



Review of the Therapeutic Management of Parkinson's Disease. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society – European Section. Part I: Early (Uncomplicated) Parkinson's Disease

European Journal of Neurology 2006; 13: 1170–85.

Parkinsono ligos gydymo apžvalga. Europos neurologų draugijų federacijos ir Judėjimo sutrikimų draugijos Europos skyriaus pranešimas. I dalis: ankstyva (nekomplikuota) Parkinsono liga

**M. Horstink
E. Tolosa
U. Bonuccelli
G. Deuschl
A. Friedman
P. Kanovsky
J. P. Larsen
A. Lees
W. Oertel
W. Poewe
O. Rascol
C. Sampaio**

Santrauka. Šio tyrimo tikslas buvo pateikti įrodymais pagrįstas rekomendacijas ankstyvai (nekomplikuotai) Parkinsono ligai (PL) gydyti remiantis literatūros apžvalga. Nekomplikuota PL nustatoma pacientams, kurie jaučia tik klasikinius motorinius simptomus, nėra motorinių gydymo sukeltų komplikacijų ar neuropsichiatrinį bei autonominių sutrikimų. Buvo atlikta MEDLINE, Cochrane bibliotekos ir Tarptautinio sveikatos technologijos įvertinimo agentūros tinklo (INAHTA) duomenų bazės literatūros paieška. Visų Europos neurologų draugijų federacijos narių buvo paprašyta pateikti nacionalines nuorodas. Ne Europos nuorodos buvo rastos naudojantis MEDLINE. Pirmoji nuorodų dalis nagrinėja ligos progresavimo prevencijos, simptominių motorinių reiškinių (parkinsonizmo) gydymo ir motorinių bei neuropsichiatrinį gydymo komplikacijų prevencijos problemas. Kiekvienai temai pateikiamos gydymo rekomendacijos, įskaitant ir įrodymų klasifikaciją. Įrodymų klasifikacija ir efektyvumo įvertinimas nurodyti remiantis EFNS rekomendacijomis. Esant nepakankamiems moksliniams duomenims, suformuluotas sutarimas (geros praktikos nuoroda).

Raktažodžiai: gydymo rekomendacijos, Parkinsono liga, farmakoterapija, fizioterapija, apžvalga.

Neurologijos seminarai 2008; 12(38): 231–239

PAGRINDIMAS

Pradinėse ligos stadijose gydymas levodopa yra efektyviausias gerinant motorinius Parkinsono ligos (PL) simptomus. Bet ilgalaikis gydymas sukelia motorinės veiklos fluktuacijas, diskinezijas ir neuropsichiatrines komplikacijas.

Iš anglų kalbos vertė gydytoja neurologė Ieva Sereikė (VU MF Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras)

PL progresuojant, pacientui pasireiškia simptomų, kurie nereaguoja į gydymą levodopa, pvz., sustingimo epizodai, autonominės funkcijos sutrikimai, kritimai, demencija ir simptomai, susiję su kitų vaistų vartojimu. Didėjant PL gydymo galimybėms ir dažnėjant galimo gydymo nepageidaujamiems reiškiniais bei gydymo komplikacijoms, tikslinga suformuluoti patikimus paciento gydymo standartus remiantis šiuolaikine mokslinė informacija.

Šis dokumentas pateikia mokslškai pagrįstas gydymo rekomendacijas. Jei turimi įrodymai yra žemesni nei C kla-

sės arba jei mokslinių įrodymų visai nėra, pateikiama geros praktikos rekomendacija remiantis nuorodų sukūrimo grupės patirtimi.

Metodai

Europos neurologų draugijų federacija (EFNS) ir Judėjimo sutrikimų draugijos Europos skyrius (MDS-ES) pakvietė autorius parengti šiais įrodymais pagrįstas nuorodas.

Paieškos strategija

Buvo atlikta MEDLINE, visos duomenų bazės Cochrane bibliotekos ir Tarptautinio sveikatos technologijos įvertinimo agentūros tinklo (INAHTA) duomenų bazės literatūros paieška iki 2005 m. gegužės mėn. Vėlesnėse diskusijose buvo pridėti susiję straipsniai iki 2006 m. sausio mėn. Duomenų bazėse taip pat ieškota esamų nuorodų ir gydymo rekomendacijų. EFNS narių buvo paprašyta jų nacionalinių rekomendacijų. Taip pat buvo patikrintas straipsnių ir pranešimų literatūros sąrašas.

Sutarimo pasiekimas

Moksliniai įrodymai klasifikuoti ir rekomendacijos įvertintos remiantis EFNS nuorodomis [1]. Šis pranešimas remiasi aukščiausios klasės įrodymais ir, kai tik yra IV klasės įrodymai arba visai nėra mokslinių įrodymų, pateikiama geros praktikos nuoroda.

Po pirminio susitikimo, kuriame buvo aptarti pagrindinis formatas ir metodologija, šeši darbo grupės nariai pateikė pirmą pranešimo versiją, kurią visi grupės nariai pakomentavo elektroniniu paštu ir keturių EFNS bei MDS kongresų metu. Diskusija vyko, kol buvo pasiektas sutarimas. Paskutiniame susitikime, vykusiam 2005 m. rugsėjo mėn., šeši pirmieji autoriai pabaigė tekstą ir visi darbo grupės nariai jį patvirtino.

Vaisto dozių ir vartojimo būdo rekomendacijas, kontraindikacijas skaitytojui patariama ieškoti gamintojo instrukcijose, nebent ši informacija būtų pateikiama nuoro-dose.

ANKSTYVOS (NEKOMPLIKUOTOS) PL GYDYMAS

Šiame skyriuje aptariami vaistai, skiriami PL gydyti. Vėliau aptariamos nemedikamentinės intervencijos esant ankstyvai (nekomplikuotai) PL.

Neuroprotekcija

Iki šios dienos nėra patikimų klinikinių tyrimų, pateikiančių tikrą farmakologinės neuroprotekcijos įrodymų. Nors daug preparatų atrodo perspektyvūs atliekant laboratorinius tyrimus, vis dar sunku pasirinkti tinkamus klinikinių tyrimų siekiamuosius rodiklius, kuriems neturėtų įtakos tyrime skiriamas gydymas. Šiuo metu neuroproteciniai

riluzolio (II klasė [2]), kofermento Q10 (II klasė [3]) ir glijos ląstelių neurotrofinio faktoriaus (GDNF) (II klasė [4]) tyrimai nepagrindžia šių preparatų skyrimo neuroprotekcijai klinikinėje praktikoje. Nors septynių stebėjimo tyrimų metaanalizė rodo, kad vitamino E vartojimas gali apsaugoti nuo PL (III klasė [5]), šis vitaminas neturi neuroprotekcinio poveikio pacientams, sergantiems PL (I klasė [6]). Toliauose skyriuose aprašomas neuroprotekcinius vaistų, kurių simptominis poveikis yra žinomas, veikimas.

