



ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ, ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ
ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

ΝΟΣΟΣ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ	4
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ ΟΕ	5
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ	6
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ	7
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΙΜΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ	7
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΙΜΗΣ (ΜΗ ΕΠΙΠΕΠΛΕΓΜΕΝΗΣ) ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ	8
I. ΕΝΑΡΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	8
II. ΑΝΑΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΧΟΥΝ ΕΜΦΑΝΙΣΕΙ ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	9
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ	10
ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΕΠΙΔΕΧΟΝΤΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ	12
ΨΥΧΩΣΗ/ΠΑΡΑΛΗΡΗΜΑ	12
ΑΝΟΙΑ	13
ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ	13
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	13

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

Στεφανής Λεωνίδας (Συντονιστής). Νευρολόγος. Καθηγητής Νευρολογίας-Νευροβιολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ. Διευθυντής Α' Νευρολογικής Κλινικής, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Μποστταντζοπούλου Σεβαστή. Νευρολόγος, Καθηγήτρια Νευρολογίας Ιατρικής Σχολής Θεσσαλονίκης, Διευθύντρια Γ Νευρολογικής Κλινικής

Κονιτσιώτης Σπύρος. Νευρολόγος, Καθηγητής Νευρολογίας Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων

Στάθης Παντελής. Νευρολόγος, Συντονιστής Διευθυντής της Νευρολογικής Κλινικής, Mediterraneo Hospital

ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ – ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

Θηραίος Ελευθέριος. Γενικός Ιατρός, Δ/ντής Ε.Σ.Υ., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών

Μήτρου Παναγιώτα, MD,PhD. Ειδικός Παθολόγος. Συνεργάτις Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

Ποδηματάς Ιωάννης. Φαρμακοποιός. Ειδικός Σύμβουλος Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Κακούτη Φωτεινή
Λεγάντη Μαρία

ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ

Το Υπουργείο Υγείας βρίσκεται σε διαδικασία υλοποίησης μιας μεγάλης μεταρρυθμιστικής προσπάθειας προς όφελος του Πολίτη. Συγκεκριμένα, σε μία προσπάθεια διασφάλισης της ταχύτερης διάγνωσης, της βέλτιστης θεραπείας, της αποτελεσματικότερης παρακολούθησης των ασθενών αλλά και της πλέον αποδοτικής διαχείρισης των πόρων για την υγεία, έχει προχωρήσει από τον Μάιο του 2017 σε ανασύσταση της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης, την κατάρτιση και επεξεργασία των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και τη δημιουργία μητρώων ασθενών.

Η Επιτροπή αυτή είναι υπεύθυνη για την έγκριση και εφαρμογή των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων συνταγογράφησης στην κλινική πράξη, μέσω της ενσωμάτωσής τους στις ηλεκτρονικές εφαρμογές υγείας. Παράλληλα προωθείται η ανάπτυξη κλινικών πρωτοκόλλων τα οποία θα ενσωματωθούν στα πληροφοριακά συστήματα των νοσοκομείων και θα διασυνδεθούν με το σύστημα των Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλίων, η ανάπτυξη και ενσωμάτωση στη συνταγογράφηση ενός συνοπτικού ιατρικού ιστορικού, η ανάπτυξη του Ατομικού Ηλεκτρονικού Φακέλου Ασθενή και η δημιουργία Μητρώων Χρονίων Παθήσεων.

Η σύνταξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων βασίστηκε στις εισηγήσεις των αντίστοιχων Επιστημονικών Ομάδων Εργασίας αποτελούμενων από ιατρούς με αποδεδειγμένη εκπαίδευση, εξειδίκευση και εμπειρία στο εκάστοτε γνωστικό αντικείμενο.

Απώτερος στόχος είναι να αποτελέσουν τα εργαλεία αυτά ηλεκτρονικής υγείας ένα χρήσιμο βοήθημα για την εφαρμογή κανόνων ορθής κλινικής πρακτική με στόχο την αποτελεσματική παροχή φροντίδας υγείας, αλλά και ένα εργαλείο συλλογής μεγάλων δεδομένων (big data) για τη λήψη αποφάσεων σχετικών με πολιτικές υγείας.

Ευχαριστούμε θερμά όσους εργάστηκαν με συνέπεια, υπευθυνότητα και θυσία του προσωπικού τους χρόνου για την ολοκλήρωση του έργου.

