



**ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ
ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**

ΝΟΣΟΣ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

2025

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ	5
ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ	7
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΠΡΩΙΜΗΣ (ΜΗ ΕΠΙΠΛΕΓΜΕΝΗΣ) ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ	7
I. Έναρξη θεραπείας	7
II. Αναπροσαρμογή της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει κινητικές επιπλοκές	9
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ (ΕΠΙΠΛΕΓΜΕΝΗΣ) ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ	10
Φάρμακα πρώτης επιλογής.....	10
Φάρμακα δεύτερης επιλογής.....	11
Επιδείνωση στο τέλος της δόσης.....	12
Δυσκινησίες.....	13
Συνδυασμός δυσκινησιών και κινητικών διακυμάνσεων.....	13
ΣΥΓΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΤΗΣ ΙΔΙΑΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑΣ.....	13
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΗ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ	14
Κατάθλιψη.....	14
Ψύχωση.....	14
Γνωστικές διαταραχές και άνοια.....	15
Διαταραχές ύπνου και Εγρήγορσης	15
Διαταραχές του Αυτονόμου Νευρικού Συστήματος.....	16
ΑΤΥΠΑ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ.....	17
ΠΡΟΪΟΥΣΑ ΥΠΕΡΠΥΡΗΝΙΚΗ ΠΑΡΑΛΥΣΗ (ΠΥΠ) ΚΑΙ ΦΛΟΙΒΑΣΙΚΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ (ΦΒΕ)	17
Ντοπαμινεργικά φάρμακα.....	17
ΑΤΡΟΦΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ	18
Ντοπαμινεργικά φάρμακα για την αντιμετώπιση του παρκινσονισμού.....	18
Αντιχολινεργικά και άλλα φάρμακα για τα ουρογεννητικά συμπτώματα.....	18
Αδρενεργικά και άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της ορθοστατικής υπότασης	18
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	19

Επιστημονική Ομάδα Εργασίας για την ολοκλήρωση και επικαιροποίηση των Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων Συνταγογράφησης για τα Νευρολογικά Νοσήματα

ΤΣΙΒΓΟΥΛΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, (Συντονιστής) Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Ε.Κ.Π.Α.).

ΓΚΑΤΖΩΝΗΣ ΣΕΡΓΙΟΣ, Καθηγητής Νευρολογίας-Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.

ΓΡΗΓΟΡΙΑΔΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ, Καθηγητής Νευρολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Διευθυντής Β' Νευρολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν.Θ. «ΑΧΕΠΑ».

ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, Νευρολόγος, Καθηγητής Νευρολογίας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Διευθυντής Β' Νευρολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης.

ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.

ΣΚΑΡΜΕΑΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ, Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.

ΣΤΑΘΗΣ ΠΑΝΤΕΛΗΣ, Νευρολόγος, Διευθυντής Νευρολογικού Τμήματος του Νοσοκομείου «Mediterraneo».

ΣΤΑΜΕΛΟΥ ΜΑΡΙΑ, Νευρολόγος, Υπεύθυνη Τμήματος Πάρκινσον και Κινητικών Διαταραχών, Νοσοκομείο «ΥΓΕΙΑ».

ΣΤΕΦΑΝΗΣ ΛΕΩΝΙΔΑΣ, Νευρολόγος, Καθηγητής Νευρολογίας-Νευροβιολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Ε.Κ.Π.Α.), Διευθυντής Α' Νευρολογικής Κλινικής, «ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟ» Νοσοκομείο.

ΧΡΟΝΗ ΕΛΙΣΑΒΕΤ, Καθηγήτρια Νευρολογίας Πανεπιστημίου Πατρών.

ΘΗΡΑΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ, Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Κ.Υ. Βάρης, Προϊστάμενος Γενικής Διεύθυνσης ΟΔΙΠΥ Α.Ε., Πρόεδρος της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών.

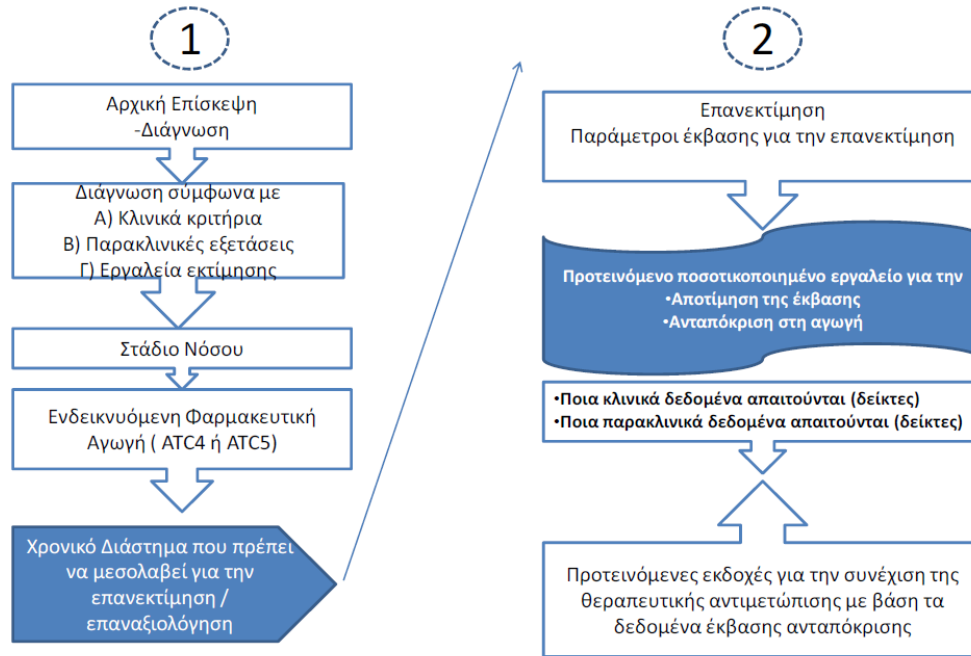
ΜΗΤΡΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ, Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών του Υπουργείου Υγείας.