MAO-B inhibitoriai

Ankstyvos PL tyrimai (I ir II klasė [6–10]) rodo, kad selegilinas atitolina dopaminerginį gydymą > 6 mėnesius, kartu ir negalios progresavimą. Visgi pradinis selegilino pranašumas nėra ilgalaikis [11]. Dar daugiau, daryti išvadą apie neuroprotekcinių, skirtingai nei simptominių, selegilino poveikį, sergant PL, duomenų nepakanka. Rasagilino simptominis poveikis įrodytas TEMPO tyrime [12]. Vėliau šie pacientai buvo stebimi tęstiniame tyrime, kuris rodo, kad pacientams, 12 mėnesių gydytiems rasagilinu, funkcinis blogėjimas buvo mažesnis nei asmenims, kuriems gydymas buvo atidėtas 6 mėnesius, tai galėtų rodyti neuroprotekcinį poveikį [13].

Levodopa

Vienintelis placebo kontroliuojamas levodopos neuroprotekcijos tyrimas neįtikina apie neuroprotekcinių, priešingai nei simptominių, poveikį (I klasė [14]). Mirštamumo tyrimai rodo geresnį išgyvenamumą skiriant levodopą (III klasė [15], apžvalga [16]).

Dopamino agonistai

I klasės randomizuoti, kontroliuojami bromokriptino, pramipeksolio ir ropinirolio tyrimai nepateikė įtikinamų įrodymų dėl neuroprotekcijos [9, 17, 18]. Pradėjus PL gydymą bromokriptinu, o ne levodopa, mirštamumo rodikliai nepagerėja (II klasė [19, 20]).

Anticholinerginiai preparatai, amantadinas, KOMT inhibitoriai

Su šiais vaistais arba nėra atlikta klinikinių tyrimų, arba šie preparatai neapsaugo nuo PL progresavimo.

SIMPTOMINIS MEDIKAMENTINIS PARKINSONIZMO GYDYMAS

Anticholinerginiai preparatai

Veikimo mechanizmas

Manoma, kad anticholinerginiai preparatai koreguoja sutrikusią pamato branduolių dopamino ir acetilcholino aktyvumo pusiausvyrą. Kai kurie anticholinerginiai vaistai, pvz., benzotropinas, taip pat gali blokuoti dopamino su-naudojimą centriniuose dopaminerginiuose neuronuose.

Anticholinerginiai preparatai, naudojami PL gydyti, selektyviai blokuoja muskarininius receptorių.

Simptominis parkinsonizmo gydymas (monoterapija)

Trys II klasės tyrimai parodė, kad, gerinant motorinę funkciją sergant PL, monoterapija anticholinerginiais preparatais gali būti veiksmingesnė nei placebo (bornaprinas [21], benzheksolis [22, 23]). Biperidenas yra toks pat veiksmingas kaip ir apomorfinas pacientams, kuriems yra parkinsoninis drebulėjimas (III klasė [24]). Visgi tiriant, ar anticholinerginiai preparatai yra veiksmingesni gydant drebulimą, o ne kitus simptomus, gauti prieštaringi rezultatai. Šie rezultatai atitinka apžvalgą, rodančią, kad anticholinerginiai vaistai turi tik nedidelę įtaką PL simptomams ir kad įrodymai dėl ypatingo poveikio drebulėjimui neįtikinantys [25, 26].

Papildomas parkinsonizmo gydymas

II klasės triheksifenidilio [27], benzotropino [28] ir bornaprinino [29] tyrimai pacientams, kuriems skiriama levodopa, ir dvi apžvalgos rodo, kad papildomas gydymas anticholinerginiais preparatais tik labai nedaug veikia PL simptomus levodopa gydomiems pacientams, duomenys apie poveikį, specifinį drebulėjimui, neįtikinantys [25, 26].

Motorinių komplikacijų prevencija

Tyrimų nėra.

Simptominis nemotorinių reiškinių gydymas

Dėl nepageidaujamų reiškinių rizikos (žr. toliau) centrinio poveikio anticholinerginiai preparatai dažniausiai nerekomenduojami nemotoriniams, pvz., autonominės funkcijos sutrikimams, simptomams gydyti.

Saugumas

Klinikinis anticholinerginių preparatų vartojimas yra ribotas dėl nepageidaujamų reiškinių ir kontraindikacijų. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai yra neryškus matymas, šlapimo susilaikymas, pykinimas, vidurių užkietėjimas (kartais sukiantis paralyžinį žarnų nepraeinamumą) ir burnos džiuvimas. Sumažėjęs prakaitavimas, ypač pacientams, vartojantiems neuroleptikus, gali sukelti mirtiną šilumos smūgį. Anticholinerginiai preparatai negali būti skiriami pacientams, sergantiems uždaro kampo glaukoma, tachikardija, prostatos hipertrofija, virškinimo trakto obstrukcija ir megacolon.

Sutrikusi protinė veikla (dažniausiai trumpalaikės atminties ir išmokymo sutrikimai) yra gerai dokumentuotas centrinės nervų sistemos nepageidaujamas reiškinys, pasibaigiantis nutraukus vaisto vartojimą (IV klasė [30]). Todėl, jei kartu yra demencija, anticholinerginiai preparatai neturėtų būti skiriami.

Staigus anticholinerginių preparatų nutraukimas gali sukelti rikošeto fenomeną – parkinsonizmo požymiai gali reikšmingai pablogėti. Todėl šie preparatai turi būti nutraukiami palaipsniui ir labai atsargiai [31, 32].

Amantadinas

Veikimo mechanizmas

Amantadino veikimo mechanizmas išlieka nevisiškai aiškus. Manoma, kad jis blokuoja N-metil-D-aspartato

(NMDA) gliutamato receptorių ir turi anticholinerginio poveikio. Kiti duomenys rodo į amfetaminą panašų poveikį: presinaptinio dopamino atsargų atpalaidavimą.

Simptominis parkinsonizmo gydymas (monoterapija)

II klasės tyrimai [22, 33–35] ir apžvalgos [25, 36] rodo, kad amantadinas pagerina simptomus.

Papildomas parkinsonizmo gydymas

Amantadino pridėjimas prie anticholinerginių preparatų yra geriau nei placebo, pagerėjimas ryškesnis sunkiai sergantiems pacientams (II klasė [37, 38]).

