



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 II: Late (Complicated) Parkinson's Disease
European Journal of Neurology 2006; 13: 1186–202.

Parkinsono ligos gydymo apžvalga. Europos neurologų draugijų federacijos ir Judėjimo sutrikimų draugijos Europos skyriaus pranešimas. II dalis: vėlyva (komplikuota) 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 straipsnio tikslas – pateikti įrodymais pagrįstas rekomendacijas vėlyvai (komplikuotai) Parkinsono ligai (PL) gydyti remiantis literatūros apžvalga. Komplikuota PL nustatoma pacientams, kurie jaučia klasikinius PL motorinius simptomus kartu su kitomis motorinėmis ar nemotorinėmis komplikacijomis, susijusiomis su liga (pvz., sustingimas) arba su gydymu (pvz., diskinezijos ar haliucinacijos). Buvo atlikta MEDLINE, Cochrane bibliotekos ir INAHTA duomenų bazės literatūros paieška. Visų Europos neurologų draugijų federacijos narių buvo paprašyta pateikti nacionalines nuorodas. Ne Europos nuorodos buvo rastos naudojantis MEDLINE. Antroji nuorodų dalis nagrinėja motorinių ir neuropsichiatrinė komplikacijų ir autonominių simptomų gydymą. Kiekvienai temai pateikiamas terapinių intervencijų sąrašas, įskaitant ir įrodymų klasifikaciją. Vėliau pateikiamos gydymo rekomendacijos, kartu su efektyvumo vertinimu. Įrodymų klasifikacija ir efektyvumo įvertinimas nurodyti remiantis EFNS rekomendacijomis. Esant nepakankamiems moksliniams duomenims, suformuluotas sutarimas (geros praktikos nuoroda).

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

Neurologijos seminarai 2009; 13(39): 48–56

PAGRINDIMAS

Pagrindimas, paieškos strategija ir sutarimo pasiekimo metodai pateikti pirmoje šių nuorodų dalyje.

Pacientai, sergantys pažengusia Parkinsono liga (PL), gali jausti motorinius ir nemotorinius ligos simptomus.

Gydytojai ir pacientai turi apsispręsti, kokias priemones taikyti esant kiekvienai problemai.

SIMPTOMINĖS MOTORINIŲ KOMPLIKACIJŲ KONTROLĖS METODAI

Motorinės komplikacijos skirstomos į motorines fluktacijas ir diskineziją. Pažengus PL, pacientams gali svyruoti motorinė veikla, t. y. jiems gali pasireikšti nusidėvėjimas

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

(dozės pabaigoje – angl. *wearing-off*) dėl to, kad motorinės funkcijos pagerėjimas pavartojus levodopos trumpėja ir vėl pasireiškia parkinsonizmo reiškiniai. Nusidėvėjimas taip pat gali pasireikšti depresija, nerimu, akatizija, nemaloniais pojūčiais ir padidėjusiu prakaitavimu. Kartu su fluktuacijomis taip pat gali pasireikšti diskinezijos – nevalingi judesiai, atsiradę pavartojus levodopos ir (ar) dopamino agonistų. Dauguma diskinezijų pasireiškia esant didžiausiai levodopos koncentracijai, paprastai tai yra chorėjiniai judesiai, bet taip pat gali būti distonija ar mioklonija. Kai kuriems pacientams gali būti dvifazės diskinezijos, kai nevalingi judesiai būna įjungimo periodo (angl. *on*) pradžioje ir (ar) išjungimo periodo (angl. *off*) pradžioje, tuomet didžiausios levodopos koncentracijos fazės diskinezijos gali būti kitokio pobūdžio, lengvesnės ar jų gali visai nebūti. Galiausiai pacientams gali pasireikšti greitas ir nenuspėjamas įjungimo ir išjungimo fazių svyravimas, vadinamas įjungimo-išjungimo fenomenu.

Motorinių komplikacijų diagnozė ir gydymas priklauso nuo judėjimo sutrikimo ir paros laiko, kai jis pasireiškia, ryšio su levodopos vartojimo laiku ir atsirandančio įjungimo-išjungimo ciklo. Vertinant šiuos momentus, gali būti naudinga turėti paciento dienyną. Reikia pastebėti, kad dauguma pacientų pageidauja įjungimo su diskinezijomis būklės, o ne išjungimo be diskinezijų būklės.

MEDIKAMENTINIS GYDYMAS

Veikimo mechanizmas: jei neminima, žr. I nuorodų dalį.

Amantadinas

Vertinant pacientų dienynus, viename tyrime pastebėta, kad kasdienio išjungimo periodo trukmė reikšmingai sutrumpėjo (I klasė [1]). Kitame tyrime nebuvo stebėta reikšmingo skirtumo pagal įjungimo ir išjungimo trukmę (I klasė [2]).

Per tris savaites taikant nuolatinę amantadino infuziją, diskinezijų sumažėjo 60%, panašus poveikis stebėtas po 1 metų (I klasė [1, 3]). Pacientams, ilgai vartojantiems levodopos, amantadino tablečių reikšmingai sumažino diskinezinių poveikių skiriant 1,5 karto didesnes levodopos / dekarboksilazės inhibitoriaus dozes nei įprasta (I klasė [4]). Panašius rezultatus stebėjo Lunginger ir kt. (I klasė). Bet remiantis vienu tyrimu diskinezijas mažinantis amantadino tablečių poveikis gali trukti tik 3–8 mėnesius (I klasė [5]) – kai kuriems asmenims stebėtas diskinezijų pasunkėjimas nutraukus vaistą.

MAO-B inhibitoriai

Trumpi (< 3 mėnesių) tyrimai neparodė nuoseklaus selegilino poveikio trumpinant išjungimo laiką, nors buvo stebėtas PL simptomų pagerėjimas (I ir II klasė [6–8]). *Zydis* selegilinas, išstipstantis seilėse, skiriant kartu su levodopa sutrumpina kasdienį išjungimo laiką (I klasė [9]).

Rasagilinas reikšmingai sutrumpino išjungimo laiką pacientams, vartojantiems levodopos (I klasė: rasagilino 1 mg, -0,78 val./d. [10] ir -0,94 val./d. [11]). Rascol ir kt. tyrime [10] rasagilino poveikis buvo panašus kaip ir aktyvaus palyginamojo preparato, entakapono, – išjungimo laikas sutrumpėjo 0,80 val./d. (I klasė).

Selegilinas gali pasunkinti ar provokuoti diskinezijas levodopa gydomiems pacientams, bet minimuose tyrimuose tai nebuvo pagrindinis siekiamasis rodiklis (I klasė [6, 12]). Golbe ir kt. [8] pastebėjo, kad diskinezijų sumažėjo sumažinus levodopos dozę (I klasė). Rasagilinas pasunkino diskinezijas tik viename tyrime [11], kitame tyrime reikšmingo poveikio nebuvo stebėta [10]. Šio skirtumo priežastis nėra aiški, nes abiejuose tyrimuose buvo leidžiama taikyti levodopos dozę.