Γραμματειακή Υποστήριξη

Τσαπαρίκου Δήμητρα

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ

ΠΡΟΤΥΠΟ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος Πάρκινσον είναι μια 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 ιδιαίτερη εμπειρία από την πλευρά του θεράποντος ιατρού, καθώς και την εγκατάσταση μιας μακροχρόνιας σχέσης εμπιστοσύνης ανάμεσα στον θεράποντα και τον ασθενή. 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.

Η εξατομικευμένη αντιμετώπιση δεν μπορεί να αποτυπωθεί μέσα σε ένα συγκεκριμένο Θεραπευτικό Πρωτόκολλο. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν κάποιες γενικές αρχές αντιμετώπισης της νόσου που έχουν περιγραφεί από έγκριτους διεθνείς φορείς. 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 παρεμβατική ή επεμβατική θεραπεία που έχει ένδειξη για την προχωρημένη νόσο Πάρκινσον να εφαρμόζεται στην πρώιμη νόσο. Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τον συνάδελφο Σπύρο Κονιτσιώτη, εκπρόσωπο του Κλάδου Κινητικών Διαταραχών της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, για την βοήθειά του στο συγκεκριμένο έργο. Το παρόν Πρωτόκολλο έχει βασιστεί στην προηγούμενη εκδοχή του του 2018 (Ομάδα εργασίας με συντονιστή τον Λεωνίδα Στεφανή και μέλη Σπύρο Κονιτσιώτη, Παντελή Στάθη και Σεβαστή Μποστάντζοπούλου), σε άρθρα από μέλη του Κλάδου Κινητικών Διαταραχών της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας που έχουν δημοσιευθεί στο περιοδικό «Νευρολογία», καθώς και σε διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες και άρθρα σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

Υποψία για νόσο Πάρκινσον πρέπει να τίθεται σε άτομο που εμφανίζει τρόμο, βραδυκινησία, δυσκαμψία, ή διαταραχές στάσης και βάδισης. Για την διάγνωση του Παρκινσονισμού, είναι απαραίτητη η βραδυκινησία, σε συνδυασμό με τουλάχιστον άλλο ένα χαρακτηριστικό σύμπτωμα/σημείο της νόσου, όπως δυσκαμψία τύπου μολυβδοσωλήνα ή τρόμος ηρεμίας. Ο Παρκινσονισμός είναι ένα σύνδρομο του οποίου η αιτιολογία είναι ευρεία. Η πιο συχνή αιτία

Παρκινσονισμού είναι η νόσος Πάρκινσον. Ωστόσο, μπορεί να οφείλεται και σε άλλα αίτια, και απαιτείται προσεκτική λήψη του ιστορικού και κλινική εξέταση για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών που προκαλούν Παρκινσονισμό. Ειδικότερα, πρέπει να σταθμιστεί κατά πόσον υπάρχουν χαρακτηριστικά (π.χ. πρώιμες πτώσεις, πρώιμη έντονη προσβολή του αυτονόμου, πρώιμες διαταραχές λόγου ή απραξία, κ.α.) που μπορεί να υποδηλώνουν άτυπο Παρκινσονικό σύνδρομο. Πρέπει επίσης να σταθμιστεί η πιθανότητα να είναι ο Παρκινσονισμός φαρμακευτικός. Ενδείκνυται, επί υποψίας της νόσου, η παραπομπή σε ειδικό με εμπειρία στην διαφορική διάγνωση Παρκινσονικών συνδρόμων. Σε κάθε ασθενή με Παρκινσονισμό, γίνεται μια εξέταση δομικής απεικόνισης του εγκεφάλου (κατά προτίμηση Μαγνητική εγκεφάλου) για τον αποκλεισμό δευτεροπαθών αιτιών Παρκινσονισμού. Σε περιπτώσεις όπου δεν είναι ξεκάθαρη η διάγνωση (πχ απομονωμένος τρόμος, λήψη φαρμάκων που δυνητικά προκαλούν Παρκινσονισμό, κ.α.) μπορεί να πραγματοποιηθεί σπινθηρογράφημα ντοπαμινεργικών μεταφορέων (DAT-SCAN) για την επιβεβαίωση της εκφυλιστικής διεργασίας της μελαινοραβδωτής οδού. Επιλογή πάντως αποτελεί και η αναμονή και επανεξέταση του ασθενούς μετά από περίοδο αρκετών μηνών. Σε νέο ασθενή με Παρκινσονισμό, πρέπει πάντα να εξετάζεται η περίπτωση της νόσου Wilson, με μέτρηση σερουλοπλασμίνης ορού, χαλκό ούρων 24ώρου και εξέταση κερατοειδούς με σχισμοειδή λυχνία από οφθαλμίατρο.

Άρα, ο αλγόριθμος είναι

1. Έχει ο ασθενής Παρκινσονισμό (βραδυκινησία συν δυσκαμψία ή τρόμο ηρεμίας)?
2. Εάν ναι, αποκλείονται άλλα αίτια? Δεν υπάρχουν άτυπα χαρακτηριστικά?
3. Εάν ναι, υπάρχουν συνηγορητικά στοιχεία για νόσο Πάρκινσον (π.χ. χαρακτήρας τρόμου, μη κινητικά συμπτώματα, όπως υποσμία ή διαταραχή συμπεριφοράς κατά τον ύπνο REM) ?

Εάν ναι στα 1 και 2, μπαίνει η διάγνωση της ΝΠ, που ενισχύεται εάν υπάρχει και Ναι στην 3. Εάν υπάρχει αμφιβολία για την διάγνωση του παρκινσονισμού, μπορεί να διενεργηθεί DAT-SCAN (άπαξ). Η εξέταση θα μπορούσε να επαναληφθεί σε περίπτωση τεχνικών σφαλμάτων, ή σπανιότερα, σε περίπτωση οριακών ευρημάτων, και εφόσον υπάρχει ακόμη κλινικό ερώτημα, μετά από πάροδο τουλάχιστον δύο ετών.