Per 9 savaites amantadinas buvo naudingas pridėjus prie levodopos (II klasė [39]): ryškesnis pagerėjimas pacientams, vartojantiems nedideles levodopos dozes (II klasė [40]). Kartu su žemos klasės įrodymų tyrimų rezultatais (apžvalgos [25, 36]), šie duomenys rodo, kad amantadinas ko gero yra veiksmingas kaip papildomas gydymas, bet ilgalaikis poveikis nėra įrodytas.

Motorinių komplikacijų prevencija

Tyrimų nėra.

Simptominis nemotorinių reiškinių gydymas

Nėra duomenų.

Saugumas

Nepageidaujami reiškiniai paprastai yra lengvi, dažniausiai tai yra galvos svaigimas, nerimas, sutrikusi koordinacija ir nemiga (< 5%), pykinimas ir vėmimas (5–10%), galvos skausmas, naktiniai košmarai, ataksija, sumišimas / sujaudinimas, mieguistumas, vidurių užkietėjimas / viduriavimas, anoreksija, kserostomija ir *livedo reticularis* (5%). Rečiau pasitaiko psichozė, sutrikęs mąstymas, amnezija, neaiški kalba, hiperkinezės, hipertenzija, šlapimo susilaikymas, sumažėjęs lytinis potraukis, dusulys, bėrimas ir ortostatinė hipotenzija (vartojant ilgą laiką) [25].

MAO-B inhibitoriai

Veikimo mechanizmas

Selegilinas ir rasagilinas slopina monoamino oksidazės izofermento B tipo (MAO-B) veikimą. MAO-B apsaugo nuo dopamino skilimo, tai padidina dopamino kiekį. Kiti poveikiai taip pat gali turėti klinikinės reikšmės [41]. Priešingai nei selegilinas, rasagilinas nėra metabolizuojamas iki amfetamino ir neturi simpatomimetinio poveikio.

Simptominis parkinsonizmo gydymas (monoterapija)

Penki iš šešių tyrimų su tipiniu 3–12 mėnesių stebėjimo periodu (I ir II klasė [6, 8, 10, 42–44]) ir metaanalizė [45] rodo nedidelį simptominį selegilino monoterapijos poveikį (I klasė). Vienas rasagilino tyrimas taip pat rodo reikšmingą PL Gyvenimo kokybės klausimyno rezultato pagerėjimą. Nors Unifikuotos PL vertinimo skalės (UPDRS) pokytis nebuvo stebėtas, lyginant pradinį rezultatą su rezultatu po 6 mėnesių, bet buvo stebėtas reikšmingas UPDRS pagerėjimas po 6 mėnesių, lyginant su placebo (I klasė [17]).

Papildomas parkinsonizmo gydymas

Klinikiniai tyrimai (I klasė [46–50]) ir metaanalizė [45], kur vertinamas selegilino pridėjimas prie kitų vaistų nuo

Parkinsono ligos (dažniausiai levodopos), nerodo nuolatinio teigiamo poveikio pagrindiniams PL simptomams pacientams, kuriems nėra motorinių fluktuacijų. Rasagilinas tokiame kontekste netirtas.

Motorinių komplikacijų prevencija

Selegilinas neturėjo poveikio apsaugant nuo motorinių komplikacijų, įskaitant nusidėvėjimą, įjungimo-išjungimo fluktuacijas ir diskinezijas (I klasė [5]; II klasė [52, 53]). Rasagilinas tokiame kontekste netirtas.

Simptominių nemotorinių reiškinių gydymas

II klasės tyrimas neparodė selegilino poveikio depresijai sergant PL [54]. MAO-B inhibitoriai nebuvo tirti kitiems nemotoriniams simptomams gydyti.

Saugumas

Kaip ir skiriant bet kurį dopaminerginį preparatą, MAO-B inhibitoriai gali sukelti daug nepageidaujamų dopaminerginių reiškinių. Skiriant šiuo metu rekomenduojamas dozes, tiramino sukeltos hipertenzijos („sūrio poveikio“) rizika yra nedidelė [55]. Baimė, kad selegilino ir levodopos kombinacija padidina mirštamumą [56], yra sušvelninta [57].

KOMT inhibitoriai

Veikimo mechanizmas

Katechol-O-metiltransferazės (KOMT) inhibitoriai sumažina levodopos skaldymą, pailgina jos gyvavimo plazmoje laiką ir pailgina kiekvienos levodopos dozės veikimo laiką. Terapinės entakapono dozės veikia tik periferijoje ir nepakeičia centrinio KOMT aktyvumo.

Simptominių parkinsonizmo gydymas (monoterapija)

Nėra duomenų (KOMT inhibitoriai turėtų būti visada skiriami su levodopa).

Papildomas parkinsonizmo gydymas

Yra publikuoti keturi tyrimai (I ir II klasės), kuriuose vertinamas KOMT inhibitorių efektyvumas pacientams, kuriems nėra motorinių fluktuacijų. Dviejuose tirtas tolkaponas [58, 59], kituose dviejuose – entakaponas [60, 61]. Visuose tyrimuose stebėtas nedidelis teigiamas poveikis kontroliuojant PL simptomus, ypač atsispindinčius UPDRS II dalyje (kasdienė veikla), bet rezultatai nebuvo nuoseklūs.

Motorinių komplikacijų prevencija

Tyrimų nėra.

Simptominių nemotorinių reiškinių gydymas

Tyrimų nėra.

Saugumas

Katechol-O-metiltransferazės inhibitoriai padidina levodopos prieinamumą, todėl padidina dopaminerginių nepageidaujamų reiškinių dažnį, įskaitant pykinimą, kardiovaskulines ir neuropsichiatrines komplikacijas. Viduriavimas ir šlapimo spalvos pasikeitimas yra dažniausiai registruoti nedopaminerginiai nepageidaujami reiškiniai.

Tolkaponas gali padidinti kepenų transaminazių kiekį. Gauta pranešimų apie mirtiną kepenų pažeidimą. Europos medicininių produktų vertinimo agentūra (EMA) palaikė

tolkaponu skyrimą pacientams, vartojantiems levodopą, kuriems kitas KOMT inhibitorius nebuvo veiksmingas, bet skyrė griežtus saugumo apribojimus [62]. Tolkaponą gali skirti tik gydytojai, turintys patyrimo gydant pažengusią PL. Rekomenduojama dozė yra 100 mg tris kartus per dieną. Pacientams pirmus metus kas dvi savaites reikia atlikti kraujo tyrimus dėl kepenų funkcijos, kitus 6 mėnesius – kas 4 savaites ir vėliau – kas 8 savaites. Šio vaisto negalima skirti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, anksčiau buvo piktybinis neuroleptinis sindromas, rabdomiolizė ar hipertermija. Kombinacija su selektyviu MAO-B inhibitoriumi (selegilinu) yra leidžiama, jei MAO-B inhibitoriaus dozė neviršija leidžiamos dozės.