Katechol-O-Metiltransferazės (KOMT) inhibitoriai

Dėl savo veikimo KOMT inhibitoriai visuomet skiriami kartu su levodopa.

I klasės tyrimai rodo, kad tolkaponas buvo veiksmingas trumpinant išjungimo laiką [13–16]. Tolkapono ir dopamino agonistų (bromokriptino, pergolido) poveikis gali būti panašus (II klasė [17–19]), bet šiems tyrimams trūksta patikimumo [20]. Bendra keturių entakapono tyrimų išvada: išjungimo periodas sutrumpėjo 41 min./d. (95% PI: 13 min., 1 val. 8 min.) lyginant su placebo (I klasė [21]). Entakaponas, panašiai kaip rasagilinas, sutrumpina vidutinį dienos išjungimo laiką levodopa gydomiems asmenims (I klasė [10]).

Anksčiau minimuose tyrimuose diskinezijos buvo dažnesnės skiriant entakaponą nei placebo. Daugumoje tyrimų entakaponas pagerino Vieningos PL vertinimo skalės (UPDRS) motorinius balus.

Levodopa

Dažnai praktikoje atskiros levodopos dozės mažinamos esant didžiausios dozės diskinezijoms, o dozės intervalas trumpinamas esant nusidėvėjimui [22, 23].

Siekiant sumažinti vėlesnio įjungimo laiko pasikartojimą, įjungimo nebuvimą ar sulėtintą rezorbciją iš virškinamojo trakto, kuriami metodai, gerinantys vaisto rezorbciją. Fluktuacijos ir nusidėvėjimas gali būti sumažinti užtikrinant nuolatinį pasisavinimą iš virškinimo trakto (apžvalgos [22, 24]).

Kontroliuojamo išsiskyrimo (CR) levodopos formulotė

Kontroliuojamo išsiskyrimo (CR) levodopa turėjo reikšmingo teigiamo poveikio kasdieniam įjungimo laikui keliuose tyrimuose, bet šis pagerėjimas dažniausiai buvo nedidelis ir praeinantis. Nė vienas I klasės tyrimas nerodo ilgalaikio (> 6 mėnesių) kasdienio įjungimo laiko pailgėjimo > 1 val. ar valandų, kai jaučiamos diskinezijos, kiekio sumažėjimo vertinant pacientų dienynus. Kai kurie tyrimai parodė UPDRS-Komplikacijų skalės balų pagerėjimą vertinant 1–4 kartus [22, 25–27].

Alternatyvios levodopos formulotės ir vartojimo būdai

Fluktuojant PL, tirpios levodopos / benzarezido tabletės reikšmingai sutrumpino laiką iki didžiausios koncentracijos plazmoje lyginant su įprastinėmis formulotėmis (III klasė [28]).

Nuolatinė levodopos / karbidopos infuzija į dvylikapirštę žarną statistiškai reikšmingai pailgino įjungimo laiką (III klasė [29]). Nuolatinė intraduodeninė levodopos / karbidopos gelio infuzija lėmė reikšmingą motorinės funkcijos pagerėjimą įjungimo laiku, taip pat reikšmingai sutrumpėjo išjungimo laikas bei nepasikeitė diskinezijos. Vidutinis bendras UPDRS balas taip pat sumažėjo (III klasė [30]).

Dopamino agonistai

Kai kurie dopamino agonistai sutrumpina išjungimo epizodus. Yra I klasės įrodymai šiems preparatams: pergolidui [31], pramipeksoliui [32, 33], ropinioliui [34, 35] ir apomorfinui skiriant kartotines poodines injekcijas (I klasė [36, 37]) ar nuolatinę infuziją (IV klasė [38]). II klasės įrodymai pateikiami bromokriptinui [32, 39, 40] ir karbegolinui [41]; IV klasės – kitiems agonistams, pavyzdžiui, lisuridui ar piribediliumi [22].

Turimi II ir III klasių palyginamieji tyrimai nerodo esminių skirtumų tarp bromokriptino ir kitų agonistų, pavyzdžiui, karbegolino [42], lisurido [43], pergolido [44] ir pramipeksolio [32]. Tokie pat duomenys gauti lyginant bromokriptiną [18] ir pergolidą [19] su KOMT inhibitoriumi tolkaponu (II klasė).

Kai levodopa gydomiems pažengusia PL sergantiems asmenims skiriama agonisto, siekiant sutrumpinti išjungimo epizodus, gali pasireikšti diskinezija, arba, jei ji jau yra, ši diskinezija gali pablogėti. Klinikinėje praktikoje, kai agonisto pridedama asmenims su diskinezijomis, levodopos dozė dažniausiai mažinama siekiant palengvinti šią problemą.

Dopamino agonistai gali suteikti nuolatinę dopaminerginę stimuliaciją nei levodopa, nes jie ilgiau išlieka kraujo plazmoje. Dėl to didelės dopamino agonistų dozės gali leisti sumažinti levodopos dozę ir taip sutrumpinti ar palengvinti levodopos sukeltas diskinezijas. Yra tik keli atviri pranešimai, pagrindžiantys šią taktiką (IV klasė) – stebėta nedidelėse pacientų grupėse skiriant nuolatinę poodinę apomorfino infuzijas [45–48] ar didelės pergolido [49] bei ropiniolio [50] dozes tabletėmis.

FUNKCINĖ NEUROCHIRURGIJA

Čia aptariama palidotomija ir gilioji smegenų stimuliacija (GSS), nes tai yra vieninteliai chirurginio gydymo metodai, taikomi PL simptomams gydyti. Kiti gydymo metodai minimi tik trumpai, rekomenduojama skaityti specialią apžvalgą [51].

Visos chirurginės intervencijos, gydant PL, remiasi pamato branduolių jungčių (tiesioginio ar netiesioginio ke-

lio), pačių branduolių ar laidų pažeidimu ar stimuliacija [52]. Šių branduolių pažeidimas nutraukia ryšius, o nuolatinė elektrinė stimuliacija greičiausiai atvirkščiai blokuoja neuronų aktyvumą.

Palidotomija

Šiame skyriuje aprašoma vienpusė palidotomija. Abipusė palidotomija atliekama retai, nėra tyrimų apie šios technikos saugumą.

Papildomas parkinsonizmo gydymas

Vienpusė palidotomija buvo tiriama prospektyviniuose tyrimuose, kai kontrolinei grupei buvo skiriamas geriausias medikamentinis gydymas ar pogumburio branduolio (*nucleus subthalamicus*, STN) stimuliacija (II klasė [53–56]). Nustatyta, kad vienpusė palidotomija veiksminga gydant PL.