Η νόσος χωρίζεται σχηματικά σε ένα πρώιμο και σε ένα προχωρημένο στάδιο. Στο πρώιμο στάδιο υπάρχουν τόσο κινητικά όσο και μη κινητικά συμπτώματα που αντιμετωπίζονται με τις κατάλληλες μη φαρμακευτικές και φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Στο προχωρημένο στάδιο εμφανίζονται κινητικές επιπλοκές (διακυμάνσεις είτε υπερκινησίες) καθώς και ανάδυση ή επιδείνωση όψιμων κινητικών και μη κινητικών συμπτωμάτων, που είναι δύσκολα διαχειρίσιμα και επηρεάζουν σημαντικά την εν γένει λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Στην πρώιμη νόσο, σταθμίζεται η ανάγκη έναρξης της θεραπείας ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς. Συνήθως όταν η νόσος έχει προκαλέσει επιπτώσεις στην λειτουργικότητα του ασθενή ή επιδείνωση της ποιότητας ζωής η θεραπεία πρέπει να προτείνεται να ξεκινήσει. Ο ασθενής εξετάζεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα (3-6 μήνες) και σταθμίζεται η ανταπόκριση στην θεραπεία. Ερωτάται ο ασθενής και το περιβάλλον του για μη κινητικά συμπτώματα, ιδιαίτερα κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου, νοητική έκπτωση, διαταραχές αυτονόμου. Οι διαταραχές αυτές μπορεί να επιδέχονται ειδικών θεραπευτικών παρεμβάσεων. Ερωτάται ο ασθενής και το περιβάλλον του εάν υπάρχουν παρενέργειες από τη ντοπαμινομιμητική θεραπεία. Σταθμίζεται επίσης εάν έχει μεταπέσει από πρώιμη σε προχωρημένη μορφή της νόσου. Στην πορεία της νόσου, μπορεί να επανεκτιμηθεί η διάγνωση σε περίπτωση που δεν υπάρχει ικανοποιητική ανταπόκριση στην θεραπεία με λεβοντόπα ή άλλα ντοπαμινομιμητικά φάρμακα. Σε κάθε φάση της

ασθένειας σταθμίζεται κατά πόσον ο ασθενής έχει ανάγκη από φυσιοθεραπεία, λογοθεραπεία ή εργασιοθεραπεία. Η σωματική άσκηση συνιστάται σε όλα τα στάδια της νόσου.

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 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, το οποίο ορίζεται με βάση την επίπτωση στην ποιότητα ζωής του εκάστοτε ασθενούς.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΠΡΩΙΜΗΣ (ΜΗ ΕΠΙΠΛΕΓΜΕΝΗΣ) ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

Στα αρχικά στάδια της νόσου η θεραπεία αποβλέπει:

- 1) στην βελτίωση της ποιότητας ζωής
- 2) στην βελτίωση της κινητικής συμπτωματολογίας
- 3) στην βελτίωση των μη κινητικών συμπτωμάτων
- 4) στην καθυστέρηση εμφάνισης κινητικών παρενεργειών

Η σωματική άσκηση και η φυσιοθεραπεία όχι μόνο βοηθούν σε όλα τα στάδια της νόσου αλλά πιθανόν να καθυστερούν και την εξέλιξη της

I. Έναρξη Θεραπείας

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 (σε μικρότερο βαθμό του τρόμου) και προσφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής στους ασθενείς. Η θεραπεία όμως με λεβοντόπα οδηγεί στην εμφάνιση κινητικών παρενεργειών (διακυμάνσεων της συμπτωματολογίας- ακινητικά

επεισόδια και δυσκινησίες) με συχνότητα 10% των ασθενών ανά έτος θεραπείας. Η εμφάνιση των επιπλοκών αυτών έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται κατά κύριο λόγο με την συνολική δόση και λιγότερο με την διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου σε βάθος χρόνου. Συστήνεται η χορήγηση λεβοντόπα σαν μονοθεραπεία σε ηλικιωμένους ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν πιο συχνά νευροψυχιατρικές παρενέργειες. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς μπορούν να λάβουν λεβοντόπα και ως αρχική αγωγή ανεξαρτήτως ηλικίας ανάλογα με την κρίση του νευρολόγου. Όπως έχει τονιστεί και στις γενικές αρχές, η δόση της λεβοντόπα θα πρέπει να είναι η ελάχιστη δυνατή που οδηγεί στην καλή λειτουργικότητα των ασθενών στις καθημερινές τους ασχολίες.

2. Μη εργοταμινικοί Ντοπαμινεργικοί Αγωνιστές. Πρόκειται για τους νεότερους αγωνιστές ντοπαμίνης, όπως ηπραμιπεξόλη και ροπινιρόλη άμεσης ή βραδείας αποδέσμευσης, η ροτιγοτίνη (διαδερμικό έμπλαστρο) και η πιριβεδίλη. Οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές 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. Η θεραπεία όμως είναι πάντα εξατομικευμένη, και μπορεί και σε αυτή την ομάδα ασθενών να γίνει έναρξη θεραπείας με λεβοντόπα, αναλόγως του ατομικού προφίλ. Σε νέους ασθενείς είναι αυξημένος ο κίνδυνος παρορμητικών συμπεριφορών, και πρέπει για τον σκοπό αυτό να ενημερωθούν οι ασθενείς και το περιβάλλον τους πριν από την έναρξη της θεραπείας με ντοπαμινεργικό αγωνιστή. Οι αγωνιστές ντοπαμίνης 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)-B και συγκεκριμένα Σελεγιλίνη ή Ρασαγιλίνη (η Σαφιναμίδη έχει έγκριση μόνο ως add-on θεραπεία σε ασθενείς που λαμβάνουν Λεβοντόπα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα ντοπαμινεργικά φάρμακα, μέσω ή προχωρημένου σταδίου, όπως αναγράφεται αναλυτικά παρακάτω στην φαρμακευτική θεραπεία της προχωρημένης νόσου). Οι αναστολείς του ενζύμου MAO-B βελτιώνουν τα συμπτώματα της νόσου αλλά η δράση τους είναι ασθενέστερη της λεβοντόπα και πιθανόν και των ντοπαμινεργικών αγωνιστών. Χορηγούνται μία ή δύο φορές την ημέρα, δεν χρειάζονται τιτλοποίηση και είναι γενικώς καλά ανεκτοί, ιδιαίτερα η ρασαγιλίνη. Δεν μπορεί να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα 2 αναστολείς MAO-B. Προτιμάται η ρασαγιλίνη από τη σελεγιλίνη λόγω καλύτερου προφίλ ασφάλειας.