Levodopa

Veikimo mechanizmas

Levodopa veikia virsdama į dopaminą. Ji skiriama kartu su dekarboksilazės inhibitoriumi (karbidopa, benserazidu) siekiant apsaugoti nuo periferinio vartimo į dopaminą ir dėl to sukeliama pykinimo bei vėmimo.

Simptominių parkinsonizmo gydymas (monoterapija)

Levodopos efektyvumas tvirtai nustatytas per daugiau nei 30 klinikinio vartojimo metų [25, 63]. Nesenais I klasės tyrimais patvirtino nuo dozės priklausomą reikšmingą UPDRS balo sumažėjimą, kai skiriama levodopa, lyginant su placebo [14].

Vertinant simptominių poveikių, įrodyta, kad levodopa yra geresnė nei dopamino agonistai. Levodopa geresnė nei bromokriptinas, bent pirmaisiais metais (II klasė [19]). Cochrane apžvalgoje nustatytas panašus levodopos ir bromokriptino poveikis funkcijos sutrikimui ir negaliai [64]. Levodopos simptominis poveikis taip pat geresnis nei ropiniolio (I klasė [18]), pramipeksolio (I klasė [65]), pergolido (III klasė [66]), lisurido (III klasė [66]) ir karbegolino (I klasė [68]). Sisteminės apžvalgos, rodančios, kad levodopos monoterapija lemia geresnius UPDRS balus nei karbegolinas, pramipeksolis, ropiniolis [25, 63] bei bromokriptinas, lisuridas ir pergolidas [63], patvirtina šių atskirų tyrimų rezultatus.

Papildomas parkinsonizmo gydymas

Levodopos papildymas kitu vaistu nuo Parkinsono ligos, esant stabiliai PL eigai, siekiant pagerinti simptomų kontrolę, yra dažnas reiškinys klinikinėje praktikoje (IV klasė).

Motorinių komplikacijų prevencija (rizikos sumažinimas)

Motorinių komplikacijų (t. y. fluktuacijų ir diskinezijų) prevencija, skiriant levodopą, atrodo prieštaringa, nes šias komplikacijas sukelia pati levodopa. Dažniausiai iš pradžių levodopa skiriama tris kartus per dieną, tai leidžia kontroliuoti simptomus dieną, bet po kelių mėnesių ar metų, taikant ilgalaikį gydymą, gali atsirasti motorinių komplikacijų (žr. skyrelį „Saugumas“). Visgi atidžiai trumpinant dozės intervalus, kai siekiama kompensuoti kiekvienos levodopos dozės efekto trumpėjimą (nusidėvėjimą) ir mažinama kiekviena levodopos dozė, siekiant sumažinti

poveikio laipsnį (didžiausios dozės diskinezijas), galima atitolinti šių motorinių komplikacijų atsiradimą.

Simptominių nemotorinių reiškinių gydymas

Ar levodopa pagerina nuotaiką, sergant PL, yra diskutuojama [69–71], taip pat kaip ir dėl to, ar levodopa turi įtakos pažintinėms funkcijoms (apžvalgos [72–74]). Išjungimo periodo psichiatriniai simptomai (nerimas, panikos atakos ir depresija) ir kiti nemotoriniai simptomai (gausus praktavimas, skausmas, nuovargis ir akatizija) gali būti palengvinti pakeitus levodopos skyrimo režimą (IV klasė [75–78]).

Saugumas

Dauguma gyvūnų modelių ir žmonių tyrimų neparodė greitesnio dopaminerginių neuronų žuvimo ilgą laiką skiriant levodopą įprastomis terapinėmis dozėmis (apžvalgos [25, 79, 80]). Metaanalizė neparodė su gydymu susijusių mirčių ar gyvybei grėsmingų įvykių [63]. Periferiniai nepageidaujami reiškiniai yra virškinimo trakto ir kardiovaskulinės sistemos funkcijos sutrikimai (apžvalgos [25, 63, 77, 81, 82]).

Centriniai nepageidaujami reiškiniai yra levodopos sukelti motoriniai reiškiniai, įskaitant fluktuacijas, diskinezijas ir distoniją, taip pat psichiatriniai nepageidaujami reiškiniai – sumišimas, haliucinacijos ir miego sutrikimai (apžvalgos [63, 77, 81]). Metaanalizėje nustatyta apie 40% motorinių fluktuacijų ir diskinezijų tikimybė po 4–6 metų levodopos vartojimo [83]. Rizikos veiksniai yra jaunesnis amžius, ilgesnė ligos trukmė ir levodopa [14, 84–89] (apžvalgos [63, 77, 81]). Atskiruose tyrimuose motorinių fluktuacijų ir diskinezijų procentas svyruoja nuo 10% iki 60% pacientų po 5 metų, ir iki 80–90% vėliau [63, 77]. Neuropsichiatrinės komplikacijos pasireiškia < 5% naujai levodopa pradėtiems gydyti pacientams (apžvalga [63, 77]).

CR levodopos formulotė

Veikimo mechanizmas

Levodopos gyvavimo pusperiodis yra trumpas, tai galiausiai sukelia trumpalaikį atsaką ir nusidėvėjimo (dozės pabaigos) efektą. Kontroliuojamo išsiskyrimo (CR) formulotė prailgina vienos levodopos dozės poveikį ir sumažina kasdienių dozių skaičių.

Simptominių parkinsonizmo gydymas (monoterapija)

Įprastinė ir CR levodopa panašiai veikia naujai pradėtiems gydyti pacientams po 5 metų (I klasė [90]), taip pat ir labiau pažengusią PL, gydant maždaug 10 metų ir nesant motorinių komplikacijų (I klasė [91]).

Motorinių komplikacijų prevencija

Kontroliuojamo išsiskyrimo levodopa neturi reikšmingo nuo motorinių komplikacijų ar diskinezijų atsiradimo apsaugančio poveikio, lyginant su įprastine levodopa (I klasė [90, 92, 93]).

Dopamino agonistai

Veikimo mechanizmas

Iš devynių šiuo metu Parkinsono ligai gydyti registruotų dopamino agonistų penki yra ergo derivatai (bromokripti-

nas, karbegolinas, dihidroergokriptinas, lisuridas ir pergolidas) ir keturi yra ne ergo derivatai (apomorfina, piribedilis, pramipeksolis ir ropinirolis).