Simptominių motorinių komplikacijų gydymas

Diskinezijų pagerėjimas priešingoje palidotomijai kūno pusėje dažniausiai yra 50–80% (III klasė [53, 56, 57–61]).

Saugumas

Nepageidaujami reiškiniai po vienpusės palidotomijos nėra dažni, bet egzistuoja sunkių komplikacijų – kraujosruvų ar perioperacinių komplikacijų – galimybė, kaip ir taikant visas stereotaksines procedūras. Simptominis infarktas pasitaiko 3,9% pacientų, mirštamumas siekia 1,2%. Kalbos sutrikimų nustatoma 11,1% pacientų, veido paralyžius – 8,4% (apžvalgos [54, 58]). Neuropsichologinės funkcijos dažniausiai nesutrunka [62, 63], bet gali siekti tiek pablogėti kaktinių skilčių funkcijos ir depresija (III klasė [64, 65]). Regos lauko defektai dažnesni ankstesniuose tyrimuose, bet jų dažnis sumažėjo iki < 5% modifikavus operacijos techniką [66].

Gilioji smegenų stimuliacija

Pogumburio branduolio (STN) stimuliacija (apžvalgos [23, 67–71]) yra dažniausias PL chirurginio gydymo metodas (bent jau Europoje), nes gydantys neurologai ir neurochirurgai laiko tai efektyvesniu metodu nei blyškiojo branduolio (*globus pallidus*) stimuliacija. Bet tai nėra moksliai įrodyta.

Posteroventralinio blyškiojo branduolio stimuliacija

Papildomas parkinsonizmo gydymas

Blyškiojo branduolio GSS gali pagerinti pažengusios PL simptomus vertinant UPDRS-Motorinę skalę 33% tiriant iki 6 ir 12 mėnesių (II klasė [72]). Laikui bėgant, kai kurių pacientų būklė blogėja, juos galima sėkmingai gydyti implantuojant elektrodus į pogumburio branduolį (III klasė [67]).

Simptominių motorinių komplikacijų gydymas

Vienas dažniausiai stebimų blyškiojo branduolio stimuliacijos poveikių yra diskinezijų sumažėjimas ir išjungimo laiko sutrumpėjimas. II ir III klasių tyrimuose išjungimo laikas sutrumpėjo 35–60% [67, 72]. Turimi ilgalaikio stebėjimo duomenys rodo, kad išlieka teigiamas poveikis diskinezijoms [69].

Simptominis nemotorinių požymių gydymas

Stimuliuojant nedaug, reikšmingai pagerėja nuotaika [73], bet simptominis nemotorinių požymių gydymas nebuvo atskirai tiriamas [69].

Saugumas

Bendra operacinė blyškiojo branduolio stimuliacijos rizika yra tokia pati kaip ir STN GSS rizika (žr. kitą skyrių). Stimuliacijai specifiški nepageidaujami reiškiniai yra retesni. Šio metodo poveikis neuropsichologiniams ir psichiatriniais reiškiniais yra nepakankamai ištirtas [67, 74–77]. Vienoje apžvalgoje teigiama, kad neuropsichiatrinės komplikacijos būna 2,7% pacientų, kalbos ir rijimo sutrikimai – 2,6%, jutimo sutrikimai – 0,9%, akių judesių sutrikimai – 1,8% pacientų [69].

Pogumburio branduolio stimuliacija

Papildomas parkinsonizmo gydymas pacientams, kuriems pasireiškia diskinezijos

UPDRS-Motorinės skalės balai pagerėjo 56% taikant STN stimuliaciją lyginant su 33% taikant blyškiojo branduolio stimuliaciją (III klasė [72]). Tai stebėta 20 tyrimų meta-analizėje, vidutiniškas pagerėjimas buvo 53% [67]. Mažesnės apimties tyrimai parodė panašius rezultatus [56, 78, 79]. Tuo pačiu metu galima sumažinti levodopos dozę 50–60%. UPDRS-Motorinės skalės balai, taikant stimuliaciją, akivaizdžiai pagerėjo po 1 metų, bet pablogėjo po 5 metų po operacijos (III klasė [80]).

Simptominis motorinių komplikacijų gydymas

III klasės tyrimas parodė, kad išjungimo laikas sutrumpėjo 61% [72], diskinezijos sumažėjo 59–75% [72, 81]. Taigi STN stimuliacija veiksminga mažinant diskinezijas, taip pat kaip ir palidotomija ar blyškiojo branduolio stimuliacija. 5 metų tyrimas parodė besitęsiantį poveikį diskinezijoms (III klasė [80]).

Simptominis nemotorinių požymių gydymas

Depresijos balai pagerėjo po 6 ir 12 mėnesių po operacijos [80, 82–84]. Visgi nėra pakankamai duomenų apie teigiamą ar neigiamą STN stimuliacijos poveikį nuotakai ar neuropsichologinėms funkcijoms. Taip pat žr. skyrių apie saugumą.

Saugumas

Bendrai apžvalgos [23, 81] ir aprašyti tyrimai rodo, kad GSS nepageidaujamų reiškinų gali būti nustatoma maždaug 50% pacientų, bet nuolat išlieka tik 20%. Visgi nepageidaujamų reiškinų sunkumas retai riboja GSS taikymą. *Nepageidaujamų reiškinų, susijusių su procedūra, t. y. ūminis sumišimas, galvos smegenų kraujosruva, galvos smegenų infarktas ir traukuliai, bei susijusių su prietaiso funkcijos sutrikimu, t. y. infekcija ar stimulatoriaus pasislinkimas, sukeliančių sunkią negalią ar mirtį, dažnis siekia maždaug 4% (apžvalga [81]).*

Dauguma *nepageidaujamų reiškinų yra susiję su gydymu* (arba stimuliacija, arba stimuliacija kartu su vaistais). Neuropsichologinių tyrimų rezultatai nepablogėjo arba tik šiek tiek pablogėjo įvairiose pažintinių funkcijų srityse [63, 83, 85–91]. Vyresniems pacientams ar pacientams su vidutiniu pažintinių funkcijų su-

trikimu iki operacijos, kognityvinio pablogėjimo rizika gali būti didesnė [76, 87–89, 92]. Apatija, hipomanija, psichozę, depresija, nerimas ir emocinis nestabilumas pasireiškia iki 10% pacientų [67, 80, 91, 93, 94], nors dauguma jų gali būti sukelti mažinant dopaminerginį gydymą.