Γιώργος Γιαννόπουλος

Γενικός Γραμματέας Υπουργείου Υγείας

Πρόεδρος της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης,
την ολοκλήρωση των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και
τη δημιουργία μητρώων ασθενών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ ΟΕ

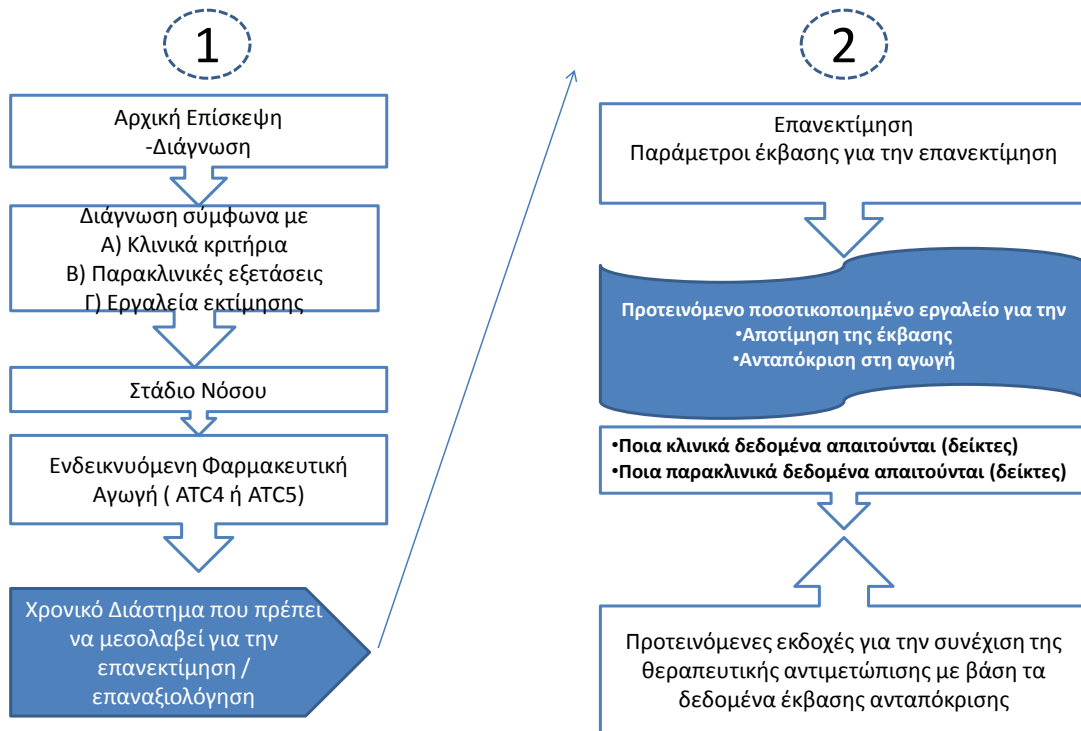
Η νόσος Πάρκινσον είναι μια πολυεπίπεδη χρόνια νευροεκφυλιστική νόσος με πολλές συνιστώσες, που καθιστούν ιδιαίτερα απαιτητική την θεραπευτική της αντιμετώπιση. Οι εκφάνσεις της νόσου εκτείνονται πέρα από τις γνωστές κινητικές εκδηλώσεις, και περιλαμβάνουν μια πλειάδα από μη κινητικές διαταραχές, που μπορεί να αποτελούν εκδηλώσεις της νόσου, ή και επιπλοκές της θεραπείας. Η αντιμετώπιση της νόσου είναι ιδιαίτερα εξατομικευμένη, καθώς βασίζεται στο προφίλ του κάθε αρρώστου, με τις κινητικές και τις μη κινητικές συνιστώσες, και στις προσδοκίες που έχει ο καθένας για την ποιότητα ζωής του. Η αντιμετώπιση της νόσου, που δεν είναι μόνον φαρμακευτική, απαιτεί λοιπόν ιδιαίτερη εμπειρία από την πλευρά του θεράποντος ιατρού, καθώς και την εγκατάσταση μιας μακροχρόνιας σχέσης εμπιστοσύνης ανάμεσα στον θεράποντα και τον ασθενή.