Manoma, kad agonistinis D₂ receptorių poveikis lemia priešparkinsoninį efektą. D₂ poveikis taip pat paaiškina periferinius (pykinimas ir vėmimas), kardiovaskulinius (ortostatinė hipotenzija) ir neuropsichiatrinus (mieguistumas, psichozė ir haliucinacijos) nepageidaujamus reiškiniai. Be to, dopamino agonistai turi ir kitų savybių (pvz., antiapoptotinis poveikis), tai paskatino tirti neuroprotekcinės šių preparatų savybes.

Išskyrus apomorfina, kuris gali būti skiriamas tik po oda (injekcija ar pompa) [94], visi dopamino agonistai skiriami tabletėmis. Šiuo metu tiriamas PL gydyti naujo ne ergo derivato dopamino agonisto rotigotino pleistras [95].

Simptominių parkinsonizmo gydymas (monoterapija)

Agonistai, lyginant su placebo. Dihidroergokriptinas [96], pergolidas [97], pramipeksolis [98] ir ropinirolis [99] yra veiksmingi gydant ankstyvą PL (I klasė). Bromokriptinas ir karbegolinas yra tikriausiai veiksmingi skiriant kaip monoterapiją esant ankstyvai PL (II ir III klasė [68, 100–102]). Lisuridas [67] ir piribedilis [103] yra galimai veiksmingi (IV klasė).

Agonistai, lyginant su levodopa. Levodopa yra efektyvesnė nei bet kuris dopamino agonistas, skiriant monoterapiją tabletėmis (žr. skyrių „Levodopa“). Dalis pacientų, kuriems vis dar galima skirti agonisto monoterapiją, progresyviai mažėja bėgant laikui iki < 20% po 5 metų nuo gydymo pradžios (I klasė: bromokriptinas [52, 101], karbegolinas [102], pramipeksolis [104] ir ropinirolis [105]). Dėl šios priežasties po kelerių gydymo metų daugumai pacientų, kurie iš pradžių vartojo agonistą, bus paskirta levodopa vietoje agonisto arba kartu su juo siekiant kontroliuoti parkinsonizmo simptomus. Per paskutinį dešimtmetį plačiai paplito praktika pradėti gydymą dopamino agonistu ir pridėti levodopą vėliau, jei būklė blogėja arba simptomai tampa nekontroliuojami skiriant vien tik agonistą. Nors anksčiau buvo kombinuojamas agonistas, pvz., bromokriptinas ar lisuridas, su levodopa pirmaisiais gydymo mėnesiais (ankstyvos kombinacijos taktika) (II klasė: bromokriptinas [106], lisuridas [107]). Nėra atlikta tyrimų, vertinančių, kuri taktika yra geresnė.

Agonistai, lyginant su agonistais. Remiantis turimais negausiais duomenimis (II klasė: bromokriptinas, lyginant su ropinioliu [108,109], III klasė: bromokriptinas, lyginant su pergolidu [110]), skirtumai, jei jie ir egzistuoja, tarp agonistų lieka abejotini.

Agonistai, lyginant su kitais vaistais nuo Parkinsono ligos. Nėra publikuota tiesioginių palyginimų tarp agonistų monoterapijos ir kitų vaistų esant ankstyvai PL. UPDRS balų pokyčiai skiriant dopamino agonistus dažniausiai yra geresni nei skiriant MAO-B inhibitorius, tai galėtų rodyti geresnį simptominių poveikį.

Papildomas parkinsonizmo gydymas

Agonistai, lyginant su placebo. Remiantis I klasės įrodymais, dauguma agonistų yra efektyvesni gerinant pagrindi-

nus parkinsonizmo motorinius simptomus pacientams, jau gydomiems levodopa. Tai taikytina apomorfinui [111], bromokriptinui [112, 113], karbegolinui [114], pergolidui [115], piribediliui [116] ir pramipeksoliui [117–119]. Egzistuojantys duomenys yra mažiau įtikinantys (II klasė) skiriant dihidroergokriptiną [120], lisuridą [107] ir ropinrolį [121].

Agonistai, lyginant su agonistais. Keli I ir II klasės tyrimai palygino simptominių dviejų skirtingų dopamino agonistų poveikį parkinsono ligos simptomams skiriant kartu su levodopa – bromokriptinas skirtas kaip palyginamasis preparatas. Šie duomenys negali būti labai reikšmingi klinikinėje praktikoje dėl pranešimų metodologinių klaidų (karbegolinas [122], lisuridas [123, 124], pergolidas [110, 125–127], pramipeksolis [113] ir ropinrolis [128]). Klinikinėje praktikoje kartais dėl efektyvumo ar saugumo vienas dopamino agonistas keičiamas kitu. Dauguma turimų duomenų remiasi atvirais IV klasės tyrimais, kai gydymas pakeičiamas staiga [29–136]. Dažniausiai siūloma empirinė konvertavimo lentelė su dozės ekvivalentu: 10 mg bromokriptino = 1 mg pergolido = 1 mg pramipeksolio = 2 mg karbegolino = 5 mg ropinriolio.

Agonistai, lyginant su kitais vaistais nuo Parkinsono ligos. Bromokriptinas [137] ir pergolidas [138] buvo lyginami su KOMT inhibitoriumi tolkaponu (II klasė). Nebuvo stebėta reikšmingo skirtumo pagal efektyvumą pagrindiniams Parkinsono ligos simptomams.

Motorinių komplikacijų prevencija

Agonistai, lyginant su levodopa. I klasės randomizuoti kontroliuojami tyrimai rodo, kad ankstyvas dopamino agonisto paskyrimas gali sumažinti motorinių komplikacijų dažnį, lyginant su levodopa (karbegolinas [102], pramipeksolis [104] ir ropinrolis [18, 105]). Prie panašios išvados prieita ir skiriant bromokriptiną (II klasė [52, 101, 139]) bei pergolidą (II klasė [140]). Dėl lisurido gauti prieštaringi rezultatai [67, 107].

Agonistai, lyginant su agonistais. Nėra duomenų, kad vienas agonistas galėtų būti veiksmingesnis nei kitas apsaugant ar atitolinant motorines komplikacijas. Vienintelis publikuotas II klasės palyginimas (ropinrolis lyginamas su bromokriptinu [109]) neparodė skirtumo tarp šių preparatų pagal diskinezijų dažnį po 3 metų.

Agonistai, lyginant su kitais vaistais nuo Parkinsono ligos. Tyrimų nėra.