Savižudybės pasitaiko iki 4% pacientų, kuriems taikoma GSS [80, 83, 95–97]. Svorio padidėjimas nustatomas 13% pacientų, kalbos ir rijimo sutrikimai – 7,1%, jutimo sutrikimai – 0,4%, akių judesių sutrikimai (akių atmerkimo apraksija) – 1,5% [71]. Dauguma šių su stimuliacija susijusių nepageidaujamų reiškinų gali būti koreguojama. Eisenos, kalbos ir rijimo bei pusiausvyros sutrikimai ko gero nėra susiję su pačia stimuliacija [80, 94] – tai gali būti dėl ligos progresavimo ar levodopos dozės sumažinimo.

Chirurginiai metodai, retai taikomi PL gydyti

Talamotomija

Talamotomija pirmiausia buvo atlikta pacientams, kuriems drebėjimas nebuvo sėkmingai gydytas vaistais. Talamotomija pagerina tremorą ir rigidiškumą 70% pacientų, tačiau nėra galutinai nustatytas poveikis akinezijai (IV klasė [98]). Vienpusė talamotomija, vertinant istorinių atvejų aprašymus, sukelia nuolatinį ligotumą 4–47% asmenų; abipusė talamotomija 30% atvejų sukelia sunkią dizartrią [99].

Gumburo stimuliacija

Gumburo stimuliacija dažnai taikoma gydant tremorą, ypač esencialinį [100, 101]. Gumburo stimuliacija pagerina tremorą (ir rigidiškumą) sergant PL, bet ne akineziją [101, 102] ir dėl to taikoma retai. Talamotomija ir gumburo stimuliacija yra vienodai veiksmingos, tačiau GSS sukelia mažiau nepageidaujamų reiškinų (I klasė [103]).

Pogumburio branduolio pažeidimas

Pogumburio branduolio pažeidimas taikomas tik eksperimentiniuose tyrimuose pacientams, kuriuos labai vargina nuolatinės diskinezijos (III klasė [104, 105]). Pastaruoju metu ši technika nerekomenduojama, jei galima taikyti pogumburio branduolio GSS.

Vaisiaus mezencefalinių ląstelių implantai

Du I klasės tyrimai rodo, kad parkinsonizmo simptomai nepagerėjo po vaisiaus mezencefalinių ląstelių implantavimo, kai kuriems pacientams atsirado sunkių diskinezijų [106, 107]. Visgi Freed ir kt. tyrimas rodo, kad jaunesniems, o ne vyresniems, asmenims UPDRS-Motorinės išjungimo skalės balai pagerėjo 34%; Schwab ir England tyrime – 31%, o maskuotos procedūros metu pagerėjimo nestebėta. Vėlesnė analizė parodė, kad neurologinį pokytį po operacijos lėmė ne paciento amžius, o ikioperacinis atsakas į levodopą. Kai kuriems pacientams atviruose tyrimuose (IV klasė) taip pat stebėtas pagerėjimas [108–110]. Dėl to, nors mezencefalinių ląstelių transplantacija šiuo metu laikoma neveiksmingu PL gydymu (A lygis), ko gero reikia tolimesnių tyrimų.

REKOMENDACIJOS SIMPTOMINEI MOTORINIŲ KOMPLIKACIJŲ KONTROLEI

Motorinės fluktuacijos

Nusidėvėjimas

• *Pritaikyti levodopos dozavimą.* Ankstyvoje fazėje, kai motorinės fluktuacijos tik prasideda, levodopos skyrimo dažnio taikymas (siekiama skirti 4–6 kartus per dieną) gali sumažinti nusidėvėjimą (geros praktikos nuoroda).

• *Pakeisti įprastinę levodopą į CR formuluotę.* Levodopos CR formuluotė taip pat gali pagerinti nusidėvėjimą (C lygis).

• *Pridėti KOMT inhibitoriaus ar MAO-B inhibitoriaus.* Nėra rekomendacijų, kurį gydymą reikėtų pasirinkti pirmiausia – vidutiniškai visi preparatai sutrumpina išjungimo laiką 1–1,5 val. per dieną. Vienintelis publikuotas tiesioginis palyginimas (A lygis) neparodė skirtumų tarp entakapono ir rasagilino. Tolkaponas yra galimai hepatotoksiškas, jis rekomenduojamas tik tiems pacientams, kuriems neveiksmingi kiti vaistai (žr. I nuorodų dalį). Rasagilinas neturėtų būti skiriamas kartu su selegilinu (C lygis) dėl kardiovaskulinių komplikacijų.

• *Pridėti dopamino agonisto.* Dopamino agonistai, skiriami tabletėmis, veiksmingi trumpinant išjungimo laiką pacientams, kuriems pasireiškia nusidėvėjimas. Šiuo metu nėra vienas dopamino agonistas nėra geresnis už kitą, bet vieno agonisto pakeitimas kitu gali būti veiksmingas kai kuriems pacientams (B, C lygis). Pergolidas ir kiti ergo derivatai yra antro pasirinkimo preparatai dėl ryšio su širdies vožtuvų pažeidimu (valvulopatija).

• *Pridėti amantadino ar anticholinerginio preparato.* Pacientams, kuriems yra negalia sukeliantis išjungimo simptomai ir kurių būklė negerėja taikant anksčiau minėtas taktikas, anticholinerginio preparato (jaunesniems asmenims) ar amantadino pridėjimas gali pagerinti simptomus (geros praktikos nuoroda).

Dauguma pacientų galiausiai vartos keletą šių gydymų kombinaciją, nes vienas gydymas nepakankamai padeda esant fluktuacijoms. Nėra pakankamai duomenų dėl kombinacijos skyrimo, vaistų pasirinkimas grindžiamas saugumu, toleravimu ir vartojimo paprastumu. Visi šie gydymai gali provokuoti ar pabloginti diskinezijas, bet tai galima koreguoti mažinant levodopos dozę.

Pastaba: Kai kuriems pacientams nusidėvėjimas gali sumažėti sumažinus ar perskirsčius maisto baltymų vartojimą. Sumažinus baltymų vartojimą iki vieno karto per dieną, gali pagerėti motorinis atsakas į levodopą vartojus ją po kitokio maisto dienos metu. Praktiškesnis metodas yra vartoti levodopą esant tuščiam skrandžiui maždaug 1 val. prieš ar bent jau 1 val. po kiekvieno valgymo (IV klasė [111, 112]).

Jei gydymas tabletėmis yra neveiksmingas, gali būti rekomenduojamas šis gydymas:

- *Pogumburio brandulio GSS* (B lygis).
- *Poodinis apomorfinas* – arba *pen-ject* metodas (A lygis), arba pompa (C lygis).

• *Alternatyvus levodopos skyrimo būdas ar kita levodopos formuluotė:*

» *Tirpios levodopos tabletės* gali būti veiksmingos esant vėlyvam išjungimo periodui (C lygis).

» *Levodopos /karbidopos enterinė infuzija* per gastrostomą taip pat gali stabilizuoti pacientų būklę esant refrakterinėms motorinėms fluktuacijoms (B lygis).