Στα πλαίσια αυτά, είναι αρκετά δύσκολο αυτή η εξατομικευμένη αντιμετώπιση να αποτυπωθεί μέσα σε συγκεκριμένο Θεραπευτικό Πρωτόκολλο. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν κάποιες γενικές αρχές αντιμετώπισης της νόσου, που έχουν περιγραφεί από έγκριτους διεθνείς φορείς, και που τώρα μεταφέρονται στην Ελληνική πραγματικότητα μέσα από την παρουσίαση του παρόντος Θεραπευτικού πρωτοκόλλου. Σκοπός του πονήματος είναι η βοήθεια για τον Νευρολόγο, έτσι ώστε να μπορέσει να κινηθεί με βαθμούς ελευθερίας μέσα σε συγκεκριμένα πλαίσια, και να κατευθυνθεί προς την κατάλληλη αντιμετώπιση για τον κάθε ασθενή. Εννοείται ότι υπάρχει η δυνατότητα παρέκκλισης από το γενικό πρωτόκολλο, εάν συντρέχουν ειδικοί λόγοι. Εννοείται επίσης ότι αυτή η παρέκκλιση θα πρέπει να αποτελεί την εξαίρεση στον κανόνα, και δεν θα πρέπει να διαταράσσονται κάποιες βασικές αρχές. Για παράδειγμα, δεν είναι δυνατόν μια θεραπεία ειδική για την προχωρημένη νόσο Πάρκινσον να εφαρμόζεται στην πρώιμη νόσο. Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τους συναδέλφους Καθηγητές Σεβαστή Μποσταντοζοπούλου και Σπύρο Κονιτσιώτη, καθώς και τον Παντελή Στάθη, μέλη της τριμελούς Επιτροπής του Κλάδου Κινητικών Διαταραχών της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, για την βοήθειά τους στο συγκεκριμένο έργο.

Λεωνίδας Στεφανής,
Καθηγητής Νευρολογίας και Νευροβιολογίας
Συντονιστής της Ομάδας Εργασίας

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ

ΠΡΟΤΥΠΟ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος του Πάρκινσον είναι μία συχνή εκφυλιστική νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος η οποία εκδηλώνεται με κινητικά και μη κινητικά συμπτώματα. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει επιβεβαιωμένη νευροπροστατευτική αγωγή, δηλ. θεραπεία η οποία να επιβραδύνει, να αναστέλλει ή ακόμα να αναστρέφει την εξέλιξη της νόσου. Όλες οι διαθέσιμες θεραπείες αφορούν μόνο στον έλεγχο των συμπτωμάτων.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

- 1.Επιδιώκεται η διατήρηση της λειτουργικής επάρκειας και αυτοεξυπηρέτησης του ασθενούς και η βελτίωση της ποιότητας ζωής του για όσο το δυνατόν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα με τον κατάλληλο συνδυασμό φαρμάκων
- 2.Η θεραπεία της νόσου εξατομικεύεται λαμβάνοντας υπόψη την συμπτωματολογία, την βαρύτητα της νόσου, την ηλικία, την γνωστική λειτουργία, τις επαγγελματικές υποχρεώσεις και τα συνοδά νοσήματα.
- 3.Η συμμόρφωση του ασθενούς στην θεραπεία αλλά και η άριστη επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό είναι βασικά στοιχεία της επιτυχημένης θεραπευτικής αντιμετώπισης.
- 4.Η νόσος χωρίζεται κάπως σχηματικά σε ένα πρώιμο και σε ένα προχωρημένο στάδιο. Το προχωρημένο στάδιο είναι εκείνο όπου εμφανίζονται κινητικές επιπλοκές, αλλά και άλλα, μη κινητικά συμπτώματα, που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών.
- 5.Η φαρμακευτική θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει από μικρές δόσεις οι οποίες θα αυξάνονται σταδιακά. Πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη φαρμακευτική αγωγή που επιφέρει ένα ικανοποιητικό αποτέλεσμα.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΙΜΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

Στα αρχικά στάδια της νόσου η θεραπεία αποβλέπει:

- 1) στην βελτίωση της κινητικής συμπτωματολογίας και
- 2) στην καθυστέρηση εμφάνισης κινητικών παρενεργειών .