Simptominis nemotorinių reiškinių gydymas

Nėra įrodymų, kad simptomai, pvz., nerimas, miego sutrikimai ar skausmas, gali būti gydomi dopamino agonistais. Tikėtina, kad šie simptomai, ypač jei iš dalies reaguoja į gydymą levodopa ir atsiranda ar pablogėja išjungimo periodu, gali pagerėti skiriant dopaminerginį medikamentą, bet įtikinančių duomenų trūksta. Priešingai, autonominiai Parkinsono ligos simptomai, pvz., ortostatinė hipotenzija, pablogėja skiriant dopaminerginius medikamentus, įskaitant ir dopamino agonistus, tikriausiai dėl simpatolitinio poveikio (žr. „Gydymo rekomendacijų“ skyrių apie neuropsichiatrines komplikacijas II nuorodų dalyje).

Saugumas

Dopamino agonistai ir kiti aktyvūs dopaminomimetiniai vaistai turi panašų saugumo profilį. Nepageidaujami reiškiniai, pvz., pykinimas, vėmimas, ortostatinė hipotenzija, sumišimas, haliucinacijos ir mieguistumas, gali pasireikšti vartojant bet kuriuos iš šių vaistų. Skiriant agonistus, dažnai matomas periferinis kojų patinimas.

Haliucinacijos ir mieguistumas yra dažnesni skiriant kai kuriuos agonistus nei levodopą (I klasė [141, 142]). Nėra įtikinančių įrodymų, kad bet kuris agonistas yra geriau toleruojamas nei bromokriptinas. Visgi reta, bet sunki pleuropulmoninė ar retroperitoninė fibrozė pasitaiko dažniau skiriant ergo agonistus, nei ne ergo agonistus. Taip pat ir širdies vožtuvų pažeidimas, nors pastaruoju metu ši komplikacija yra dažniausia skiriant pergolidą [143]. Dėl šios priežasties pergolidas skiriamas tik kaip antro pasirinkimo alternatyva, kai kiti agonistai nėra veiksmingi.

Ergoterapija, fizioterapija ir kalbos terapija

Veikimo mechanizmas

Ergoterapija, fizioterapija ir kalbos terapija siekiama išmokyti pacientą kovoti su emocinėmis problemomis, negalia ir invalidumu.

Ligos progresavimo prevencija

Didesnis fizinis aktyvumas gali sumažinti PL riziką vyrams (IV klasė [144–146]).

Simptominis parkinsonizmo gydymas (monoterapija)

Tyrimų nėra.

Papildomas parkinsonizmo gydymas

Dauguma fizioterapijos, kalbos terapijos ir reabilitacijos tyrimų, sergant PL, rodo pagerėjimą bent pagal vieną rodiklį. Dažnai sunku interpretuoti klinikinę šio pagerėjimo svarbą; ilgalaikis poveikis išlieka neaiškus.

Keli II–III klasės tyrimai rodo, kad fizioterapija, ypač fiziniai pratimai, pagerina Parkinsono ligos motorinius sutrikimus ir negalią [147–154]. Keli apžvalginiai straipsniai taip pat pabrėžia teigiamą fizioterapijos poveikį [63, 155–157], nors kituose nurodoma, kad nepakanka įrodymų siekiant patvirtinti ar paneigti poveikį gydant PL [25, 63, 158–160]. Praktika ir specifinės mokymo strategijos pagerina motorinę funkciją [161, 162].

Sensorinių užuominų taktika, pvz., ramentai arba garsinis žingsniavimas, gali pagerinti eiseną ir sumažinti sustingimą kai kuriems pacientams (III–IV klasės [163–169]; apžvalga [170]), bet gali sulėtinti ėjimo greitį ir yra neveiksminga esant įjungimo sustingimui kitiems pacientams (III klasė [171, 172]).

Nefarmakologinio gydymo poveikis kritimams tirtas vyresniems pacientams, bet nėra I–III klasės tyrimų, vertinančių šį poveikį PL sergantiems asmenims. Vyresniems pacientams yra efektyvu atlikti sveikatos ir aplinkos rizikos veiksnių korekciją, stiprinti raumenis, mokyti laikytis pusiausvyros, atlikti namų rizikos faktorių korekciją ir nutraukti psichotropinių vaistų vartojimą (III–IV klasės [173, 174]).

Trys apžvalgos nustatė nepakankamus įrodymus dėl kalbos ir kalbėjimo terapijos esant dizartrijai [25, 175, 176]. Ramig ir kt. [177, 178] parodė, kad Lee Silverman balso terapija (LSVT) pagerina balso intensyvumą ir fonaciją. Garso aukštį ribojantis balso gydymas (PLVT) taip pat padidina balso garsumą, bet riboja garso aukštį ir apsaugo nuo įtempto balo (IV klasė [179]). Nėra mokslinių įrodymų, patvirtinančių ar paneigiančių nefarmakologinės rijimo terapijos efektyvumą, esant disfagijai sergant PL [160, 180].

Motorinių komplikacijų prevencija
Tyrimų nėra.

Simptominių nemotorinių reiškinių gydymas
Nėra specialių I–III klasių tyrimų. Geros praktikos nuoroda rekomenduoja laikytis bendrų gydymo principų.

Saugumas
Praktika rodo, kad toks gydymas yra saugus.

Išvados apie paciento priežiūrą
Fizioterapija, ypač fiziniai pratimai ir užuominos, yra tikriausiai veiksminga (B lygis). Kalbos terapija galbūt yra veiksminga (C lygis). Visgi ilgalaikė tokio gydymo nauda lieka neaiški. Anksčiau aptarti tyrimai ir rekomendacijos taikomi kaip papildomas gydymas sergant PL. Negalima suformuluoti rekomendacijų apie fizioterapijos, kaip mototerapijos, taikymą gydant PL.

ANKSTYVOS (NEKOMPLIKUOTOS) PL GYDYMO REKOMENDACIJOS

Negydyti pacientai

Optimalus gydymo pradžios laikas nėra aiškiai nustatytas. Kai tik Parkinsono ligos simptomai ima turėti įtakos paciento gyvenimui, rekomenduojama pradėti gydymą. Kiekvienam pacientui efektyvaus vaisto pasirinkimas remiasi subtilia objektyvių ir subjektyvių veiksnių kombinacija. Šie veiksniai – tai vaisto savybės (parkinsonizmo simptomų kontrolės efektyvumas / motorinių komplikacijų prevencija, saugumas, praktiškumas, išlaidos ir kt.), paciento (simptomai, amžius, poreikiai, lūkesčiai, patirtis, gretutinės ligos, socialinis-ekonominis lygis ir kt.) bei jo aplinkos veiksniai (vaisto prieinamumas nacionalinėje rinkoje, draudimo ir kompensavimo skirtumai ir kt.). Remiantis vien tik įrodymais, dažniausiai, pradėdant simptominių ankstyvos PL gydymą, svarstomi du klausimai: parkinsonizmo simptomų kontrolė ir motorinių komplikacijų prevencija (žr. 1 lentelę).