Nenusipėjamas išjungimas-išjungimas

Dideliuose nusidėvėjimo tyrimuose pacientai, kuriems pasireiškia nenusipėjamas išjungimas-išjungimas, arba buvo neįtraukti į tyrimą, arba jų buvo < 5% bendrosios populiacijos. Dėl to nėra pakankamai duomenų, ar rekomendacijos, taikomos esant nusidėvėjimui, gali būti taikomos esant nenusipėjamam išjungimui-išjungimui. Yra tik keli nedideli tyrimai, kuriuose dalyvavo būtent tie pacientai, kuriems būdingas nenusipėjamas išjungimas-išjungimas, nors tyrimuose, kuriuose vertinama nuolatinė dopaminerginė stimuliacija, dalyvavo pacientai, kuriems pasireiškė nusidėvėjimas bei nenusipėjamas išjungimas-išjungimas. Tai taip pat taikytina kartu esančiai diskinezijai, kuri dažnai pasireiškia išjungimo fazės metu esant išjungimui-išjungimui. Taigi yra nepakankamai duomenų apie specifinę išjungimo-išjungimo gydymo taktiką, bet visos diskinezijų ir nusidėvėjimo gydymo rekomendacijos gali būti taikomos esant nenusipėjamam išjungimui-išjungimui (geros praktikos nuoroda).

Nenusipėjamas išjungimas-išjungimas gali susidėti iš kelių komponentų, vienas iš jų yra vėlyvas išjungimas – gali būti veiksminga skirti burnoje tirpią levodopos formuluotę (C lygis).

Pastaba: Trumpinant intervalus tarp levodopos vartojimo, kai siekiama išvengti nusidėvėjimo, gali būti sunku įvertinti ryšį tarp suvartotos dozės ir jos poveikio motorinėms funkcijoms, ypač jei vaisto rezorbcija yra nepakankama. Atsiradusios fluktuacijos ir diskinezijos gali klaidinti dėl nenusipėjamo išjungimo-išjungimo. Šiems pacientams tikras nusidėvėjimas ir didžiausios dozės diskinezijos gali pakartotinai pasireikšti vartojant levodopą maždaug kas 4 valandas. Kai kuriems pacientams šis poveikis gali dingti po savaitių ar mėnesių.

Diskinezijos

Didžiausios dozės diskinezijos

• *Pridėti amantadino* (A lygis) – daugumoje tyrimų skiriama 200–400 mg/d. Naudingas poveikis gali trukti > 8 mėn. Kitų anti gliutaminerginių preparatų skyrimas yra tiriamas.

• *Sumažinti atskiras levodopos dozes*, rizikuojant prailginti išjungimo laiką. Pastarojo poveikio negalima kompensuoti dažninant levodopos skyrimą ar didinant dopamino agonisto dozę (C lygis).

• *Nutraukti ar sumažinti MAO-B inhibitorių ar KOMT inhibitorių dozę* (geros praktikos nuoroda), rizikuojant pabloginti nusidėvėjimą.

• *Pridėti atipinio neuroleptiko*, klozapino (A lygis [113, 114]) nuo 12,5 ir 75 mg/d. iki 200 mg/d. arba kvetia-

pino (C lygis [115, 116]). Bet klozapinas yra susijęs su galimais sunkiais nepageidaujamais reiškiniais (agranulocitozė ir miokarditas), o tai riboja šio preparato skyrimą (geros praktikos nuoroda).

- *Pogumburio brandulio GSS*, leidžianti sumažinti dopaminerginį gydymą (B lygis).

- *Nuolatinė poodinė apomorfino infuzija*, leidžianti sumažinti levodopos dozę (C lygis).

Dvifazės diskinezijos

Dvifazę diskineziją gali būti sunku gydyti, jos nebuvo tinkamai tiriamos I–III klasės tyrimuose. Dažniausiai didžiausios dozės diskinezijų gydymo taktika gali būti taikoma esant dvifazėms diskinezijoms (geros praktikos nuoroda). Kita galimybė yra didinti ir dažninti levodopos skyrimą, rizikuojant sukelti didžiausios dozės diskinezijas. Pastaroji taktika gali būti naudinga, nors ir neilgai, tiems asmenims, kuriems nėra didžiausios dozės diskinezijų arba kai jos mažiau varginančios nei dvifazės diskinezijos. Kita galimybė galėtų būti didesnės ir retesnės dozės, sukeliančios labiau nuspėjamą atsaką, tai leistų pacientui geriau planuoti dienos veiklą (geros praktikos nuoroda).

Išjungimo periodai ir ankstyvo ryto distonijos

- *Iprastinė taktika, esant nusidėvėjimui*, gali būti taikoma ir esant išjungimo periodo distonijai (geros praktikos nuoroda).

- *Papildomos levodopos ar dopamino agonisto dozės naktį* gali būti veiksmingos kontroliuojant distoniją, pasireiškiančią naktį ar anksti ryte (geros praktikos nuoroda).

- *Pogumburio brandulio GSS* (B lygis).

- *Botulio toksinas* gali būti taikomas tiek išjungimo periodo, tiek ankstyvo ryto distonijoms (geros praktikos nuoroda).

Sustingimas

Sustingimas, ypač eisenos, dažnai pasireiškia išjungimo fazės metu, kiek rečiau išjungimo ir įjungimo fazių metu. Pastaruoju atveju gydymas dopaminerginiais vaistais dažnai būna neveiksmingas.

Išjungimo periodo sustingimo gydymo pasirinkimas yra toks pats, kaip ir esant nusidėvėjimui. Be to, regos ir klausos užuominų taktika empiriškai padeda pradendant judesį, kai tik pasireiškia sustingimas (C lygis).

Esant įjungimo sustingimui, rekomenduojama bandyti sumažinti dopaminerginius vaistus, nors tai gali pabloginti nusidėvėjimą.

NEUROPSICHIATRINĖS KOMPLIKACIJOS

Demencija

Demencija yra vėlyvas PL požymis, nustatomas 30–40% pacientų [117–121], dažnis gali siekti iki 78,2% [122]. Šalia monoaminerginių funkcijų sutrikimų, kitas neurocheminis smegenų pokytis yra susijęs su žievine cholinergine denervacija sergant PL (apžvalga [120, 123]).

Demencijos gydymas, sergant PL

Kai kurie vaistai, ypač anticholinerginiai, gali sutrikdyti pažintines funkcijas, dėl to reikėtų apsvarstyti šių vaistų nutraukimą. Kita galimybė yra cholinesterazės inhibitorių paskyrimas (žr. žemiau).