Η σωματική άσκηση και η φυσιοθεραπεία βοηθούν σε όλα τα στάδια της νόσου.

Συμπτωματική φαρμακευτική θεραπεία πρώιμης (μη επιτεπλεγμένης) νόσου του Πάρκινσον

I. Έναρξη Θεραπείας

Τα ακόλουθα φάρμακα είναι **πρώτης επιλογής**:

1. Η **λεβοντόπα** άμεσης αποδέσμευσης μαζί με περιφερικό αναστολέα της αποκαρβοξυλάσης (βενζεραζίδη ή καρβιντόπα) παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της συμπτωματικής θεραπείας της νόσου. Η λεβοντόπα επιφέρει βελτίωση όλων των κύριων κινητικών συμπτωμάτων της νόσου και προσφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής στους ασθενείς. Τα αποτελέσματα είναι τόσο θεαματικά ώστε η καλή απάντηση στην λεβοντόπα να θεωρείται διαγνωστικό κριτήριο της νόσου. Η θεραπεία όμως με λεβοντόπα συνοδεύεται από την εμφάνιση κινητικών παρενεργειών (διακυμάνσεων της συμπτωματολογίας- ακινητικά επεισόδια και δυσκινησίες) με συχνότητα 10% των ασθενών ανά έτος θεραπείας. Συστήνεται η χορήγηση λεβοντόπα σαν μονοθεραπεία σε ηλικιωμένους ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν πιο συχνά νευροψυχιατρικές παρενέργειες.

2.Ντοπαμινεργικοί Αγωνιστές. Προτιμώνται οι νεότεροι αγωνιστές, όπως ηπραμιπεξόλη και ροπινιρόλη άμεσης ή βραδείας αποδέσμευσης, η ροτιγοτίνη (διαδερμικό έμπλαστρο) και η πιριβεδίλη που δεν ανήκουν στην ομάδα των εργοταμινικών αγωνιστών (βρωμοκρυπτίνη, λυσουρίδη, περγολίδη, καμπεργολίνη), που μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη οπισθοπεριτοναϊκής ή άλλης ίνωσης ή βαλβιδοπάθειας. Οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές (πραμιπεξόλη και ροπινιρόλη άμεσης ή βραδείας απελευθέρωσης, πιριβεδίλη και διαδερμικό έμπλαστρο ροτιγοτίνης) χορηγούμενοι σαν μονοθεραπεία στα πρώιμα στάδια της νόσου είναι αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση των κινητικών συμπτωμάτων και στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών (όχι όμως τόσο αποτελεσματικοί όσο η λεβοντόπα) και το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να κρατήσει αρκετά χρόνια. Ηπραμιπεξόλη και η ροπινιρόλη σε μονοθεραπεία εμφανίζουν μικρότερο κίνδυνο από την λεβοντόπα για την ανάπτυξη κινητικών επιπλοκών. Δηλαδή όσο λαμβάνει κανείς αγωνιστή σε μονοθεραπεία έχει μικρό κίνδυνο να εμφανίσει κινητικές επιπλοκές. Έτσι η μονοθεραπεία με αγωνιστή – και εφ’ όσον το αντιπαρκινσονικό της αποτέλεσμα κρίνεται επαρκές – καθυστερώντας τον χρόνο έναρξης της θεραπείας με λεβοντόπα, καθυστερεί έμμεσα τον χρόνο εμφάνισης των κινητικών επιπλοκών. Το όφελος όμως από την καθυστέρηση της εμφάνισης των κινητικών επιπλοκών μειώνεται από την μικρότερη βελτίωση των συμπτωμάτων και από την πιθανότητα εμφάνισης ψευδαισθήσεων, διαταραχής ελέγχου των παρορμήσεων (που μπορεί να έχει καταστροφικές προσωπικές, οικονομικές και κοινωνικές συνέπειες), ημερήσιας υπνηλίας και αιφνιδίων επεισοδίων ύπνου. Επειδή οι νέοι ασθενείς είναι περισσότερο επιρρεπείς στην ανάπτυξη κινητικών επιπλοκών και δεν εμφανίζουν νοητική έκπτωση προτείνεται η έναρξη θεραπείας με έναν ντοπαμινεργικό αγωνιστή στην ομάδα αυτή των ασθενών. Πρέπει να δίνονται με μεγάλη προσοχή και γενικά σε χαμηλότερες δόσεις σε άτομα με νοητική έκπτωση ή ιστορικό παρορμητικής συμπεριφοράς. Από την άλλη πλευρά, η διακοπή των αγωνιστών ντοπαμίνης μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο απόσυρσης (Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome, DAWS), που χαρακτηρίζεται από έντονη δυσφορία, άγχος, ευερεθιστότητα και άλλα συμπτώματα.

