

Současné trendy v léčbě Parkinsonovy nemoci

prof. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.

I. neurologická klinika LF MU, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno
Centrum pro abnormní pohyby a parkinsonismus, Brno

Přehledový článek popisuje léčbu časných a pozdních stadií Parkinsonovy nemoci včetně nefarmakologických postupů.

Z nových postupů je zdůrazněna možnost transdermálního, intrajeunálního, subkutánního podávání antiparkinsonik a diskutována neurochirurgická léčba – hluboká mozková stimulace.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, levodopa, duodopa, hluboká mozková stimulace, agonisté dopaminu, rasagilin.

New trends in treatment of Parkinson's disease

Among the new procedures, the possibility of transdermal, intrajeunal and subcutaneous administration of antiparkinsonian drugs is emphasized and neurosurgical treatment – deep brain stimulation – is discussed.

Key words: Parkinson's disease, levodopa, duodopa, deep brain stimulation, dopamine agonists, rasagiline.

Psychiatr. prax; 2010; 11 (2–3): 70–73

Úvod

Na počátku dvacátého století byla k dispozici v léčbě Parkinsonovy nemoci (PN) pouze anticholinergika, jak pro časná i pro pokročilá stadia PN. Po objevu L-DOPA v 60. letech 20. století se spektrum léčby rozšířilo, nicméně stále zůstávalo omezené a rozhodnutí o léčebných algoritmech bylo poměrně snadné, bez ohledu na stadium onemocnění. Dnes, na prahu 21. století, je k dispozici poměrně široké spektrum léčebných skupin s různým mechanismem účinku, různým způsobem podávání, lišící se v potlačení jednotlivých příznaků PN a bezpečnostním profilem. Rozvoj intervenčních postupů dále rozšiřuje možnosti léčby PN za hranice farmakologické léčby. Kromě tradičních příznaků motorických (třes, hypokinéza a rigidita) se u pacientů s PN objevují po několika letech léčby další příznaky, které postupně mění její původní klinický obraz (1). Příznaky se objevují v několika doménách, především motorické, psychické, senzitivní a vegetativní. Lékaři věnující se léčbě pacientů s PN jsou tudíž exponováni velkému množství nových informací o způsobu léčby PN a stává se pro ně nelehkým úkolem zvolit ten nejsprávnější způsob léčby pro daného pacienta. Probíhající diskuze o vytvoření standardů léčby jsou toho dostatečným důkazem a současně i potřebou vzhledem k narůstajícím nákladům na zdravotní péči. Rovněž přístup pacienta k onemocnění, respektování jeho vlastních potřeb, zohlednění pracovní činnosti, sociálních aspektů a očekávání jsou důležitou součástí rozhodovacího procesu.

V léčbě **motorických** příznaků PN jsou dnes k dispozici:

Farmaka:

- anticholinergika (benztropin, biperiden aj.)
- L-DOPA (standardní, s prodlouženým uvolňováním, duodopa-gelová forma L-DOPA podávaná kontinuálně intrajeunálně pomocí pumpy)
- agonisté dopaminu (ropinirol – recentně i v jednodenní formě s prodlouženým uvolňováním, pramipexol, rotigotin – nový transdermálně aplikovaný preparát, pergolid, apomorfin aj.)
- inhibitory monoaminoxidázy B (MAO-B; selegilin, rasagilin)
- antagonisté NMDA receptorů (amantadin)
- inhibitory katechol-o-metyltransferázy (COMT – entakapon, tolkapon)

Z nefarmakologických postupů:

- hluboká mozková stimulace (deep brain stimulation – DBS)
- rehabilitace

Léčba úvodních stadií Parkinsonovy nemoci

Základní klinické příznaky PN dominují časnému stadiu jsou klidový třes, rigidita, akineze a postižení posturálních reflexů. Tyto příznaky dávají celkově obraz **parkinsonského syndromu**, přičemž Parkinsonova nemoc tvoří asi 80 % případů parkinsonizmu. Pro běžnou klinickou praxi tedy platí, že 4 z 5 pacientů s parkinsonským syndromem, které máme možnost vyšetřit, trpí Parkinsonovou nemocí jako klinicko-patologickou jednotkou; ne parkinsonským syndromem v rámci např. vaskulárního postižení, vlivu stáří apod.