4. **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.

5. **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. Δεν μπορεί να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα 2 αντιχολινεργικά φάρμακα.

6. **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 %. Συστήνεται η χρήση τους τη νύχτα οπότε και έχουν περισσότερο προβλεπόμενη βιοδιαθεσιμότητα και συμβάλουν στην ελάττωση της πρωινής δυσκαμψίας. Τέλος η πρώιμη χρήση των σκευασμάτων λεβοντόπα βραδείας αποδέσμευσης δεν είναι αποτελεσματική στην αποτροπή εμφάνισης των κινητικών παρενεργειών.

7. **Εργοταμινικοί ντοπαμινεργικοί αγωνιστές.** Η ομάδα των εργοταμινικών αγωνιστών (βρωμοκρυπτίνη, λυσουρίδη, περγολίδη, καμπεργολίνη), που μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη οπισθοπεριτοναϊκής ή άλλης ίνωσης ή βαλβιδοπάθειας, χρησιμοποιείται πλέον ελάχιστα έως καθόλου στην θεραπευτική φαρέτρα, και μόνον επί αποτυχίας ή παρενεργειών από όλες τις άλλες προσεγγίσεις

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 4 επιλογές:

α) αύξηση της δόσης του ντοπαμινεργικού αγωνιστή,

β) αλλαγή αγωνιστή

γ) προσθήκη λεβοντόπα.

δ) προσθήκη αναστολέα MAO-B (σελεργιλίνης ή ρασαγιλίνης), ή αμανταδίνης, ή αντιχολινεργικών ή προπανολόλης (σε περίπτωση που ο τρόμος αποτελεί βασικό στοιχείο της κλινικής εικόνας για τις δυο τελευταίες επιλογές)

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

α) αύξηση της δόσης της λεβοντόπα,

β) προσθήκη ντοπαμινεργικού αγωνιστή και

γ) προσθήκη αναστολέα MAO-B και συγκεκριμένα σελεργιλίνης ή ρασαγιλίνης (η σαφιναμίδη δεν έχει έγκριση για την πρόωμη νόσο Πάρκινσον) ή αμανταδίνης, ή αντιχολινεργικών ή προπανολόλης (σε περίπτωση που ο τρόμος αποτελεί βασικό στοιχείο της κλινικής εικόνας για τις δυο τελευταίες επιλογές)

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

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ (ΕΠΙΠΛΕΓΜΕΝΗΣ) 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 κινητικής Παρκινσονικής 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.

Φάρμακα πρώτης επιλογής

- 1. Λεβοντόπα** άμεσης ή βραδείας αποδέσμευσης μαζί με περιφερικό αναστολέα της αποκαρβοξυλάσης (βενζεραζίδη ή καρβιντόπα), ως ανωτέρω. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνδυασμός μορφών άμεσης και βραδείας αποδέσμευσης.
- 2. Εντακαπόνη** (αναστολέας μεθυλτρανσφεράσης κατεχολαμινών). Ενδείκνυται στην αντιμετώπιση κινητικών διακυμάνσεων. Χορηγούμενη σε ασθενείς υπό θεραπεία με λεβοντόπα και διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας αυξάνει τον χρόνο «on», μειώνει 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. Ο συνδυασμός αυτός μπορεί να χρησιμοποιηθεί μαζί με δισκία λεβοντόπα άμεσης ή βραδείας αποδέσμευσης. Μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι τα 2000 mg εντακαπόνης ημερησίως.
- 3. Αναστολείς Μονοαμινοξειδάσης (MAO) B** (ρασαγιλίνη, σελεγιλίνη, σαφίναμίδη). Ενδείκνυνται στην αντιμετώπιση κινητικών διακυμάνσεων. Οι αναστολείς του ενζύμου MAO-B (σελεγιλίνη, ρασαγιλίνη, σαφίναμίδη) μειώνουν την διάρκεια του χρόνου «off» σε ασθενείς που βιώνουν εξασθένηση της δόσης. Η αποτελεσματικότητα της ρασαγιλίνης και της σαφίναμίδης σε αυτό τον τομέα είναι καλύτερα τεκμηριωμένη. Η δοσολογία της σαφίναμίδης μπορεί να είναι 50 mg ή 100 mg ανάλογα με την βαρύτητα της νόσου και την ανταπόκριση στην αγωγή. Σε αντίθεση με την σελεγιλίνη και τη ρασαγιλίνη, η σαφίναμίδη είναι αναστρέψιμος και περισσότερο εκλεκτικός αναστολέας του MAO-B, ενώ δρα επιπλέον ως αναστολέας τασεοεξαρτώμενων διαύλων Νατρίου και Ασβεστίου και απελευθέρωσης γλουταμικού.
 - 4. Μη εργοταμινικοί Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές.** Όπως και στην πρώιμη 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, τηςπραμιπεξόλης και της ροτιγοτίνης. Μπορεί σε ειδικές περιπτώσεις να χρησιμοποιηθεί συνδυασμός μέχρι δύο από του στόματος ή διαδερμικού ντοπαμινεργικού αγωνιστή με σκοπό την βελτιστοποίηση της θεραπευτικής απάντησης χωρίς την αύξηση παρενεργιών.
 - 5. 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 πρώιμη νόσο.
 - 6. Εργοταμινικοί ντοπαμινεργικοί αγωνιστές,** οι οποίοι πρακτικά δεν χρησιμοποιούνται πλέον

Φάρμακα δεύτερης επιλογής

1. Τολκαπόνη. Χρησιμοποιείται σε περίπτωση αποτυχίας ή δυσανεξίας της εντακαπόνης. Παρ' ό,τι είναι γενικά πιο αποτελεσματική από την εντακαπόνη, μπορεί να οδηγήσει σε ηπατοτοξικότητα, και χρήζει συχνού ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας. Χορηγείται πάντα μαζί με την λεβοντόπα, αλλά όχι απαραίτητα τις ίδιες ώρες, σε ένα δοσολογικό σχήμα 3 φορές την ημέρα, με μέγιστη δόση τα 600 mg.