Cholinesterazės inhibitoriai

Kai kuriuose pranešimuose rašoma apie teigiamą gydymo donepeziliu (II klasė [124, 125]), rivastigminu (I klasė [126]), galantaminu (IV klasė [127]) ir takrinu (IV klasė [128, 129]) poveikį pacientams, sergantiems demencija ir PL. Pažintinių funkcijų pagerėjimas yra saikingas, kai kuriems pacientams paryškėjo drebinimas, nors UPDRS balai nepakito [126]. Kai kuriems pacientams, nutraukus gydymą, taip pat gali pasireikšti pykinimas ir vėmimas.

Demencijos, sergant PL, gydymo rekomendacijos

- *Nutraukti galimai bloginančio būklę preparato skyrimą*. Anticholinerginiai vaistai (B lygis), amantadinas (C lygis), tricikliai antidepresantai (C lygis), tolterodinas ir oksibutininas (C lygis) ir benzodiazepinai (C lygis).

- *Pridėti cholinesterazės inhibitoriaus*. Rivastigminas (A lygis), donepezilis (C lygis), galantaminas (C lygis). Dėl takrino hepatotoksiškumo jo vartojimas nerekomenduojamas (geros praktikos nuoroda).

Psichozė

Psichozė yra viena iš sunkiausių nemotorinių PL komplikacijų. Regos haliucinacijos stebimos iki 40% pacientų, esant pažengusiai ligos stadijai ir gydant stacionare [130].

Psichozės gydymas sergant PL

Dėl reikšmingos dopaminerginio gydymo sukeltos psichozės, sergant PL, gydymas grindžiamas dopaminerginių vaistų nutraukimu ar dozės sumažinimu, taip pat pridendant atipinius antipsichozinius vaistus, jei reikia. Bet infekcija ir metaboliniai sutrikimai gali provokuoti psichozę, tuomet turi būti gydomos pagrindinės priežastys.

Atipiniai antipsichoziniai vaistai

Klozapinas. Klozapino efektyvumas buvo įrodytas dviejuose 4 savaitių trukmės klinikiniuose tyrimuose (I klasė [131, 132]). Nepastebėta UPDRS-Motorinės skalės balų pablogėjimo, viename tyrime [131] stebėtas reikšmingas drebinimo pagerėjimas skiriant klozapiną bei lyginant su placebo. Atviraime vieno iš šių tyrimų tęsinyje efektyvumas išliko 12 savaitių [133]. Leukopenija yra retas (0,38%), bet sunkus nepageidaujamas reiškinys skiriant klozapiną [134]. Dažnai pranešama apie šiuos nepageidaujamus reiškinius (net ir skiriant nedideles klozapino dozes): slopinimas, galvos svaigimas, padidėjęs seilėtekis, ortostazinė hipotenzija ir svorio padidėjimas.

Olanzapinas. Dviejuose I klasės klinikiniuose tyrimuose olanzapino antipsichozinio poveikio nestebėta [135, 136]. Šiuose tyrimuose, kaip ir dar viename [137] (I klasė), stebėtas reikšmingas motorinės funkcijos blogėjimas. Olanzapinas yra susijęs su PL pablogėjimu, šiuo metu jis nerekomenduojamas vyresniems asmenims dėl kardiovaskulinių sutrikimų [138]. Olanzapino ir galvos smegenų infarkto ryšys paneigtas [139].

Kvetiapinas. Naujas tyrimas neparodė reikšmingo psichozės balų pagerėjimo skiriant kvetiapiną, lyginant su placebo (I klasė [140]). Šio tyrimo rezultatai prieštarauja ankstesniems, daug žadantiems rezultatams, gautiems kečiuose III klasės tyrimuose [141–147] ir II klasės tyrime [115], kuriame nebuvo stebėta skirtumo tarp kvetiapino ir klozapino.

Risperidonas. Risperidonas pagerina haliucinacijas ir psichozę, sergant PL (IV klasė [148–151]). Daugelyje šių tyrimų stebėtas motorinės funkcijos blogėjimas ir dėl to risperidonas nerekomenduojamas sergant PL [152].

Cholinesterazės inhibitoriai. Rivastigminas (III klasė [153, 154]) ir donepezilis (IV klasė [155, 156]) pagerina psichozės simptomus, sergant PL. Tiriant demenciją sergant PL, rivastigminas pagerina haliucinacijas (III klasė, haliucinacijos buvo vertinamos vėlesniame etape [126]). Motorinis pablogėjimas stebėtas tik dviem atvejais viename tyrime. Keli pacientai dėl padidėjusio drebėjimo, pykinimo ar vėmimo nutraukė gydymą.

Psichozės, sergant PL, gydymo rekomendacijos

- *Nutraukti provokuojančius veiksnius* (geros praktikos nuoroda). Gydyti infekciją ir metabolinius sutrikimus, koreguoti elektrolitų / skysčių balansą, gydyti miego sutrikimus.

- *Nutraukti kelių vaistų skyrimą* (geros praktikos nuoroda). Nutraukti anticholinerginius antidepresantus, sumažinti ar nutraukti anksiolitikus / raminamuosius vaistus.

- *Sumažinti vaistų nuo PL skyrimą* (geros praktikos nuoroda). Nutraukti anticholinerginius vaistus, amantadiną, sumažinti (nutraukti) dopamino agonistus, sumažinti (nutraukti) MAO-B ir KOMT inhibitorius, galiausiai sumažinti levodopos skyrimą. Nutraukus vaistus nuo PL, gali pablogėti motoriniai simptomai.

- *Pridėti atipinio antipsichozinio vaisto.* Klozapinas (A lygis), nors ir gali sukelti sunkius kraujo nepageidaujamus reiškinius. Nėra pakankamai duomenų dėl kvetiapino skyrimo, bet jis yra galimai naudingas (geros praktikos nuoroda). Kvetiapinas yra sąlyginai saugus, nereikalauja kraujo rodiklių stebėjimo. Olanzapinas (A lygis) ir risperidonas (C lygis) nerekomenduojami (žalingi).

- *Tipiniai antipsichoziniai vaistai* (pvz., fenotiazinai, butirofenonai) neturėtų būti skiriami, nes jie blogina parkinsonizmo reiškinius.

- *Pridėti cholinesterazės inhibitoriaus.* Rivastigminas (B lygis), donepezilis (C lygis).

Depresija

Depresija yra vienas dažniausių nemotorinių PL simptomų. Ji gali būti nustatoma maždaug 40% sergančiųjų [157, 158]. Depresijos epizodai ir panikos priepuoliai gali pasireikšti dar iki motorinių simptomų [159, 160]. Sergant PL, depresija yra pagrindinis gyvenimo kokybę lemiantis veiksnys [161, 162]. Manoma, kad didelės įtakos turi PL specifiniai neurobiologiniai pokyčiai [123, 163, 164].

Depresijos gydymas, sergant PL

Nors depresija yra svarbi problema, medikamentinis jos gydymas, sergant PL, yra mažai ištirtas.