Současný přístup k hodnocení účinnosti léčby Parkinsonovy nemoci

Současný přístup k léčbě časných stadií PN vychází z pravidel a doporučení Movement Disorders Society (MDS), což je mezinárodní profesionální organizace zastřešující klinické lékaře, výzkumníky a další zdravotnické odborníky působící na poli PN a dalších onemocnění s poruchami hybnosti. Přístup je veden medicínou založenou na důkazech a hodnotí účinnost, bezpečnost, možnou neuroprotektu jednotlivých lékových skupin a intervenčních postupů (2).

Účinnost na progresi PN

Bohužel PN je **neurodegenerativní progresivní** onemocnění, které postupně stále více funkčně omezuje postiženého pacienta. Velký terapeutický úkol je tedy logicky podávat preparát nebo zvolit takový postup, který zpomalí či zcela eliminuje progresi PN. Studie byly prováděny především s dopaminergními preparáty (agonisty dopaminu, L-DOPA), inhibitory monoaminoxidázy B (MAO-B), dále koenzymem Q-10, anti-glutamatergním preparátem riluzolem a dalšími. Bohužel, v současnosti neexistuje přesvědčivý průkaz svědčící o neuroprotektu či ovlivnění průběhu onemocnění současnými dostupnými terapeutickými postupy (2). Je pravdou, že recentně publikovaná práce s rasagilinem přinesla nové poznatky ohledně možného pozitivního ovlivnění průběhu onemocnění, ovšem vyvolala i řadu diskuzí týkajících se dávkování preparátu (3).

Symptomatická léčba časně PN

V současnosti je pro pacienty s PN k dispozici řada dopaminergních a nedopaminergních

léků, které jsou používány na základě empirických zkušeností k potlačení příznaků PN. Pro některé z těchto preparátů existují i dostatečné důkazy z oblasti EBM (L-DOPA, agonisté dopaminu – dihydroergokryptin, pergolid, piribedil, pramipexol, ropinirol a rotigotin), MAO-B inhibitory – selegilin a rasagilin) (4, 5). Je nutno říci, že skupiny léků, jako jsou anticholinergika a antagonisté NMDA receptorů, které jsou používány po dlouhou dobu s dobrým klinickým symptomatickým účinkem, nebyly právě pro dlouhodobou dobrou klinickou zkušenost podrobeny výzkumu podle pravidel EBM. Nově se diskutuje i možnost chirurgických intervencí v indikaci časně PN, zatím ovšem chybí dokazující srovnávací studie (tabulka 1).

Prevence motorických komplikací

Dominujícími pozdními hybnými komplikacemi PN jsou dyskineze – mimovolní pohyby a fluktuace stavu hybnosti – např. wearing-off fenomén. Jsou časté, obtížně ovlivnitelné a pacienta více či méně omezující. V posledních letech prosazovaný koncept kontinuální dopaminergní stimulace (6) se snaží vysvětlit rozvoj motorických komplikací u pacientů s PN léčených L-DOPA. Dle tohoto konceptu podávání dopaminergních agens, které zajišťují kontinuální stimulaci striatálních dopaminergních receptorů, pomůže oddálit či zabránit rozvoji L-DOPA asociovaných motorických komplikací. Byly provedeny studie dle zásad EBM, které si klady za cíl oddálení motorických komplikací zahájením terapie příslušnou skupinou antiparkinsonských léků. Z publikovaných studií vyplývá, že agonisté dopaminu jsou doposud jedinou lékovou skupinou splňující uvedená kritéria (ropinirol, pramipexol, kabergolin) (7–9). Studie s L-DOPA, ať již se standardním či prodlouženým uvolňováním, nepřinesly pozitivní výsledky, nedostatečná data jsou u dalších antiparkinsonik (tabulka 2).

Léčba pozdních stadií Parkinsonovy nemoci

Po několika letech stabilizace klinického stavu se při léčbě L-DOPA objevují fluktuace (kolísání) stavu hybnosti, především **motorické – hybné**; účinek jednotlivých dávek L-DOPA se progresivně snižuje, přidávají se **dyskineze**; abnormní, mimovolní pohyby. Kromě komplikací motorických se mohou objevit i komplikace **nemotorické**, jejichž symptomatologie může výrazným způsobem modifikovat léčebný plán pozdních komplikací Parkinsonovy nemoci. Z nemotorických pozdních komplikací bych zdůraznil demenci, která zásadně zhoršuje kvalitu a délku života postižených pacientů. U pa-

cientů-parkinsoniků s demencí dnes můžeme indikovat inhibitory cholinesterázy (rivastigmin). Dalším limitujícím, ale v tomto případě léčitelným příznakem je deprese, která je ovlivnitelná tricycklickými antidepresivy nebo SSRI (10).