2. Ενέσεις (πέννα) 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, ιδιαίτερα εφ' όσον αυτά είναι απρόβλεπτα. Μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι τα 100 mg ημερησίως, εάν και στην πράξη σπανίως χρειάζεται δόση

άνω των 50 mg. Μπορεί να είναι η θεραπεία εκλογής σε ασθενείς στα πρώτα στάδια των κινητικών διακυμάνσεων που δεν ελέγχονται με τα φάρμακα από του στόματος.

3. Υποδέρια 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 υποδέρια έγχυση απομορφίνης όλο το 24ωρο ή κατά την διάρκεια της ημέρας (συνήθως 16ωρο). Η θεραπεία δεν απαιτεί επέμβαση, αλλά πρέπει να εφαρμόζεται σε εξειδικευμένα κέντρα με εμπειρία στην χορήγηση του φαρμάκου. Η εξειδίκευση είναι απαραίτητη για την έναρξη και την αρχική τιτλοποίηση. Μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι τα 100 mg ημερησίως.

4. Δωδεκαδακτυλική έγχυση γέλης λεβοντόπα με καρβιντόπα. Σε ασθενείς με σοβαρές κινητικές διακυμάνσεις και υπερκινησίες ή δυσκινησία όταν οι διαθέσιμοι συνδυασμοί φαρμακευτικών προϊόντων για τη νόσο του Πάρκινσον δεν έχουν δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα 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. Με την αντλία αυτή επιτυγχάνεται συνεχής υποδέρια έγχυση γέλης λεβοντόπα με καρβιντόπα όλο το 24ωρο ή κατά την διάρκεια της ημέρας (συνήθως 16ωρο). Απαιτεί επέμβαση και μόνιμη νηστιδοστομία και πρέπει να εφαρμόζεται σε εξειδικευμένα κέντρα. Η εξειδίκευση είναι απαραίτητη για την έναρξη και την αρχική τιτλοποίηση. Μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι τα 2000 mg λεβοντόπα ημερησίως.

5. Υποδέρια Αντλία Φωσλεβοντόπα/Φωσκαρβιντόπα. Σε ασθενείς με σοβαρές κινητικές διακυμάνσεις και υπερκινησίες ή δυσκινησία όταν οι διαθέσιμοι συνδυασμοί φαρμακευτικών προϊόντων για τη νόσο του Πάρκινσον δεν έχουν δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα μπορεί να χρησιμοποιηθεί η συνεχής, 24ωρη, υποδέρια χορήγηση Φωσλεβοντόπα/Φωσκαρβιντόπα με ειδική αντλία. Οι ουσίες Φωσλεβοντόπα/Φωσκαρβιντόπα είναι προφάρμακα που μετατρέπονται σε Λεβοντόπα/Καρβιντόπα μετά τη χορήγηση. Η θεραπεία δεν απαιτεί επέμβαση, αλλά πρέπει να εφαρμόζεται σε εξειδικευμένα κέντρα. Η εξειδίκευση είναι απαραίτητη για την έναρξη και την τιτλοποίηση. Μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι τα 6000 mg Φωσλεβοντόπα ημερησίως (25 ml produdopa την ημέρα που αντιστοιχούν σε 4260 mg λεβοντόπα την ημέρα).

ΣΗΜΕΙΩΣΗ

Η επιλογή της κατάλληλης μηχανικά υποβοηθούμενης θεραπείας για την προχωρημένη νόσο απαιτεί εξειδίκευση και είναι εξατομικευμένη. Πολλές από τις τακτικές διαχείρισης των διακυμάνσεων μπορεί να είναι ή να μην είναι κατάλληλες για έναν δεδομένο ασθενή. Για αυτό το λόγο δεν μπορεί να δοθεί προτεραιότητα σε κάποια από τις διαθέσιμες στρατηγικές οριζοντίως για όλους τους ασθενείς και συστήνεται η κατά περίπτωση αντιμετώπιση από εξειδικευμένους νευρολόγους.

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

Για τις κινητικές διακυμάνσεις συστήνονται οι παρακάτω τροποποιήσεις

A. Συστάσεις για την 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 (αύξηση δοσολογίας ή συχνότητας χορήγησης)
2. Προσθήκη αναστολέα του ενζύμου κατεχολ-Ο-μεθυλτρανσφεράση (COMT), συγκεκριμένα εντακαπόνη, και, επί αποτυχίας ή δυσανεξίας, τολκαπόνη
3. Προσθήκη ή αύξηση αναστολέα του ενζύμου MAO-B (σελεργιλίνη, ρασαγιλίνη ή σαφιναμίδη).
4. Προσθήκη ή αύξηση Ντοπαμινεργικού αγωνιστή
5. Ενέσεις απομορφίνης ως θεραπεία διάσωσης
6. Συνεχής υποδόρια έγχυση με αντλία απομορφίνης σε σοβαρότερα wearing off, όπου αποτυγχάνουν οι άλλες θεραπείες

B. Συστάσεις για τις Υπερκινησίες / Δυσκινησίες

Για την αντιμετώπιση των μεμονωμένων υπερκινησιών / δυσκινησιών έχουμε τις παρακάτω επιλογές:

1. Μείωση της δοσολογίας της λεβοντόπα σε κάθε δόση, με παράλληλη αύξηση των αριθμών των δόσεων, εάν αυτό είναι απαραίτητο για μια καλή κινητική απάντηση
2. Μείωση της δοσολογίας των αναστολέων MAO-B ή COMT
3. Προσθήκη αμανταδίνης

Γ. Συστάσεις για τον συνδυασμό δυσκινησιών και κινητικών διακυμάνσεων

Η κατάσταση αυτή είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη και δύσκολη. Ενδείκνυνται μεταξύ άλλων και οι παρακάτω παρεμβάσεις:

1. Μείωση της λεβοντόπα με παράλληλη έναρξη ή αύξηση ντοπαμινεργικού αγωνιστή
2. Αύξηση του αριθμού των δόσεων λεβοντόπα με παράλληλη μείωση της δοσολογίας
3. Προσθήκη Αμανταδίνης

4. Συνεχής υποδόρια έγχυση απομορφίνης (αντλία απομορφίνης), εφ' όσον πληρούνται τα κριτήρια εισαγωγής για αυτή την αντιμετώπιση
5. Δωδεκαδακτυλική έγχυση γέλης λεβοντόπα με καρβιντόπα, εφ' όσον πληρούνται τα κριτήρια εισαγωγής για αυτή την αντιμετώπιση
6. Συνεχής υποδόρια έγχυση φωσλεβοντόπα-φωσκαρβιντόπα εφ' όσον πληρούνται τα κριτήρια εισαγωγής για αυτή την αντιμετώπιση.