3.Αναστολείς Μονοαμινοξειδάσης (MAO) Β (Σελεγιλίνη και Ρασαγιλίνη). Οι αναστολείς του ενζύμου MAO-B (σελεγιλίνη και ρασαγιλίνη) βελτιώνουν τα συμπτώματα της νόσου αλλά η δράση τους είναι ασθενέστερη της λεβοντόπα και πιθανόν και των

ντοπαμινεργικών αγωνιστών. Χορηγούνται μία φορά την ημέρα, δεν χρειάζονται τιτλοποίηση και είναι γενικώς καλά ανεκτοί, ιδιαίτερα η ρασαγιλίνη. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η πρώιμη χορήγηση ρασαγιλίνης μπορεί να επιφέρει μακροπρόθεσμα οφέλη στα κινητικά συμπτώματα της νόσου, αλλά δεν έχει διευκρινισθεί εάν αυτό οφείλεται σε νευροτροποποιητική/νευροπροστατευτική δράση ή σε βελτίωση της συμπτωματολογίας.

Φάρμακα δεύτερης επιλογής είναι:

1. **Αμανταδίνη.** Η αμανταδίνη χορηγούμενη σαν μονοθεραπεία επιφέρει μία μέτρια βελτίωση, η οποία φαίνεται σε λίγες ημέρες και αφορά σε όλα τα συμπτώματα της νόσου. Η διάρκεια του θεραπευτικού οφέλους είναι άγνωστη.

2. **Αντιχολινεργικά** (βιπεριδίνη, ορφenaδρίνη, τριεξιφενυδύλη). Τα αντιχολινεργικά φάρμακα (τριεξιφενυδύλη, ορφenaδρίνη, βιπεριδίνη) επιφέρουν μικρή ή μέτρια βελτίωση όλων των συμπτωμάτων της νόσου (όχι απαραίτητα περισσότερο του τρόμου), χορηγούμενα είτε σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Η χρήση τους είναι περιορισμένη, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς, λόγω των παρενεργειών από την κεντρική και περιφερική αντιχολινεργική τους δράση.

3. **β-αδρενεργικοί αναστολείς**, ιδιαίτερα η προπρανολόλη, μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση μόνο του τρόμου, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις μεικτού τρόμου, με λειτουργική επιβάρυνση από τρόπομο θέσης ή προθέσεως. Μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι τα 160 mg.

4. **Λεβοντόπα βραδείας αποδέσμευσης** μαζί με περιφερικό αναστολέα ντόπα αποκαρβοξυλάσης. Τα σκευάσματα λεβοντόπα ελεγχόμενης απελευθέρωσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με λεβοντόπα άμεσης αποδέσμευσης, αλλά έχουν μειωμένη και απρόβλεπτη βιοδιαθεσιμότητα με αποτέλεσμα ελάττωση της ισοδυναμίας της δόσης κατά 30 %. Τέλος η πρώιμη χρήση των σκευασμάτων λεβοντόπα βραδείας αποδέσμευσης δεν είναι αποτελεσματική στην αποτροπή εμφάνισης των κινητικών παρενεργειών.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ

Μπορεί να χρησιμοποιηθούν συνδυασμοί φαρμάκων. Η χρήση λεβοντόπα γίνεται σε κάποια στιγμή απαραίτητη για ικανοποιητική κινητική λειτουργία.

II. Αναπροσαρμογή της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν

εμφανίσει κινητικές επιπλοκές

Η νόσος Πάρκινσον είναι μία εξελισσόμενη πάθηση οπότε παρά την συμπτωματική αγωγή που επιφέρει βελτίωση της συμπτωματολογίας τους οι ασθενείς παρουσιάζουν επιδείνωση της κινητικής τους συμπτωματολογίας με την πάροδο του χρόνου και είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της θεραπείας τους.