V léčbě pozdních hybných komplikací, které dominují obrazu Parkinsonovy nemoci v těchto stadiích, zůstává **L-DOPA zlatým standardem**, užívají se i další skupiny antiparkinsonských léků (agonisté dopaminu, inhibitory katechol-O-metyltransferázy, amantadinové infuze) a léčebně-rehabilitační postupy. Pro určitou část pacientů s pozdními hybnými komplikacemi onemocnění se nabízí možnost chirurgické intervence – dnes zejména chronická mozková stimulace subthalamického jádra (deep brain stimulation, DBS).

Pozdní hybné komplikace můžeme rozdělit na **předvídatelné** (objevující se pravidelně v určité denní dobu), které jsou lépe ovlivnitelné úpravou terapie, a **nepředvídatelné**, jejichž závislost na podávané terapii není zřejmá.

Tabulka 1. Symptomatická léčba motorických příznaků časně Parkinsonovy nemoci v monoterapii (upraveno podle (9))

	Účinná	Pravděpodobně účinná	Nedostatečné důkazy
Medikace	standardní L-DOPA	bromokriptin	apomorfin
	CR L-DOPA	lisurid	kabergolin
	pramipexol	anticholinergika	entakapon
	ropinirol	amantadin	tolkapon
	rotigotin		
	pergolid		
	dihydroergokryptin		
	piribedil		
	selegilin		
	rasagilin		
Chirurgie			všechny postupy
Rehabilitace			všechny postupy

Tabulka 2. Preventivní opatření motorických komplikací u L-DOPA-naivních pacientů (upraveno podle (9))

	Účinná	Pravděpodobně účinná	Neúčinná	Nedostatečné důkazy
Medikace	pramipexol	bromokriptin	standardní L-DOPA	apomorfin
	ropinirol	pergolid	CR L-DOPA	dihydroergokryptin
	kabergolin			lisurid
				piribedil
				selegilin
				rasagilin
				entakapon
				tolkapon
				anticholinergika
				amantadin
Chirurgie				všechny postupy
Rehabilitace				všechny postupy

Hlavním představitelem předvídatelných pozdních hybných komplikací je wearing-off fenomén, jenž můžeme ovlivnit několika přístupy:

1. zvýšení trvání účinku L-DOPA:

- zvýšení počtu jednotlivých dávek L-DOPA nebo zkrácením intervalu jejich podání
- použití inhibitoru katechol-O-metyltransferázy (COMT) – entakapon (Comtan) a tolkapon (Tasmar) nebo kombinovaná tableta obsahující L-DOPA + DDC inhibitor + COMT inhibitor (Stalevo)
- použití inhibitoru monoaminooxidázy B (MAO-B) – selegilin (Niar, Jumex) a rasagilin (Azilect)
- podání preparátů L-DOPA s controlled release (CR) uvolňováním (prodlouženým účinkem)
- Madopar HBS, Sinemet CR. Tento přístup je výhodný pro ranní akineze.

2. přidání/zvýšení agonisty dopaminu

Pramipexol – Mirapexin, ropinirol – Requip – v současnosti možno podávat v jednodenní formě Requip-Modutab, dále náplasti rotigotinu-Neupro.

Nepředvídatelné pozdní hybné komplikace jsou komplexnější a obtížně ovlivnitelné: můžeme použít disperzní L-DOPA preparát, změnit dávkování L-DOPA s prodlouženým účinkem, změnit agonistu dopaminu, nasadit COMT inhibitor či podat infuzoterapii amantadinsulfátem (PK Merz). U některých pacientů lze vyzkoušet intermitentní podávání injekcí nebo kontinuální infuze apomorfínu pumpou. Chronické podávání apomorfínu se zavádí u pacientů při výrazném funkčním omezení pacienta a při vyčerpání jiných možností medikamentózní terapie. Je to ultimum refugium therapiae u pacientů, kteří nejsou indikováni k DBS (viz kandidáti DBS níže). Výhodou apomorfínu je, že jej lze indikovat i u pacientů s poruchou vstřebávání perorálních dopaminergních přípravků (11).