Στις περιπτώσεις σοβαρών κινητικών επιπλοκών πρέπει να σταθμιστεί και η πιθανότητα επέμβασης με DBS. Επιπλέον, το DBS μπορεί να ενδείκνυται σε ασθενείς με τρόπο που δεν ανταποκρίνεται στην ντοπαμινεργική αγωγή.

ΣΥΓΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΤΗΣ ΙΔΙΑΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑΣ

1. Σκευάσματα που περιέχουν λεβοντόπα μπορούν να συγχορηγηθούν
2. Μη εργοταμινικοί ντοπαμινεργικοί αγωνιστές μπορούν να συγχορηγηθούν σε εξαιρετικές περιπτώσεις, κατά την κρίση του θεράποντος
3. MAO-B αναστολείς δεν θα πρέπει να συγχορηγούνται
4. COMT αναστολείς δεν θα πρέπει να συγχορηγούνται
5. Αντιχολινεργικά φάρμακα δεν θα πρέπει να συγχορηγούνται

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΗ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ

Σημείωση: Συστήνεται η συνταγογράφηση των φαρμάκων για τα μη κινητικά συμπτώματα της νόσου να γίνεται υπό το ICD-10 αυτών και όχι στα πλαίσια του θεραπευτικού πρωτοκόλλου της νόσου.

Κατάθλιψη

Η προσέγγιση της κατάθλιψης πρέπει να περιλαμβάνει τα παρακάτω βήματα

- Προσδιορισμός εάν η κατάθλιψη σχετίζεται με την φαρμακευτικά οριζόμενη φάση off, οπότε χρειάζεται σωστότερη ρύθμιση της ντοπαμινεργικής αγωγής
- Σε ελαφρά καταθλιπτική διαταραχή μπορούν να εφαρμοσθούν μη φαρμακευτικές μέθοδοι

- Από τους αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), και νοραδρεναλίνης (SNRIs), η βενλαφαξίνη χαρακτηρίζεται αποτελεσματική και κλινικά χρήσιμη. Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα των υπόλοιπων SSRIs (σιταλοπράμη, σερτραλίνη, παροξετίνη, φλουοξετίνη) είναι ανεπαρκή και τα φάρμακα αυτά χαρακτηρίζονται ως ενδεχομένως κλινικά χρήσιμα, ωστόσο χρησιμοποιούνται κατά κόρον στην κλινική πράξη
- Από τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά η νορτριπτυλίνη και η δεσιπραμίνη χαρακτηρίζονται πιθανώς αποτελεσματικές και ενδεχομένως κλινικά χρήσιμες ενώ για την αμιτρυπτιλίνη τα στοιχεία αποτελεσματικότητας είναι ανεπαρκή και είναι ενδεχομένως κλινικά χρήσιμη
- Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης σεροτονινεργικού συνδρόμου, όταν χορηγούνται μαζί τα SSRIs ή SNRIs με εκλεκτικό αναστολέα της επαναπρόσληψης MAO-B.
- Από τους ντοπαμινεργικούς αγωνιστές ηπραμιπεξόλη θεωρείται αποτελεσματική και κλινικά χρήσιμη
- Η βουπροπριόνη (εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης) επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί
- Πέραν αυτών όλα τα υπόλοιπα σκευάσματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά περίπτωση ανάλογα με την κρίση του ιατρού

Ψύχωση

Οι ψυχωσικές εκδηλώσεις στην ΝΠ είναι συχνές και επιδεινώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών, αυξάνουν τον κίνδυνο άνοιας, αποτελούν αιτία εισαγωγής σε άσυλα, αυξάνουν την θνητότητα και συντελούν στην εξουθένωση των φροντιστών.

Η αντιμετώπιση της ψύχωσης είναι σύνθετη και διαφέρει στα διάφορα στάδια της νόσου.

- Μείωση ή διακοπή της πολυφαρμακίας μη παρκινσονικών φαρμάκων, όπως αντιχολινεργικών, αντικαταθλιπτικών, αγχολυτικών και ηρεμιστικών
- Μείωση ή διακοπή της ντοπαμινεργικής αγωγής σε βαθμό που θα το επιτρέψει η επιδείνωση της κινητικής συμπτωματολογίας με προσοχή στην εμφάνιση κακοήθους νευροληπτικού συνδρόμου
- Χορήγηση άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων. Τα τυπικά αντιψυχωσικά δεν χορηγούνται γιατί επιδεινώνουν τον παρκινσονισμό.
 - Η κλοζαπίνη σε σχετικά χαμηλές δόσεις έχει δείξει στις διάφορες μελέτες ότι είναι αποτελεσματική. Το μειονέκτημα του φαρμάκου είναι ανάγκη για τακτικό αιματολογικό έλεγχο.
 - Η κουετιαπίνη χρησιμοποιείται ευρέως λόγω του ότι δεν επιδεινώνει τον παρκινσονισμό στην πλειονότητα των ασθενών