Pastaruoju metu Europoje nėra bendrų pasiūlymų dėl simptominio gydymo pradžios sergant PL. Galima gydymą pradėti taip:

1. MAO-B inhibitorius, pvz., selegilinas ar rasagilinas (A lygis). Simptominis poveikis yra mažesnis nei levo-

1 lentelė. Ankstyvos Parkinsono ligos gydymo rekomendacijos.

Terapinė intervencija	Rekomendacijų lygis	
	Parkinsonizmo simptomų kontrolė	Motorinių komplikacijų prevencija
Levodopa	Efektyvu (A lygis)	-
Levodopa CR	Efektyvu (A lygis)	Neefektyvu (A lygis)
Apomorfinas	Nevartojama ^a	Nevartojama ^a
Bromokriptinas ^b	Efektyvu (B lygis)	Efektyvu (B lygis)
Karbegolinas ^b	Efektyvu (B lygis)	Efektyvu (A lygis)
Dihidroergokriptinas ^b	Efektyvu (A lygis)	Nerekomenduojama ^c
Lisuridas ^b	Efektyvu (B lygis)	Efektyvu (C lygis)
Pergolidas ^b	Efektyvu (A lygis)	Efektyvu (B lygis)
Piribedilis	Efektyvu (C lygis)	Nerekomenduojama ^c
Pramipeksolis	Efektyvu (A lygis)	Efektyvu (A lygis)
Ropiniolis	Efektyvu (A lygis)	Efektyvu (A lygis)
Selegilinas	Efektyvu (A lygis)	Neefektyvu (A lygis)
Rasagilinas	Efektyvu (A lygis)	Nerekomenduojama ^c
Entakaponas ^d	Nerekomenduojama ^c	Nerekomenduojama ^c
Tolkaponas ^d	Nerekomenduojama ^c	Nerekomenduojama ^c
Amantadinas	Efektyvu (B lygis)	Nerekomenduojama ^c
Anticholinerginiai vaistai	Efektyvu (B lygis)	Nerekomenduojama ^c
Reabilitacija	Nerekomenduojama ^c	Nerekomenduojama ^c
Operacija	Nevartojama	Nevartojama

^{a)} poodinis apomorfinas nevertojamas ankstyvai Parkinsono ligai gydyti;

^{b)} pergolidas, bromokriptinas, karbegolinas ir kiti ergo derivatai dėl širdies vožtuvų ligų rizikos negali būti rekomenduojami kaip pirmos eilės preparatai Parkinsono ligai gydyti [189, 190];

^{c)} gali būti nerekomenduojama dėl nepakankamų duomenų;

^{d)} KOMT inhibitoriai entakaponas ir tolkaponas visada turi būti skiriami kartu su levodopa. Dėl toksinio poveikio kepenims tolkaponas nerekomenduojamas ankstyvai Parkinsono ligai gydyti.

dopos ir (tikriausiai) nei dopamino agonistų, bet juos paprasta vartoti (viena dozė vieną kartą per dieną, nereikia titruoti).

2. *Amantadinas arba anticholinerginis preparatas* (B lygis). Poveikis simptomams yra menkesnis nei levodopos. Anticholinerginius preparatus blogai toleruoja vyresni pacientai, jie gali būti skiriami tik jaunesniems.
3. *Levodopa*, efektyviausias simptominis vaistas nuo parkinsonizmo (A lygis). Po kelerių gydymo metų levodopa dažnai siejama su motorinių komplikacijų atsiradimu. Kadangi vyresni pacientai yra jautresni neuropsichiatrinėms nepageidaujamos reakcijos ir jiems yra mažesnė motorinių komplikacijų tikimybė, ankstyvas levodopos skyrimas rekomenduojamas vyresniems pacientams (geros praktikos nuoroda). Ankstyvas levodopos CR skyrimas neefektyvus siekiant apsaugoti nuo motorinių komplikacijų (A lygis).
4. *Dopamino agonistai*, skiriami tablečių. Pramipeksolis ir ropiniolis yra veiksmingi skiriant kaip monoterapiją sergant ankstyva PL, motorinių komplikacijų rizika mažesnė nei skiriant levodopą (A lygis). Senesni vaistai, tokie kaip bromokriptinas, turi mažesnę įrodymų lygį, pateikiamos B lygio rekomendacijos. Bet nėra įtikinančių įrodymų, kad jie yra mažiau veiksmingi gydant asmenis, sergančius ankstyva PL. Agonistų nauda, apsaugant nuo motorinių komplikacijų (A lygis, duomenys tik iki 5 metų), turi būti derinami su mažesniu simptominiu poveikiu ir didesniu haliucinacijų, mieguistumo ir kojų patinimo dažniu, lyginant su levodopa. Pacientai turi būti informuoti apie tokios rizikos veiksnius, pvz., padidėjęs mieguistumas dieną labai svarbus vairuotojams. Jaunesniems pacientams dažniau atsiranda levodopos sukeltų motorinių komplikacijų ir dėl to šiai populiacijai gali būti rekomenduojamas pradinis gydymas dopamino agonistu (geros praktikos nuoroda). Ergo derivatai, pvz., pergolidas, bromokriptinas ir karbegolinas, nėra rekomenduojami kaip pirmos eilės vaistai dėl fibrozinų reakcijų rizikos. Poodinis apomorfinas netinkamas ankstyvai ligos stadijai. Ankstyvos mažų dozių dopamino agonisto ir mažų dozių levodopos kombinacijos yra dar viena galimybė, nors tokios kombinacijos nauda nėra gerai dokumentuota.
5. *Reabilitacija*. Dėl fizioterapijos ir kalbos terapijos efektyvumo įrodymų stoka negalima suformuluoti rekomendacijų.