U některých pacientů je účinné nasazení atypického neuroleptika (klozapin – Leponex, quetiapin – Seroquel). Stále více se v této souvislosti prosazuje **hluboká mozková stimulace**. Nově se jeví slibným **intraejunální podávání metylester L-DOPA** ve formě gelu (Duodopa). Tento postup vyžaduje zavedení PEG (perkutánní gastrostomie). Přednosti intraejunálního podávání L-DOPA jsou: nastavení vyrovnanější plazmatické hladiny L-DOPA, absence průchodu gastrointestinálním traktem, což u pacientů s pokročilou formou PN s poruchami vstřebávání je nespornou výhodou. Nevýhodou je vysoká cena a invazivní postup s možností infekce.

Další pozdní hybnou komplikací jsou **dyskinéze**, abnormní nedobrovolné pohyby. V léčbě dyskinézi lze snížit jednotlivé dávky L-DOPA a zkrátit interval mezi jednotlivými dávkami. Dalším osvědčeným postupem se jeví převedení pacienta na kombinovanou tabletu obsahující L-DOPA i COMT inhibitor – Stalevo při redukci celkové dávky L-DOPA. S výhodou lze přidat agonisty dopaminu, pokud je pacient doposud neužíval, při současné redukci celkové dávky L-DOPA. Je možné i podání rozpustné L-DOPA nebo metylester L-DOPA ve formě gelu (Duodopa). Antidyskinetický efekt má amantadin sulfát (PK Merz) v infuzní i tabletové formě a injekční nebo infuzní léčba apomorfínem. Ranní off-dystonie reaguje dobře na podání CR L-DOPA nebo agonisty dopaminu s delším poločasem na noc (pramipexol, ropinirol, ev. pergolid). U části pacientů je indikována **hluboká mozková stimulace** (12).

Neurochirurgická léčba pozdních komplikací Parkinsonovy nemoci

U části pacientů s pozdními komplikacemi Parkinsonovy nemoci je indikována neurochirurgická léčba – funkční stereotaktická operace. Užívá se u pacientů, u nichž došlo k vyčerpání dosavadní medikamentózní léčby po předchozí konzultaci neurologů zabývajících se léčbou PN ve specializovaném centru, neurochirurgů a radiologů. Nejčastěji užívané postupy funkční stereotaktické operace:

- chronická mozková stimulace
- radiofrekvenční termoleze
- stereotaktická radiochirurgie pomocí gama nože

Progresivní se v současné době jeví chronické mozkové stimulace (deep brain stimulation, DBS) jako metoda volby v léčbě pozdních komplikací PN. Cílem stereotaktické operace mohou být:

- talamus (ventrální intermediální a ventroposterolaterální jádra talamu)
- pallidum (vnitřní část)
- **subtalamičké jádro** (v současné době preferovaný cíl) (13)

Po přechodném útlumu stereotaktických operací v 70. letech, daným zavedením L-DOPA do léčby pacientů s Parkinsonovou nemocí, dochází opět k nárůstu počtu zákroků, aby se ovlivnily především motorické projevy nemoci. Příčiny je možno hledat jak v nežádoucích účincích léčby L-DOPA, tak v pokroku operačních technik, zobrazovacích možností, intraoperační identifikace cíle neurofyziologickými technikami a revizi patofyziologických modelů, odrážejících roli jednotlivých struktur v řízení pohybu. Nutnou podmínkou bylo zavedení bezpečných stimulačních technik a adekvátní výběr cíle. Z hlediska účinků představuje nucleus subthalamicus univerzální cíl, jehož stimulace ovlivňuje jak motorické projevy Parkinsonovy nemoci, tak umožňuje redukci terapie L-DOPA. K dosažení nejlepšího možného účinku je nutná co nejpřesnější identifikace cíle pomocí přímé vizualizace a stereotaktických atlasů spolu s obrazovou dokumentací, zachycující korelaci plánované a reálné trajektorie elektrody. Dalším nezbytným předpokladem je peroperační zobrazovací a elektrofyziologická aktualizace obrazu; významná je role elektrické stimulace nucleus subthalamicus (14).

