al., 1986). Nyní je k dispozici intestinální gel s metylesterem L-DOPA (Duodopa®), který je pacientům podáván formou 16–24hodinové infuze pumpou do oblasti duodenojejunálního přechodu cestou perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG) (Kianička, Žák et Bareš, 2012). Studie s tímto přípravkem ukazují, že touto terapií lze dosáhnout stabilnější plazmatické koncentrace L-DOPA než při perorálním podávání L-DOPA (Stocchi et al., 2005).

Potencionálními kandidáty pro terapii intraduodenálními infuzemi L-DOPA jsou pacienti s diagnózou PN s motorickými fluktuacemi, „wearing off“ stavy či dyskinezami, které svojí tíží či časovým trváním výrazně omezují pacienta v jeho běžných denních aktivitách. Přitom musí být zachována jednoznačná klinická odpověď na perorální podání L-DOPA. Dále není možno dosáhnout dostatečné korekce motorických fluktuací při vyčerpaných možnostech perorál-

ní terapie. Je možné tuto terapii nabídnout i pacientům s kognitivním deficitem, depresemi či psychotickými komplikacemi nemoci, pokud nejsou v takovém rozsahu, aby hrozilo nebezpečí sebepoškození pacienta se zavedeným PEG. Rovněž není omezení věkem pacienta. Naopak nevhodnými kandidáty jsou pacienti, u kterých není možno provést PEG a také pacienti s nedostatečným sociálním zázemím. Všeobecně lze říci, že indikační kritéria jsou širší, než pro hlubokou mozkovou stimulaci (Antonini et Tolosa, 2009). Na druhou stranu následná péče o PEG a obsluha pumpy pro podávání Duodopy® vyžadují větší spolupráci pacienta a jeho pečovatele.

Vedlejší účinky léčby Duodopa® jsou obdobné jako u perorálního podávání L-DOPA, jen výskyt dyskinez je mírnější a méně frekventní. Nejčastější potíže jsou pak komplikace spojené přímo s PEG. Jednak všeobecné komplikace stomie – granulomatózní zánět. Dále pak především možnost dislokace vnitřní tuby zavedené do duodenojejunálního přechodu. Pak také samozřejmě možné technické problémy s pumpou či mechanické závady na spojovacím materiálu pumpy-PEG (Fernandez et Odin, 2011).

Obrázek 1. Deník pacienta před nastavením léčby Duodopa

datum:	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
mimovolné pohyby					X	X													
dobrá hybnost				X			X		X	+		+	X			S	S	S	
řes, ztuhlost, zpomalení	X	X						X	-		-				X	X			

Obrázek 2. Deník pacienta měsíc po nastavení léčby Duodopa

datum:	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
mimovolné pohyby												X							
dobrá hybnost	S		X	X	X	X	X		X	X			X	X	X	X	X	X	S
řes, ztuhlost, zpomalení		X						X											

Kazuistika

Na našem pracovišti máme možnost pomoci intraduodenálních infuzí L-DOPA léčit a hodnotit efekt u několika pacientů s PN. Průběh této léčby a její efekt bychom pak dokumentovali kazuistikou muže, který ve svých 59 letech věku poprvé začal pozorovat určité zpomalení pohybů a pomalé zhoršení chůze, zkrácení kroku a mírnou tendenci k anteflekčnímu držení těla. O dva roky později mu pak byla na neurologické ambulanci stanovena diagnóza PN a nasazena L-DOPA 4 × 125 mg s poměrně dobrým efektem. V 64 letech, tedy asi po 3 letech monoterapie L-DOPA, se poprvé začaly projevovat symptomy „wearing off“ (Bareš et al., 2012), pro které mu byl ambulantním neurologem do kombinace přidán dopaminergní agonista – ropinirol. V 67 letech pacient utrpěl po pádu kompresivní frakturu obratlového těla prvního bederního obratle. Tehdy se během pobytu v nemocnici rozvinuly vizuální halucinace a také se postupně projevvalo horšení kognitivních funkcí.

V 69 letech pacient poprvé přichází ke konzultaci na naši kliniku, kdy jej nejvíce trápí motorické výkyvy, popisuje projevy „wearing off“ a také mimovolní pohyby na vrcholu dávky L-DOPA, výrazné noční stavy ztuhlosti. Také v off stavu jsou potíže s posturální instabilitou a často dochází k pádům. Tyto motorické potíže byly i při aktuální terapii ropinirolem ve čtyřech denních dávkách po 5 mg a při užívání L-DOPA spolu s entakaponem v 7 denních dávkách každé 2,5 hodiny v bdělé části dne. Celková denní dávka L-DOPA pak byla 1 050 mg. Halucinace již v tu dobu neměl a psychologické vyšetření odhalilo jen lehký kognitivní deficit. Nicméně motorické potíže pacienta značně limitovaly v jeho běžných denních aktivitách, byl odkázán na péči manželky, vzhledem k pouze krátkému trvání „on“ stavu ven vycházel pouze v doprovodu druhé osoby. Toto jej omezovalo v jeho všedních zájmech a koníčcích, dříve trávil většinu volného času v přírodě a byl vášnivým rybářem, čehož se musel vzdát. Upoutání do domácího

prostředí a odkázání na asistenci manželky velmi špatně snášel také psychicky.