Pradinės monoterapijos koregavimas pacientams, kurie neturi motorinių komplikacijų

Pacientai, nevartojantys dopaminerginio gydymo

Jei pacientas pradėjo vartoti MAO-B inhibitorių, anticholinerginį preparatą, amantadiną arba šių vaistų kombinaciją, dėl motorinių simptomų blogėjimo atsiras šių vaistų poreikis:

1. *Levodopos ar dopamino agonisto pridėjimas* (geros praktikos nuoroda). Kaip ir naujai pradėtiems gydyti pacientams, pasirinkimas tarp levodopos ir agonisto la-

biausiai priklauso nuo poreikio pagerinti motorinę negalią (geriau skirti levodopą), motorinių komplikacijų rizikos (mažesnė skiriant dopamino agonistą) ir neuropsichiatrinėms komplikacijų rizikos (didesnė skiriant agonistus). Amžius taip pat turi įtakos pasireikšti motorinėms komplikacijoms (dažniau jaunesniems pacientams) ir atsirasti neuropsichiatrinėms komplikacijoms (dažniau vyresniems asmenims su sutrikusiomis pažintinėmis funkcijomis). Bendrai dopaminerginis gydymas gali būti pradėtas skiriant dopamino agonistą jaunesniems pacientams, o levodopa – vyresniems pacientams (geros praktikos nuoroda, žr. ankstesnę skyrių).

Pacientai, kuriems taikomas dopaminerginis gydymas

Kai pradėdama gydyti dopamino agonistu arba levodopa, šių vaistų dozių pritaikymas būtinas laikui bėgant dėl blogėjančių motorinių simptomų.

Jei vartoja dopamino agonistą:

1. *Padidinti dopamino agonisto dozę* (geros praktikos nuoroda). Bet net ir padidinus dopamino agonisto dozę, taip parkinsonizmo simptomai negali būti kontroliuojami ilgiau nei 3–5 metus daugumai pacientų.
2. *Pakeisti dopamino agonistus vienus kitais* (C lygis).
3. *Pridėti levodopos* (geros praktikos nuoroda).

Jei vartoja levodopą:

1. *Padidinti levodopos dozę* (geros praktikos nuoroda).
2. *Pridėti dopamino agonisto* (geros praktikos nuoroda), nors agonisto pridėjimo efektyvumas įvertintas nepakankamai.

Pacientai, kuriems yra nuolatinis ar kartais invalidizuojantis drebėjimas

Jei reikšmingas drebėjimas išlieka nepaisant įprastinio gydymo dopaminerginiais vaistais ir amantadinu, yra šios ramybės drebėjimo gydymo galimybės:

1. *Anticholinerginiai preparatai* (geros praktikos nuoroda: galimai naudingi, galutinė išvada nesuformuluota). Atsargiai elgtis dėl anticholinerginių preparatų nepageidaujamo reiškinio, ypač kognityvinės funkcijos sutrikimo vyresniems asmenims (žr. skyrių apie anticholinerginius preparatus).
2. *Klozapinas* (B lygis [181–183]). Dėl saugumo priežasčių (žr. II dalies skyrių apie psichozės gydymą) klozapinas nerekomenduojamas įprastiniam vartojimui, jį galima skirti eksperimentiniu principu, ypač neišgalintiems asmenims, reikalingas specialus stebėjimas (geros praktikos nuoroda).
3. *Betablokeriai* (propranololis). Betablokeriai gali būti veiksmingi tiek ramybės, tiek posturaliniam drebėjimui (C lygis [184–187]). Bet dėl metodologinių klaidų, Cochrane apžvalgoje nustatyta, kad neįmanoma įvertinti, ar beta-blokeriai veiksmingi PL drebėjimui [188]. Reikia atlikti tolimesnius tyrimus ir įvertinti beta blokerių efektyvumą PL drebėjimui gydyti (negalima suformuluoti rekomendacijos).
4. *Giliųjų smegenų struktūrų stimuliacija*. Dažniausiai pogumburio branduolio (*nucleus subthalamicus*) stimuliacija, retai gumburo stimuliacija (geros praktikos nuoroda, žr. II nuorodų dalį).

TEIGINYS, KAD NUORODOS TURĖTŲ BŪTI PERŽIŪRĖTOS

Ne vėliau nei 2009 m.

INTERESŲ KONFLIKTAI

M. Horstink negavo jokių tyrimo dotacijų ar honorarų pradėjus šį nuorodų projektą.

E. Tolosa gavo honorarą už tyrimus ir konsultacijas iš Novartis, Boehringer Ingelheim, Teva, Medtronic, Schwarz ir Servier.

U. Bonuccelli dirbo moksliniu patarėju ir gavo lektoriaus honorarus iš Novartis, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Chiesi, Schwarz ir GlaxoSmithKline. Per paskutinius dvejus metus ji gavo dotacijų ir atliko GlaxoSmithKline, Novartis, Teva, Chiesi, Boehringer Ingelheim ir Eisai klinikiškus tyrimus.

G. Deuschl dirbo moksliniu patarėju ir gavo lektoriaus honorarus iš Orina, Novartis, Boehringer Ingelheim ir Medtronic per paskutinius 2 metus.

J. P. Larsen gavo lektoriaus honorarus iš Orion Pharma ir Pfizer, dirbo Lundbeck konsultantu.

A. Lees gavo lektoriaus honorarus iš Novartis, Orion, Valeant, Britannia, GE-Amersham, Servier, Teva, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim ir Lundbeck.

W. Oertel gavo mokslinio tyrimo ir konsultacijų honorarus iš Novartis, Boehringer Ingelheim, Schwarz, Medtronic, Teva, Orion, GlaxoSmithKline, Pfizer ir Solvay.

W. Poewe gavo lektoriaus ir patarėjo honorarus iš Novartis, GlaxoSmithKline, Teva, Boehringer Ingelheim, Schwarz ir Orion.

O. Rascol gavo mokslinio tyrimo ir konsultacijų honorarus iš GlaxoSmithKline, Novartis, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Teva, Lundbeck, Schwarz ir Servier.

C. Sampaio gavo honorarą už tyrimus iš Novartis Portugal. Jos vadovaujamas skyrius taip pat gavo mokesčius už konsultacijas iš Servier ir Lundbeck. Ji taip pat gavo lektoriaus honorarus disclosure.

A. Friedman ir P. Kanovsky neturi ko deklaruoti.

INFORMACIJOS PATEIKIMAS

Šiame straipsnyje pateikiamos nuomonės ir požiūriai nebūtinai atitinka MDS ir jos Mokslinio komiteto nuomonę.

PADĖKOS

Autoriai dėkoja prof. Niall Quinn už konstruktyvią kritiką ir rankraščio komentarus. Dėkoja Juliet George už pagalbą rengiant tekstą ir Karen Henley už sekretoriavimą ankstesniuose susitikimuose. Taip pat pabrėžiamas reikšmingas dr. Yaroslau Compte indėlis rengiant skyrius apie autonominės funkcijos sutrikimus, amantadiną ir anticholinerginius preparatus.

Labai dėkojama už finansinę MDS-EC, EFNS ir Stichting De Regenboog (Olandija) paramą.

Literatūros sąrašas

Žr. European Journal of Neurology 2006; 13: 1170–85.