Levodopa. Nėra tyrimų apie ilgalaikio gydymo levodopa poveikį depresijos simptomams.

Dopamino agonistai. Yra pavieniai pranešimai apie dopamino agonistų, pradžioje bromokriptino, depresiją mažinantį poveikį (IV klasė [165]). Nedideliame tyrime buvo lyginamas įprastinių pergolido ir mirapeksino dozių depresiją mažinantis poveikis. Po 8 mėnesių abu gydymai buvo susiję su reikšmingu depresijos balų pagerėjimu (III klasė [166]).

MAO inhibitoriai. Tiriant selegilino poveikį motorinėms fluktuacijoms [6] (II klasė), reikšmingo pokyčio depresijos skalėje nestebėta. Šiame tyrime depresija nebuvo pagrindinis tyrimo tikslas.

Kitame tyrime po 6 gydymo savaičių pagal Hamilton depresijos vertinimo skalę (HAM-D) reikšmingas pagerėjimas stebėtas kartu skiriant MAO-A (moklobemido 600 mg/d.) ir MAO-B (selegilino 10 mg/d.) inhibitorių, lyginant su moklobemido monoterapija (III klasė [167]). Šiame tyrime gautas motorikos pagerėjimas kombinuoto gydymo grupėje.

Tricikliai antidepresantai. Šios klasės vaistai, turintys ir anticholinerginio poveikio, yra patvirtintas gydymas sergant didžiąja depresija. Vienintelis placebo kontroliuojamas tyrimas atliktas prieš 20 metų, jame buvo vertinama nortriptilinas (titruojant nuo 25 mg/d. iki didžiausios dozės 150 mg/d.) (II klasė [168]). Šis tyrimas parodė, kad aktyvus preparatas yra reikšmingai geresnis nei placebo pagal depresijos vertinimo skalę, kurią sumodeliavo autorius. Paskutiniaisiais įrodymais pagrįstos apžvalgos [22, 169] nerado įrodymų dėl triciklių antidepresantų skyrimo, sergant PL.

Selektyvūs serotoninio reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI). Nors SSRI skyrimas, sergant PL, buvo naudingas daugelyje mažų atvirų tyrimų (fluoksetinas, sertralinas, paroksetinas; II–IV klasė [170], apžvalga), iki šios dienos atliktas tik vienas nedidelės apimties dvigubai koduotas sertralino tyrimas. Nebuvo stebėta statistiškai reikšmingo skirtumo Montgomery Asberg depresijos vertinimo skalėje (MADRS) tarp skirtingų gydymo grupių (II klasė [171]).

Dviejuose didžiausiuose SSRI tyrimuose, gydant depresiją sergant PL, 3–6 mėnesius buvo vertinamas paroksetinas 33 ir 65 pacientams (III klasė [172, 173]). Abiejuose tyrimuose paroksetinas buvo titruojamas iki 20 mg/d., buvo stebėtas reikšmingas pagerėjimas HAM-D vertinimo skalėje. Nė viename tyrime nepasikeitė UPDRS-Motorinės skalės vertinimas, bet Ceravolo tyrime vienam pacientui pablogėjo drebėjimas, o Tesei tyrime du pacientai (3%) iškrito iš tyrimo dėl pailgėjusio OFF laiko ar pablogėjusio drebėjimo. Avila ir kt. [174] (II klasė) palygino nefazodoną su fluoksetinu. Abiejose gydymo grupėse stebėtas reikšmingas BDI balų pagerėjimas. Visgi, remiantis nesena apžvalga, poveikis stebimas tiek placebo, tiek aktyvioje grupėje, bet tarp šių grupių skirtumo nėra [170].

Pridėjus prie dopaminerginio gydymo, SSRI gali sukelti „serotonino sindromą“ – tai yra retas, bet sunkus nepageidaujamas reiškinys.

„*Nauji*“ antidepresantai. Reboksetinas (III klasė [175]) ir venlafaksinas (III klasė [176]) gali būti naudingi gydant su PL susijusią depresiją. Bet šie tyrimai buvo trumpi ir nedidelės apimties.

Nefarmakologinis gydymas. Naujoje apžvalgoje apibendrintas 21 tyrimas, kuriuose iš viso dalyvavo 71 pacientas, sergantis PL, kuriam buvo paskirta elektroimpulsinė terapija (EIT) gretutinei depresijai gydyti [22]. Šių duomenų nepakanka išvadoms apie EIT efektyvumą ir saugumą gydant PL.

Dviejuose dvigubai koduotuose tyrimuose buvo vertinama transkranjinė magnetinė stimuliacija (TMS) PL depresijai gydyti. Nebuvo stebėta skirtumo tarp netikros ir tikros stimuliacijos pagal PL depresijos vertinimą (I klasė [177]). I klasės tyrimas [178] rodo, kad TMS yra tokia pati veiksminga kaip ir fluoksetinas gerinant depresijos simptomus per 2 savaites – poveikis išliko iki 8 savaitių. Visgi šio tyrimo interpretavimas apsunkintas, nes nebuvo placebo grupės.

Depresijos, sergant PL, gydymo rekomendacijos

- *Optimizuoti gydymą nuo PL* (geros praktikos nuoroda).
- *Tricikliai antidepresantai* (geros praktikos nuoroda).
- *SSRI* (geros praktikos nuoroda). SSRI sukelia mažiau nepageidaujamų reiškinų nei tricikliai antidepresantai (geros praktikos nuoroda).
- „*Nauji*“ antidepresantai – reboksetinas, venlafaksinas (rekomendacijos negali būti suformuluotos).

AUTONOMINĖS FUNKCIJOS SUTRIKIMAI

Autonominės funkcijos sutrikimai yra dažna PL komplikacija. Jie taip pat gali būti įprastinių PL vaistų nepageidaujami reiškiniai. Reikšminga PL sergančių pacientų mažuma gali patirti labai sunkių ir neįgalumą sukeliančių autonominių sutrikimų.

Ortostazinė hipotenzija

Ortostazinės hipotenzijos gydymas, sergant PL

Midodrinai. Midodrinai yra periferinis alfa-adrenerginis agonistas, neturintis poveikio širdžiai. Du II klasės midodrinai tyrimai, kuriuose dalyvavo PL bei kitomis neurogeninės kilmės ligomis su ortostazine hipotenzija sergantys asmenys, parodė reikšmingą arterinio kraujo spaudimo padidėjimą stovint [179, 180]. Gulimos padėties hipotenzija nustatyta 4% pacientų [180].