1. Εάν ο ασθενής είναι σε θεραπεία με ντοπαμινεργικό αγωνιστή υπάρχουν τρεις επιλογές:

α) αύξηση της δόσης του ντοπαμινεργικού αγωνιστή,

β) αλλαγή αγωνιστή και τέλος

γ) προσθήκη λεβοντόπα.

2. Εάν ο ασθενής είναι σε λεβοντόπα υπάρχουν επίσης τρεις επιλογές:

α) αύξηση της δόσης της λεβοντόπα,

β) προσθήκη ντοπαμινεργικού αγωνιστή και

γ) προσθήκη αναστολέα της κατεχολ-ο-μεθυλτρανσφεράσης.

3. Εάν ο ασθενής είναι σε θεραπεία με αναστολέα MAO-B ή αμανταδίνη ή αντιχολινεργικό θα χρειασθεί να προστεθεί είτε ντοπαμινεργικός αγωνιστής είτε λεβοντόπα.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

Στην προχωρημένη νόσο του Πάρκινσον όλοι οι ασθενείς βρίσκονται ήδη σε θεραπεία με λεβοντόπα και η πλειονότητα τους έχει εμφανίσει τις διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας και πιθανά και τις δυσκινησίες.

Την βαρύτητα της κατάστασης των ασθενών συμπληρώνει η παρουσία των κινητικών συμπτωμάτων που δεν απαντούν στην λεβοντόπα καθώς και των μη κινητικών συμπτωμάτων.

Η θεραπεία στην προχωρημένη νόσο αποβλέπει στην βελτίωση της κινητικής συμπτωματολογίας, στην αντιμετώπιση των κινητικών επιπλοκών της θεραπείας και στην θεραπεία των μη κινητικών συμπτωμάτων· για τον λόγο αυτό απαιτούνται σύνθετα θεραπευτικά σχήματα.

Επιπλέον θεραπεία συνίσταται σε:

Φάρμακα πρώτης επιλογής

1. **Εντακαπόνη** (αναστολέας μεθυλτρανσφεράσης κατεχολαμινών). Ενδείκνυται στην αντιμετώπιση κινητικών διακυμάνσεων. Χορηγούμενη σε ασθενείς υπό θεραπεία με λεβοντόπα και διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας αυξάνει τον χρόνο «on», μεώνει τον χρόνο «off», και βελτιώνει την κινητικότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Επιπλέον, στις περισσότερες μελέτες, πραγματοποιήθηκε μία μείωση της δόσης λεβοντόπα. Χορηγείται ταυτόχρονα μαζί με το δισκίο λεβοντόπα (άμεσης ή βραδείας αποδέσμευσης). Για ευκολία χορήγησης και για αυξημένη συμμόρφωση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός λεβοντόπα/ καρβιντόπα/ εντακαπόνης.

Μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι τα 2000 mg εντακαπόνης ημερησίως.

2. **Αναστολείς Μονοαμινοξειδάσης (MAO) B** (ρασαγιλίνη, σελεγιλίνη). Ενδείκνυται στην αντιμετώπιση κινητικών διακυμάνσεων. Οι αναστολείς του ενζύμου MAO-B (σελεγιλίνη, ρασαγιλίνη) μειώνουν την διάρκεια του χρόνου «off» σε ασθενείς που βιώνουν εξασθένηση της δόσης. Η αποτελεσματικότητα της ρασαγιλίνης σε αυτό τον τομέα είναι καλύτερα τεκμηριωμένη. Οι δοσολογίες είναι οι ίδιες με αυτές της πρώιμης νόσου.

3. Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές. Όπως και στην πρόωμη νόσο, ενδείκνυνται οι μη εργοταμινικοί ντοπαμινεργικοί αγωνιστέςπραμιπεξόλη, ροτιγοτίνη, ροπινιρόλη και πιριβεδίλη. Μπορεί να βοηθήσουν στον έλεγχο των κινητικών διακυμάνσεων μειώνοντας τον χρόνο «off». Όσον αφορά τις μορφές ελεγχόμενης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης των Αγωνιστών Ντοπαμίνης, καλύτερα τεκμηριωμένη για αυτό τον σκοπό είναι η χρήση της ροπινιρόλης και της ροτιγοτίνης.