Při vyšetření na naší klinice si pacient vedl deník, kde byly zaznamenány motorické fluktuace (obrázek 1). Vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) mozku prokázalo lehký stupeň atrofie bílé hmoty mozkové a vícečetné postischemické změny periventrikulárně oboustranně i v oblasti bazálních ganglií. Pacient byl v tu dobu zatížen i dalšími interními onemocněními, a sice arteriální hypertenzí s nutností podávání dvojkombinace antihypertenziv, dále diabetem kompenzovaným perorálními antidiabetiky a měl také anamnézu prodělané ischemické cévní mozkové příhody v povodí arteria cerebri media s kompletní regresí neurologického deficitu. Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem byla u pacienta hodnocena možnost terapie pokročilého stadia PN pomocí hluboké mozkové stimulace jako značně riziková a pacientovi byla nabídnuta léčba kontinuálními intestinálními infuzemi L-DOPA.

Po plném poučení pacienta i jeho manželky o možnostech této léčby a zajištění péče o pumpu a stomii, kdy pacient i jeho manželka s touto terapií souhlasili, bylo přistoupeno k převedení pacienta z perorální farmakoterapie k léčbě intestinálními infuzemi L-DOPA. Nejprve byla pacientovi zavedena nazoduodenální sonda, jejíž správná poloha byla ověřena pomocí rtg břicha. Touto sondou pak byla prvních 7 dnů podávána Duodopa®. Vzhledem k tomu, že nebyly pozorovány žádné vedlejší účinky a léčba byla tolerována velmi dobře a již v prvních dnech bylo hodnoceno i výrazné zmírnění motorických fluktuací (obrázek 2), tak následně byl pacientovi zaveden PEG se zavedením i další tzv. vnitřní sondy ústící až do oblasti duodenojejunálního přechodu. Poloha sondy byla následně opět ověřena pomocí rtg (obrázek 3).

Byla nastavena monoterapie L-DOPA ve formě intestinálního gelu (Duodopa®), když kontinuální dávka byla nastavena na 5,3 ml/hodinu po dobu 16 hodin během bdělé části dne, s nutností podání ranní bolusové dávky 6,5 ml

a v případě „off“ stavu během dne pak podávána mimořádná dávka 3,5 ml. Nutnost podání této mimořádné dávky však během dne nebyla více jak dvakrát. Celková denní dávka Duodopa® tedy byla 98,3 ml, což odpovídá 1 966 mg L-DOPA. Došlo následně k výraznému zmírnění motorických fluktuací během dne, mimovolní pohyby prakticky vymizely a kromě ranního „off“ stavu se zhoršení hybnosti objevilo jen maximálně 2 × během dne v krátkém trvání asi 30–45 minut s dobrým efektem na podání mimořádné dávky L-DOPA pomocí pumpy.

Týden po zavedení PEG a nastavení terapie již v domácím prostředí však došlo k celkovému zhoršení hybnosti. Při vyšetření rtg břicha byla zjištěna dislokace vnitřní sondy, kdy celá sonda byla stočená ve fundu žaludku (obrázek 4). Pacient tedy absolvoval další endoskopii s výměnou vnitřní sondy a jejím znovuzavedením do oblasti distálního duodena. V dalším průběhu již nedošlo k žádným dalším komplikacím stran PEG, umístění duodenální sondy a nebyly žádné technické komplikace s pumpou.

Během prvního měsíce léčby došlo ke zhoršení noční ztuhlosti limitující spánek či přesun na toaletu. Byla proto přidána večerní dávka L-DOPA v tabletě s prodlouženým uvolňováním a navý-

Obrázek 3. Rtg snímek horní části břicha s duodenální sondou zavedenou cestou PEG do oblasti duodeno-jejunálního přechodu**Obrázek 4.** Rtg snímek horní části břicha s duodenální sondou stočenou v oblasti fundu žaludku

šena kontinuální dávka Duodopa® na 5,4 ml/hod. Následně pacient referuje jisté zlepšení stavu hybnosti v průběhu noci, následně i kvalitnější spánek. Přes den pak již v dalším průběhu nepopisoval žádné motorické fluktuace, pouze lehký „off“ stav krátce po obědě, a to pouze některé dny, které řešil aplikací mimořádné dávky. Jinak přes den možnost mimořádné dávky nevyužíval.