Fludrokortizonas. Fludrokortizonas (taip pat vadinamas fluorohidrokortizonu) padidina natrio rezorbciją ir kalio išsiskyrimą inkstuose. Kraujo spaudimas padidėja dėl padidėjusio kraujo tūrio ir padidėjusio širdies išmetimo tūrio. Tik viename tyrimo (IV klasė) tirti PL sergantys asme-

nys – tyrime nustatytas sistolinio kraujo spaudimo padidėjimas stovint, taip pat išnyko ortostazės simptomai [181]. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai yra hipertenzija, hipokalemija ir kulkšnelių edema [182]. Kiti tyrimai rodo, kad fludrokortizonas yra veiksmingas gydant ortostazinę hipotenziją, atsiradusią dėl įvairių priežasčių.

Dihidroergotaminas, etilefrino hidrokloridas, indometacinas, johimbinas, L-DOPS (L-treo-3, 4-dihroksifenilserinas) ir EPO (eritropoetinas). PL ir kitų neurogeninių priežasčių ortostazinei hipotenzijai gydyti duomenų nepakanka.

Ortostazinės hipotenzijos, sergant PL, gydymo rekomendacijos

- Bendros priemonės:
 - » *Vengti bloginančių veiksnių*, pavyzdžiui, gausaus maisto, alkoholio, karštos aplinkos ir vaistų, kurie sukelia ortostazinę hipotenziją, pvz., diuretikų ar vaistų nuo hipertenzijos. Levodopa ir dopamino agonistai taip pat gali sukelti ortostazinę hipotenziją.
 - » *Padidinti druskos suvartojimą* esant simptominei ortostazinei hipotenzijai.
 - » *Pakelti galvūgalį naktį* – gali būti naudinga.
 - » *Dėvėti elastines kojines.*
 - » *Atkreipti dėmesį į savijautą pavalgius.* Kai kuriems pacientams hipotenzija pasireiškia tik pavalgius. Gali būti naudinga informuoti pacientus ir rekomenduoti dažnai maitintis nedideliu kiekiu maisto.
- Gydymas vaistais:
 - » *Pridėti midodriną* (A lygis).
 - » *Pridėti fludrokortizoną* (geros praktikos nuoroda: galimai veiksminga, atkreipti dėmesį į nepageidaujamus reiškinius).

Šlapinimosi sutrikimai

Šlapimo nelaikymo gydymas, sergant PL

Periferinio veikimo anticholinerginiai preparatai. Vaistai, turintys anticholinerginio poveikio (oksibutinas, amitriptilinas), antispazminiai vaistai (propiverinas, tolterodinas) ir alfa-1 agonistai (prazosinas ir jo derivatai) nebuvo atskirai vertinami, sergant PL [22].

Nosies desmopresino purškiklis. Nosies desmopresino purškiklis buvo veiksmingas PL pacientams, esant naktiniam (IV klasė [183]).

Šlapimo nelaikymo, sergant PL, gydymo rekomendacijos

- *Bendros priemonės šlapimo nelaikymui gydyti.* Vengti kavos prieš miegą, riboti vandens vartojimą prieš miegą, kt.
- *Pridėti periferinio veikimo anticholinerginio preparato* (geros praktikos nuoroda).
- *Pridėti nosies desmopresino purškiklio* naktinei poliurijai (nepakanka duomenų, rekomendacijų suformuluoti negalima).

Virškinimo trakto sutrikimai

Vidurių užkietėjimas ir sumažėjęs virškinamojo trakto judrumas yra dažnos problemos, sergant PL. Anoreksija, pykinimas ir vėmimas yra dažni dopamino agonistų terapijos sukelti nepageidaujami reiškiniai.

Virškinimo trakto sutrikimų gydymas, sergant PL
Cisapridas buvo išimtas iš kelių Europos valstybių rinkos dėl ryšio su širdies aritmijomis ir mirtimi [184].

Domperidonas. Domperidonas blokuoja periferinius dopamino receptorių, dėl to pagreitėja skrandžio išsistūnimas. Tai sumažina su vaistais susijusius dopaminerginius virškinimo trakto simptomus, sergant PL (II–IV klasė [185–188]).

Metoklopramidai. Metoklopramidai taip pat blokuoja periferinius dopamino receptorių. Priešingai domperidonui jis pereina kraujo-smegenų barjerą ir sumažina pykinimą bei vėmimą [186] blokuodamas *area postrema* dopamino receptorių. Tai gali pabloginti parkinsonizmo simptomus [189–191], o tai netinkama PL rizika.

Virškinimo trakto susirgimų, sergant PL, gydymo rekomendacijos

- Taikyti bendras priemones vidurių užkietėjimui gydyti. Dieta, vidurius laisvinantys vaistai, kt.
- Sumažinti ar nutraukti vaistus, turinčius anticholinerginio veikimo (geros praktikos nuoroda).
- Pridėti domperidono (B lygis).

Erekcijos sutrikimai

Erekcijos sutrikimų gydymas, sergant PL

Sildenafilis. Remiantis tyrimais, kuriuose naudoti patvirtinti klausimynai, sildenafilis buvo veiksmingas esant erekcijos sutrikimams (I klasė [192]; IV klasė [193, 194]). Šio vaisto nepageidaujami reiškiniai yra lengvos ir praeinančios nepageidaujamos reakcijos (galvos skausmas, praeinantys regos sutrikimai, paraudimas) ir kartais sunkūs reiškiniai (hipotenzija, priapizmas, širdies sustojimas).

Alprostadilis. Nepakanka įrodymų.

Dopamino agonistai. Apomorfinas, skiriant 30 minučių prieš lytinę veiklą, gali pagerinti erekciją (IV klasė [195]). Dažniausi apomorfino nepageidaujami reiškiniai yra pykinimas, galvos skausmas, žiovavimas ir ortostazinė hipotenzija. Pergolidas gali pagerinti seksualinę funkciją jaunesniems vyrams (IV klasė [196]).

Erekcijos sutrikimų, sergant PL, gydymo rekomendacijos

- Pridėti sildenafilio (A lygis).
- Pridėti dopamino agonisto. Apomorfinas ir pergolidas (nepakanka duomenų, negalima suformuluoti rekomendacijų).

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 gavo dotacijų ir atliko GlaxoSmithKline, Novartis, Teva, Chiesi, Boehringer ir Eisai klinikinius tyrimus.

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

J. P. Larsen gavo lektoriaus honorarus ir paramą tyrimams 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 iš Boehringer Ingelheim.

A. Friedman ir P. Kanovsky neturi ko deklaruoti.

INFORMACIJOS PATEIKIMAS

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

PADEKOS

Autoriai dėkoja prof. Niall Quinn už konstruktyvią kritiką ir rankraščio komentarus. Dėkoja Juliet George už pagalbą rengiant tekstą ir Karen Henley už sekretoriavimą ankstesnių susitikimų metu. Taip pat pabrėžiamas reikšmingas dr. Yaroslau Compte indėlis už 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: 1186–202.