- Τα άλλα άτυπα αντιψυχωσικά (ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, αριπιπραζόλη) επιδεινώνουν τον παρκινσονισμό και συστήνονται μόνο σε ειδικές περιπτώσεις.
- Τα αντιψυχωσικά φάρμακα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ασθενείς με άνοια λόγω του κινδύνου πτώσεων, επιδείνωσης της γνωστικής λειτουργίας, καρδιοαγγειακών συμβαμάτων και θανάτου.
- Οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης μπορούν να βελτιώσουν την ψύχωση και να έχουν καλύτερο γνωστικό αποτέλεσμα στους ασθενείς με οπτικές ψευδαισθήσεις (ριβαστιγμίνη, δονεπεζίλη)

Γνωστικές διαταραχές και άνοια

- Από τους αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης, η ριβαστιγμίνη θεωρείται αποτελεσματική και κλινικά χρήσιμη. Η δονεπεζίλη, για την οποία υπάρχουν και θετικές μεγάλες κλινικές μελέτες, και η γαλανταμίνη είναι ενδεχομένως χρήσιμα φάρμακα για την άνοια στην νόσο Πάρκινσον, ειδικά εάν συνυπάρχει συμπτωματολογία νόσου Alzheimer's.
- Η μεμαντίνη, ανταγωνιστής του N-methyl-D-aspartate υποδοχέα (NMDA) δεν υποστηρίζεται ως θεραπεία στην άνοια στην νόσο Πάρκινσον.

Διαταραχές ύπνου και Εγρήγορση

- Για την ημερήσια Υπνηλία, θα πρέπει πιθανώς να γίνει αναπροσαρμογή της δόσεως των ντοπαμινεργικών φαρμάκων, και ιδιαίτερα των αγωνιστών ντοπαμίνης. Εάν σχετίζεται με ψυχιατρικές διαταραχές, όπως άγχος ή κατάθλιψη, αυτές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται αναλόγως. Εάν σχετίζεται με κακή ποιότητα ύπνου, αυτή θα πρέπει να αντιμετωπίζεται, ενδεχομένως και με προσαρμογή των ντοπαμινεργικών φαρμάκων. Σε περίπτωση που η υπνηλία επιμένει παρά τις ανωτέρω παρεμβάσεις, είναι ενδεχομένως κλινικά χρήσιμη η μοδαφινίλη.
- Για την αϋπνία, συνιστάται κατ' αρχήν καλή υγιεινή του ύπνου και βελτιστοποίηση της ντοπαμινεργικής θεραπείας, για να μην παρεμποδίζουν τα κινητικά συμπτώματα τον ομαλό ύπνο. Εάν υπάρχει ψυχιατρική συνιστώσα (άγχος, κατάθλιψη), αυτή πρέπει να αντιμετωπίζεται αναλόγως. Υπνωτικά φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν με προσοχή, ιδιαίτερα η μελατονίνη ή παράγωγά της.
- Για την Διαταραχή συμπεριφοράς κατά την διάρκεια του ύπνου REM (RBD), μπορεί να χρησιμοποιηθεί η κλοναζεπάμη ή η μελατονίνη ή τα παράγωγά της, όπως η αγομελατίνη.

Ορθοστατική υπόταση

- Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είτε αυξάνουν τον ενδοαγγειακό χώρο (φθοριοϋδροκορτιζόνη) είτε αυξάνουν τις περιφερικές αντιστάσεις (μιδοδρίνη)
- Η μιδοδρίνη είναι αγωνιστής των α_1 -αδρενεργικών υποδοχέων και προκαλεί αγγειοσύσπαση. Χορηγείται τρεις φορές ημερησίως με μέγιστη δόση 10mg σε κάθε δόση.
- Η φθοριοϋδροκορτιζόνη είναι ένα συνθετικό αλατοκορτικοειδές, που αυξάνει την επαναρρόφηση του ύδατος και του νατρίου από τους νεφρούς. Πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή λόγω της υποκαλιαιμίας και του κινδύνου νεφροτοξικής βλάβης.

Ουροκυστικές διαταραχές

- Η επιτακτική ούρηση ως αποτέλεσμα της υπεραντανκλαστικότητας του εξωστήρα αντιμετωπίζεται με αντιμουςκαρινικά φάρμακα και την μιραβεγρόνη (αγωνιστής των β_3 -αδρενεργικών υποδοχέων)
- Η οξυβουτίνη και η τολτεροδίνη επειδή διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό έχουν αυξημένο κίνδυνο για παρενέργειες από το ΚΝΣ.
- Η δαριφενασίνη, η φεσοτεροδίνη και το τρόσπιο είναι εκλεκτικοί M3 μουςκαρινικοί αποκλειστές, διέρχονται σε μικρό βαθμό των αιματοεγκεφαλικό φραγμό και δεν προκαλούν /επιδεινώνουν συνήθως την γνωστική λειτουργία.
- Η σολιφενασίνη έχει την μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τους M3 μουςκαρινικούς υποδοχείς και βελτιώνει την συχνουρία.
- Η μιραβεγρόνη, δεν έχει τις παρενέργειες των αντιμουςκαρινικών φαρμάκων και σε μία μελέτη το 60% των ασθενών εμφάνισε βελτίωση της νυκτουρίας και της βαρύτητας της επιτακτικής ούρησης.
- Για την δυσκολία ούρησης και την κατακράτηση ούρων δοκιμάζονται διάφοροι α_1 -αποκλειστές (αλφουζοσίνη, πραζοσίνη, δοξαζοσίνη, ταμσουλοσίνη, τεραζοσίνη, σιλοδοσίνη) οι οποίοι όμως μπορεί να επιδεινώσουν την ορθοστατική υπόταση
- Για την νυκτουρία μπορεί να γίνει μία καλύτερη βραδυνή ρύθμιση της ντοπαμινεργικής αγωγής και έχει δοκιμασθεί ενδορρινικό spray δεσμοπρεσσίνης

ΑΤΥΠΑ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Η προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση, το φλοιβασικό σύνδρομο και η ατροφία πολλαπλών συστημάτων είναι άτυπα παρκινσονικά σύνδρομα χωρίς γνωστή αποτελεσματική θεραπεία. Οι ασθενείς ωστόσο εμφανίζουν κάποια βελτίωση στα κινητικά τους συμπτώματα αρχικά με την χρήση ντοπαμινεργικών σκευασμάτων. Η χρήση τους είναι off label αλλά οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την χρήση τους ελλείψει αποτελεσματικών θεραπειών.