4. Αμανταδίνη. Η αμανταδίνη, βάσει της ιδιότητας της να μπλοκάρει τους NMDA υποδοχείς, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην μείωση των δυσκινησιών στο μέγιστο της δόσης χορηγούμενη από το στόμα. Οι δοσολογίες είναι οι ίδιες με την πρόωμη νόσο.

Φάρμακα δεύτερης επιλογής

1. Τολκαπρόνη. Χρησιμοποιείται σε περίπτωση αποτυχίας της εντακαπρόνης. Παρ' ό,τι είναι γενικά πιο αποτελεσματική από την εντακαπρόνη, μπορεί να οδηγήσει σε ηπατοτοξικότητα, και χρήζει συχνού ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας.

2. Εργοταμινικοί ντοπαμινεργικοί αγωνιστές,

3. Ενέσεις απομορφίνης. Χρησιμοποιούνται σε περίπτωση που οι κινητικές διακυμάνσεις δεν ελέγχονται με τα φάρμακα από του στόματος. Η υποδόρια χορήγηση απομορφίνης έχει ταχεία έναρξη δράσης (μέσα σε 10 min) και βραχεία διάρκεια (45-90 min), για αυτό χρησιμοποιείται σαν φάρμακο « διάσωσης » προκειμένου για να ξεπεράσουν οι ασθενείς τα ακινητικά επεισόδια. Μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι τα 100 mg ημερησίως, εάν και στην πράξη σπανίως χρειάζεται δόση άνω των 50 mg.

4. Αντλία απομορφίνης. Χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις που οι κινητικές διαταραχές δεν ελέγχονται με τα φάρμακα πρώτης επιλογής ή τις ενέσεις απομορφίνης. Με την αντλία απομορφίνης επιτυγχάνεται συνεχής υποδόρια έγχυση απομορφίνης όλο το 24ωρο. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει σε εξειδικευμένα κέντρα. Μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι τα 100 mg ημερησίως

5. Δωδεκαδακτυλική έγχυση γέλης λεβοντόπα με καρβιντόπα. Σε ασθενείς με έντονες διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας και δυσκινησίες μπορεί να χρησιμοποιηθεί η συνεχής δωδεκαδακτυλική έγχυση γέλης λεβοντόπα με καρβιντόπα με ειδική αντλία. Γίνεται μία μόνιμη γαστροστομία μέσω της οποίας περνά ο δωδεκαδακτυλικός σωλήνας ο οποίος συνδέεται με τη φορητή αντλία που περιέχει τη λεβοντόπα.. Απαιτεί μόνιμη νηστιδοστομία και πρέπει να εφαρμόζεται σε εξειδικευμένα κέντρα.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ

Θέση στην αντιμετώπιση της όψιμης νόσου έχει και η χειρουργική προσέγγιση (θερμοπληξία ή εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στον υποθαλάμιο πυρήνα ή την ωχρά σφαίρα), αλλά αυτό δεν αναλύεται περαιτέρω εδώ, γιατί δεν αποτελεί φαρμακευτική αντιμετώπιση.

Ειδικότερα στις διάφορες κινητικές επιπλοκές:

Σε ασθενείς με κινητικές διακυμάνσεις :

Επιδείνωση στο τέλος της δόσης

Για την αντιμετώπιση της επιδείνωσης στο τέλος της δόσης (wearing off) έχουμε τις παρακάτω επιλογές:

1. Τροποποίηση των δόσεων της λεβοντόπα
2. Προσθήκη αναστολέων του ενζύμου κατεχολ-Ο-μεθυλτρανσφεράση (COMT)
3. Προσθήκη αναστολέων του ενζύμου ΜΑΟ-Β
4. Προσθήκη Ντοπαμινεργικού αγωνιστή
5. Αλλαγή σε σκευάσματα λεβοντόπα ελεγχόμενης απελευθέρωσης

Η αλλαγή από τα κλασσικά σκευάσματα λεβοντόπα σε σκευάσματα ελεγχόμενης απελευθέρωσης λεβοντόπα/βραδείας αποδέσμευσης μπορεί επίσης να βελτιώσει την επιδείνωση στο τέλος της δόσης και την ακινησία τις νυχτερινές ώρες.