Indikace DBS

- Parkinsonova nemoc s pozdními motorickými komplikacemi rezistentními na dostup-

nou medikací (s výjimkou komplikací, které neodpovídají na dopaminergní terapii)

- dobrá odpověď na L-DOPA
- nepřítomnost afektivní a/nebo kognitivní poruchy
- věk do 70 let
- normální nález na MR mozku

Vylučující kritéria:

- neodpověď na terapii L-DOPA
- syndromy Parkinson plus (multisystémová atrofie, progresivní supranukleární paralýza, postsynaptická dopaminergní léze
- závažné poruchy kognitivních funkcí, demence
- deprese
- dominantní pozdní hybné komplikace PN, které nereagují na dopaminergní léčbu (poruchy chůze, řeči)
- přítomnost závažného somatického onemocnění
- zdravotní stav vylučující provedení operace v celkové anestezii

Rehabilitace

Pacient s Parkinsonovou nemocí má přirozenou tendenci ke snížené fyzické aktivitě, která dále prohlubuje aktuální motorický deficit. Pravidelné cvičení, protahování svalů, procházky, nácvik chůze (u pacientů dominuje flekční držení těla), správná kadence a délka kroků, prevence pádů, které mohou mít i fatální následky, jsou samozřejmě součástí celého komplexního léčebného přístupu k pacientovi s Parkinsonovou nemocí. Vhodné je i cvičení ve skupině podobně postižených pacientů, je možno i lázeňského léčení.

Bezpečnost léčby

Důležitý aspekt jakékoliv léčby je bezpečnost podávaného preparátu. Kromě dostatečně známých **periferních vedlejších účinků** dopaminergní léčby (gastrointestinální, kardiovaskulární) se při užívání agonistů dopaminu objevují otoky dolních končetin, což může být limitující faktor jejich podávání. V postmarketingových studiích se objevily zmínky o fibrózách vnitřních orgánů (srdce, pleura, retroperitoneum) při užívání ergotaminových agonistů dopaminu (bromokriptin, pergolid, lisurid, kabergolin). Jejich prevalence není ovšem přesně známa. Nověji další typ fibrotického poškození srdečních chlopní byl referován při užívání pergolidu, bromokriptinu a kabergolinu, což vedlo ke stažení nejvíce užívaného pergolidu z trhu, resp. významnému omezení jeho podávání (15).

Z centrálnych vedľajších účinků se nejčastěji a nezávažněji objevují psychiatrické příznaky. Mohou se objevit při jakémkoliv doposud účinně nastavené léčbě. Z těchto příznaků zdůrazním psychózy, halucinace (dominující jsou zrakové) či paranoidní jednání.

Od roku 2000 se objevují zprávy o poruchách kontroly impulzů (v impulsive control disorders) u pacientů s PN, u nichž se nově objevilo patologické hráčství (PH), které ustoupilo po snížení dávky dopaminergní medikace. Dostupná retrospektivní či průřezová epidemiologická šetření poukazují na vyšší prevalenci PH (ale i dalších poruch chování – patologického nakupování, přejídání se, hypersexuality či patologického zabývání se mechanickými činnostmi, tzv. punding) u pacientů s PN oproti běžné populaci (16, 17). Dopaminergní dysregulační syndrom (DDS) je další poruchou objevující se u pacientů s PN a vede k neustále zvyšující se potřebě a spotřebě dopaminergních léků. Poruchy kontroly impulzů jsou dávány do souvislosti s léčbou agonisty dopaminu, za rizikové faktory považujeme počátek onemocnění v nižším věku, osobní či rodinnou anamnézu abúzu alkoholu nebo tendenci k impulzivnímu jednání. V současné době nejsou k dispozici obecně platná doporučení pro prevenci či léčebná opatření v oblasti poruchy kontroly impulzů u pacientů s PN; považuje se za vhodné o riziku jejich vzniku pacienty informovat a na příznaky se jich pravidelně dotazovat, aby případný problém byl včas odhalen. Příznivý efekt může mít v některých případech snížení dávky, popřípadě i záměna agonisty dopaminu nebo jeho vysazení. Především PH, ale i hypersexualitu u pacientů s PN je nutné brát v úvahu jako problémy, které časem jistě budou nabývat na významu, a to nejen z hlediska medicínského, ale i etického a právního (18, 19).

Případy nadměrné denní spavosti a atak náhlého usnutí se začaly objevovat od roku 1999 jako vedlejší nežádoucí účinek při užívání ropinirolu nebo pramipexolu pacienty s PN (20).

Postupně se objevily zprávy prakticky o všech agonistech dopaminu, ale i L-DOPA či COMT inhibitory (21). Z praktického hlediska je nutné pacienty informovat o možnosti nekontrolovatelného spánku a vyhnout se řízení motorových vozidel (22).

Závěr

Cílem tohoto článku bylo podat stručný přehled současných trendů v léčbě a celkovému vnímání Parkinsonovy nemoci. Ačkoliv se jedná o chronické progresivní onemocnění, můžeme v případě správně zvoleného terapeutického postupu zlepšit kvalitu života postižených pacientů minimálně po dobu několika let. Zdůrazňuji nutnost časné diagnostiky a racionální léčby směřované do rukou specialistů.