Προϊούσα Υπερπυρηνική Παράλυση (ΠΥΠ) και Φλοιβασική Εκφύλιση (ΦΒΕ)

Ντοπαμινεργικά φάρμακα Λεβοντόπα

- Συστήνεται η χορήγηση λεβοντόπα με καρβιντόπα ή βενζεραζίδη και η σταδιακή αύξηση της δόσης έως και 1000 mg / ημέρα για την αντιμετώπιση του παρκινσονισμού.

Αμανταδίνη

- Συστήνεται η χορήγηση αμανταδίνης έως και 400 mg / ημέρα, με σταδιακή αύξηση της δόσης και εφόσον είναι καλά ανεκτή, για την αντιμετώπιση του παρκινσονισμού.

ΑΤΡΟΦΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ

Ντοπαμινεργικά φάρμακα για την αντιμετώπιση του παρκινσονισμού

- Συστήνεται η δοκιμή με υψηλές δόσεις λεβοντόπα με καρβιντόπα ή βενζεραζίδη (έως και 1000 mg / ημέρα) για την αντιμετώπιση του παρκινσονισμού. Η δόση θα πρέπει να αυξάνεται σταδιακά και προσεκτικά

λόγω της πιθανής επιδείνωσης της ορθοστατικής υπότασης, αλλά και εμφάνισης επώδυνων υπερκινήσιων.

- Ομοίως συστήνεται μια προσπάθεια θεραπείας με αμανταδίνη έως 400 mg / ημέρα εάν είναι καλά ανεκτή χωρίς παρενέργειες, για την αντιμετώπιση του παρκινσονισμού.
- Συστήνεται μια προσπάθεια θεραπείας με ντοπαμινεργικούς αγωνιστές.

Αντιχολινεργικά και άλλα φάρμακα για τα ουρογεννητικά συμπτώματα

- Συστήνεται η χρήση αντιχολινεργικών και cGMP-ειδικών αναστολέων φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 για την αντιμετώπιση των ουρογεννητικών συμπτωμάτων, ωστόσο συστήνεται η στενή παρακολούθηση των παρενεργειών αυτών των αγωγών και η αργή αύξηση της δόσης τους.

Αδρενεργικά και άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της ορθοστατικής υπότασης

- Η μιδοδρίνη (midodrin) είναι α1-αδρενεργικός αγωνιστής, και έχει μελετηθεί σε πολλές ελεγχόμενες μελέτες, με αρκετά θετικά αποτελέσματα, σε δόσεις 3 × 5–10 mg/ημέρα.
- Παρόλο που η φρουδροκορτιζόνη δεν έχει ποτέ δοκιμαστεί σε ασθενείς με MSA σε μια ελεγχόμενη μελέτη, είναι κοινώς αποδεκτό από την κλινική πράξη ότι βελτιώνει τα συμπτώματα της ορθοστατικής υπότασης και η χρήση της συστήνεται, σε δόσεις 1–3 × 0,1 mg/ημέρα.

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 for Parkinson's Disease. *CMAJ* 2019 September 9;191:E989-1004
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. Postuma et al. Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 30:1591-98, 2015
10. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/chapter/Recommendations#diagnosing-parkinsons-disease>
11. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M *et al.* Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord* 2019;34:180-98
12. Chaudhuri CR, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:717-723.
13. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avello TP et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1641-1649.
14. Seppi K, Chaudhuri KR, Coelho M, Fox S, Katzenschlager R, Lloret S et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord* 2019;34:180-198.
15. Ffytche D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Weintraub D, Ballard C, Aasland D. The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2017;13:81-95
16. Ravina B, Marder K, Fernandez H, Friedman J, McDonald W, Murphy D et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH Work group. *Mov Disord* 2007;22:1061-1068
17. Ferreira J, Katzenschlager R, Bloem B, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurology* 2013;20:5-15

18. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand B, Weintraub D, Petersen R et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012;27:349–356.
19. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007 ;22:1689-707.
20. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, et al: Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006 ;66:996-1002.
21. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, 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, Suppl 3:S42-80.
22. Dubois B, Tolosa E, Katzenschlager R, Emre M, Lees A, Schumann G et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord* 2012; 27: 1230-1238.
23. Corvol JC, Artaud F, Cormier-Dequaire F, Rascol O, Durif F, Derkinderen P et al: Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 2018, 91(3):e189-e201.
24. Palma JA, Kaufmann O. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mov Disord* 2018;33:372-390.
25. Chaudhuri K, Schapira A. Non-motor symptoms of Parkinson disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:464-474.
26. Peyronnet B, Vulture G, Palma J, et al. (2018) Mirabegron in patients with Parkinson disease and overactive bladder symptoms: a retrospective cohort. *Parkinsonism and related Disorders*. 57: 22-26
27. Schootemeijer S, van der Kolk NM, Bloem BR, de Vries NM (2020) Current Perspectives on Aerobic Exercise in People with Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics*. 17(4):1418-1433
28. Μποσταντζοπούλου Σ, Κατσαρού Σ, Δαγκλής Ι (2020) Θεραπευτική αντιμετώπιση των μη κινητικών συμπτωμάτων της νόσου Πάρκινσον. *Νευρολογία* 29 (3): 25-39
29. Στεφανής Λ (2018) Διαγνωστικό πρωτόκολλο για τη νόσο Πάρκινσον. *Νευρολογία* 27 (2): 27-28
30. Σταμέλου Μ (2017) Διαγνωστικό πρωτόκολλο για τα άτυπα παρκινσονικά σύνδρομα *Νευρολογία* 27 (2): 6-10
31. Cattaneo C, Ferla RL, Bonizzoni E, Sardina M (2015) Long-Term Effects of Safinamide on Dyskinesia in Mid- to Late-Stage Parkinson's Disease: A Post-Hoc Analysis. *J Parkinsons Dis*. 5(3):475-81.
32. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt MH, Chirilineau D, Stocchi F, Lucini V, Giuliani R, Forrest E, Rice P, Anand R; Study 018 Investigators (2014). Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord*. 29(10):1273-80.