Σε βαριές διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας προτείνεται:

1. Απομορφίνη (συνεχής υποδόρια έγχυση με αντλία απομορφίνης)
2. Λεβοντόπα (δωδεκαδακτυλική έγχυση γέλης λεβοντόπα με καρβιντόπα)

Σε ασθενείς με δυσκινησίες

Για την αντιμετώπιση των δυσκινησιών έχουμε τις παρακάτω επιλογές:

1. Μείωση της δοσολογίας της λεβοντόπα αυξάνοντας των αριθμό των δόσεων
2. Μείωση της δοσολογίας των αναστολέων ΜΑΟ-Β ή COMT
3. Προσθήκη αμανταδίνης
4. Συνεχής υποδόρια έγχυση απομορφίνης (αντλία απομορφίνης)
5. Δωδεκαδακτυλική έγχυση γέλης λεβοντόπα με καρβιντόπα

ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΕΠΙΔΕΧΟΝΤΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

ΨΥΧΩΣΗ/ΠΑΡΑΛΗΡΗΜΑ

Βασική αντιμετώπιση αποτελεί η μείωση ή κατάργηση της αντι-Παρκινσονικής φαρμακευτικής αγωγής εκτός της λεβοντόπα. Στην περίπτωση που και αυτή η προσέγγιση δεν είναι αποτελεσματική, μπορεί να είναι αναγκαία η χορήγηση άτυπων αντιψυχωσικών. Φάρμακο πρώτης εκλογής αποτελεί η κλοζαπίνη, αλλά μπορεί να οδηγήσει σε ουδετεροπενία, και είναι αναγκαία η τακτική παρακολούθηση των λευκών αιμοσφαιρίων. Σε αυτή την περίπτωση πρέπει να σταθμιστεί το όφελος σε σχέση με την επικινδυνότητα της αγωγής. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί η κουετιαπίνη, αλλά η

αποτελεσματικότητά της δεν είναι τεκμηριωμένη. Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν άλλα άτυπα αντιψυχωσικά, αλλά η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά τους δεν είναι τεκμηριωμένη. Τέλος υπάρχουν αναφορές ότι οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης (ριβαστιγμίνη και δονεπεζίλη) μπορούν να βελτιώσουν τις ψυχωσικές εκδηλώσεις ιδιαίτερα σε ασθενείς με άνοια.

ΑΝΟΙΑ

Χορηγούνται αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης (ριβαστιγμίνη, δονεπεζίλη, γαλανταμίνη) ή η μεμαντίνη. Πιο τεκμηριωμένη είναι η αποτελεσματικότητα της ριβαστιγμίνης και της δονεπεζίλης,

ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

Πρέπει να αναζητάται και να αντιμετωπίζεται με αντικαταθλιπτική αγωγή. Μπορεί να χρησιμοποιηθούν τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, ή σεροτονίνης/νοραδρεναλίνης, ή νοραδρεναλίνης/ντοπαμίνης. Επίσης η ενίσχυση της ντοπαμινεργικής αγωγής και ιδιαίτερα η χρήση ντοπαμινεργικών αγωνιστών μπορεί να αποβεί αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης.

Με την επιμέλεια της ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΤΟΥ ΚΛΑΔΟΥ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΗΣ ΕΝΕ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ferreira JJ et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013 Jan;20(1):5-15
2. Oertel W et al. Early (uncomplicated) Parkinson's disease. Gilhus NE, Barnes MP, Brainin M (editors). European Handbook of Neurological Management, Volume I, 2nd edition, Blackwell Publishing Ltd. 2011:217-236
3. Oertel W et al. Late (complicated) Parkinson's disease. Gilhus NE, Barnes MP, Brainin M (editors). European Handbook of Neurological Management, Volume I, 2nd edition, Blackwell Publishing Ltd. 2011:237-267
4. Fox S et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord 2011;26 (S3):S2-S41
5. Seppi K et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the non- motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord 2011;26 (S3):S42-S80
6. Grimes D et al. Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. Can J Neurol Sci. 2012 Jul;39(4 Suppl 4):S1-30.
7. Miyasaki JM et al. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2002 Jan 8;58(1):11-7
8. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, Hallett M, Miyasaki J, Stevens J, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2006 Apr 11;66(7):983-95.
9. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10984/30087/30087.pdf>