Při následných pravidelných kontrolách na ambulanci naší kliniky již byl pacient spokojený s aktuálním stavem, vždy referoval, jak se mohl navrátit zpět ke svým zájmům a vycházkám do přírody a především jej značně těšilo, že může zase trávit celé dny na rybách. Což se mu i po 9 měsících od zavedení léčby intraduodenálními infuzemi L-DOPA stalo osudným, když při odstraňování zamotaného vlasce uklouzl a spadl do tůně, kde se ve věku nedožitých 71 let utopil. Tato informace nás nejprve značně zarmoutila, nicméně když nám byla osobně tuto zprávu sdělit manželka pacienta, která jej při každé kontrole doprovázela a pomáhala mu s péčí o pumpu, tak nás sama ujistila, že její muž si nepřál zemřít v posteli odsouzený na pomoc druhých. Při poděkování za naši péči nás tedy ujistila, že mu kontinuální podávání L-DOPA zlepšilo nejen kvalitu života v posledních měsících jeho života, ale paradoxně také kvalitu smrti.

Diskuze

Kontinuální intestinální infuze L-DOPA jsou v dnešní době jednou z možných efektivních variant léčby motorických fluktuací u pacientů v pokročilé fázi PN (Fernandez et al., 2013; Olanow et al., 2014). Je to jistě alternativa k léčbě hlubokou mozkovou stimulací či kontinuálním subkutánnímu podávání apomorfínu, přičemž především při srovnání s hlubokou mozkovou stimulací má tato

léčba méně kontraindikací. Na druhou stranu vyžaduje dobré zázemí pacienta, protože je nutno zajistit asistenci při manipulaci s pumpou a ošetřováním PEG. Při splnění těchto podmínek pak lze i s malou limitací nutnosti nosit u sebe neustále speciální pumpu dosáhnout výrazného zlepšení motorických fluktuací, a tím výrazně zlepšit kvalitu života pacientů s touto nevyléčitelnou nemocí.

Toto dokumentuje i naše kazuistické sdělení. Nejčastější komplikací léčby intestinálními infuzemi L-DOPA je dislokace duodenální sondy, kterou jsme řešili i u našeho pacienta, nicméně je to komplikace dobře řešitelná endoskopicky s asistencí erudovaného gastroenterologa. Při dobré ošetrovatelské péči je pak minimalizováno i riziko vzniku další nejčastější komplikace této léčby, a sice lokální zánehtlivé projevy v místě PEG. Zkušenosti z našeho pracoviště rovněž jsou takové, že technické komplikace pumpy nejsou časté, pokud k nim dochází, tak nejčastěji v důsledku nesprávné manipulace s pumpou, čemuž je nutno předcházet opakovanou erudicí pacienta a jeho pečovatele. Další nežádoucí účinky jsou vlastně naprosto stejné, jako pozdní vedlejší účinky perorální terapie L-DOPA. Pouze svojí frekvencí výskytu a tíží jsou v popředí před motorickými fluktuacemi spíše nežádoucí účinky psychiatrické, jako dystymie, deprese a další (Olanow et al., 2014).

Literatura

1. Antonini A, Tolosa E. Apomorphine and levodopa infusion therapies for advanced Parkinson's disease: selection criteria and patient management. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 859–867.
2. Bareš M, Rektorová I, Jech R, Farníková K, Roth J, Růžička E, Kaňovský P, Rektor I, Pavlík T, Uhlířová L, Vydělák J. Does WOQ-9 help to recognize symptoms of non-motor wearing-off in Parkinson's disease? *J Neural Transm* 2012; 119(3): 373–380.
3. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Experimental treatment of parkinsonism with L-Dopa. *Neurology* 1968; 18(3): 276–267.

4. Fernandez HH, Odin P. Levodopa-carbidopa intestinal gel for treatment of advanced Parkinson's disease. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 907–919.

5. Fernandez HH, Vanagunas 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; 19(3): 339–345.

6. Hauser RA. Levodopa: past, present, and future. *Eur Neurol* 2009; 62: 1–8.

7. Kianička B, Žák J, Bareš M. Využití perkutánní endoskopické gastrostomie – přehled indikací, popis techniky a současné trendy v neurologii. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(2): 165–169.

8. Kurlan R, Rubin AJ, Miller C, Rivera-Calimlim L, Clarke A, Shoulson I. Duodenal delivery of levodopa for on-off fluctuations in parkinsonism: preliminary observations. *Ann Neurol* 1986; 20: 262–265.

9. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, Vanagunas A, Othman AA, Widnell KL, Robieson WZ, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh J, Lenz RA, Antonini A; LCIG Horizon Study Group. Continuous intrajeunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014; 13(2): 141–149.

10. Rinne UK. Problems associated with long-term levodopa treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1983; 95(Suppl.): 19–26.

11. Shoulson, Glaubiger GA, Chase TN. On-off response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. *Neurology* 1975; 25: 1144–1148.

12. Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, Olanow CW. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study. *Arch Neurol* 2005; 62: 905–910.

Článek je převzatý z
Neurol. praxi 2014; 15(5): in print

MUDr. Martin Nevrlý, Ph.D.

Neurologická klinika

FN a LF UP Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

martin.nevrlý@fnol.cz