*Podpořeno Výzkumným záměrem
Ministerstva školství MŠM0021622404.*

Literatura

1. Rektorová I, Baláž M, Svátová J, et al. Effects of ropinirole on nonmotor symptoms of Parkinson disease: a prospective multicenter study. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31(5): 261–266.
2. Rascol O, Katzenschlager R. The treatment of Early Parkinson's disease. In: Hallett M, Poewe W. *Therapeutics of Parkinson's disease and other movement disorders*. Wiley-Blackwell, Chichester, UK, 2008: 49–70.
3. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. ADAGIO Study Investigators. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361(13): 1268–1278.
4. Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, et al. SP513 investigators. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: A randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord* 2007; 22: 2398–2404.
5. Shoulson I, Oakes D, Fahn S, et al. Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa-treated Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled extension of the deprenyl and tokopherol antioxidative therapy of parkinsonian trial. *Ann Neurol* 2002; 51: 604–612.
6. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Drug insight: Continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease. *Nature Clin Pract Neurology* 2006; 2: 382–392.
7. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 1044–1053.
8. Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Mov Disord* 2006; 21: 343–353.

9. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. for the 056 Study group. A five year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *New Engl J Med* 2000; 342: 1484–1491.

10. Poewe W, Seppi K. Managing the non-motor symptoms of Parkinson's disease. In: Hallett M, Poewe W. *Therapeutics of Parkinson's disease and other movement disorders*. Wiley-Blackwell, Chichester, UK, 2008: 91–120.

11. Kaňovský P, Kubová D, Bareš M, et al. L-DOPA Induced Dyskinesias and the Continuous Subcutaneous Infusions of Apomorphine – Results of Two Years, Prospective Follow-Up. *Mov Disord* 2002; 17(1): 188–191.

12. Bareš M. Pozdní hybné komplikace Parkinsonovy nemoci-wearing-off fenomén a další motorické komplikace. *Neurol praxe* 2008; 9(2): 96–99.

13. Volkmann J. Surgery for Parkinson's disease. In: Hallett M, Poewe W. *Therapeutics of Parkinson's disease and other movement disorders*. Wiley-Blackwell, Chichester, UK, 2008: 121–143.

14. Chrastina J, Pulkrábek J, Rektor I, Novák Z. Stimulace nucleus subthalamicus u Parkinsonovy nemoci. *Neurol pro praxi* 2004; 2: 71–74.

15. Bareš M, Rektorová I, Krajčovičová L, Rektor I. Heart valve abnormalities in Parkinson's disease treated with dopamine agonists. *J Neurol* 2008; 255(10): 1596.

16. Kaňovský P, Bareš M, Pohanka M, Rektor I. Penile erections and hypersexuality induced by pergolide treatment in advanced, fluctuating Parkinson's disease. *J Neurol* 2002; 249: 112–114.

17. Pohanka M, Kaňovský P, Bareš M, Pulkrábek J, Rektor I. Pergolide mesylate can improve sexual dysfunction in patients with Parkinson's disease: the results of an open, prospective, 6-month follow-up. *Eur J Neuro* 2004; 11(7): 483–488.

18. Gescheidt T, Bareš M. Patologické hráčství u Parkinsonovy nemoci. *Neurol praxe* 2009; 10(2): 107–110.

19. Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 1089–1096.

20. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, et al. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999; 52: 1908–1910.

21. Bareš M, Kaňovský P, Rektor I. Excessive daytime sleepiness and sleep attacks induced by entacapone. *Fund Clin Pharmacol* 2003; 17: 113–116.

22. Bareš M. Zvyšená denní spavost a ataky náhlého usnutí u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Nadešel čas na všeobecný konsensus ohledně způsobilosti řízení motorových vozidel? *Psychiatrie pro praxi* 2004; 2: 13–15.

prof. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.

*I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
martin.bares@fnusa.cz*

Chýbajú vám v časopise niektoré témy?

Máte za sebou zaujímavý prípad vhodný na kazuistiku?

Chceli by ste napísať odborný článok a nevíete ako na to?

Kontaktujte redakciu Solenu pre ďalšie informácie.

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

SOLEN, s. r. o., Lovinského 16, 811 04 Bratislava, tel.: 02/5465 1386, e-mail: redakcia@solen.sk