



Summary of the Recommendations of the EFNS/MDS-ES Review on Therapeutic Management of Parkinson's Disease
European Journal of Neurology 2013; 20: 5-15.

EFNS/MDS-ES apžvalgos apie Parkinsono ligos gydymą rekomendacijų santrauka

J. J. Ferreira
R. Katzenschlager
B. R. Bloem
U. Bonuccelli
D. Burn
G. Deuschl
E. Dietrichs
G. Fabbrini
A. Friedman
P. Kanovsky
V. Kostic
A. Nieuwboer
P. Odin
W. Poewe
O. Rascol
C. Sampaio
M. Schüpbach
E. Tolosa
C. Trenkwalder
A. Schapira
A. Berardelli
W. H. Oertel

Santrauka. Tikslas. Apibendrinti 2010 m. EFNS/MDS-ES įrodymais pagrįstas Parkinsono ligos (PL) gydymo rekomendacijas. Šioje santraukoje pateikiamos ankstyvosios ir vėlyvosios PL gydymo rekomendacijos.

Metodai. 2010 m. publikacijai ieškota literatūros, publikuotos iki 2009 m. rugsėjo mėn. Šiai santraukai papildomai ieškota literatūros, publikuotos iki 2010 m. gruodžio mėn. Moksliniai įrodymai suklasifikuoti remiantis EFNS nuorodomis. Kai nebuvo pakankamai mokslinių įrodymų, suformuluotas bendras sutarimas („geros praktikos nuoroda“).

Rezultatai ir išvados. Kiekvienai klinicinei indikacijai pateikiamas galimų intervencijų sąrašas, įskaitant įrodymų klasifikaciją.

Raktažodžiai: nuorodos, Parkinsono liga, medikamentinis gydymas, gydymas.

Neurologijos seminarai 2013; 17(55): 237-248

PAGRINDIMAS

Parkinsono liga (PL) – tai neurodegeneracinė liga, pateikianti iššūkių ją gydančiam gydytojui. Gydymo taktika priklauso nuo paciento amžiaus, ligos stadijos, labiausiai

varginančių simptomų, kiekvienos gydymo galimybės efektyvumo ir rizikos santykio bei kitų veiksnių. Taip pat svarbu remtis geriausiaisiais turimais duomenimis. EFNS ir Judėjimo sutrikimų draugijos Europos skyrius (MDS-ES) kartu pateikia įrodymais pagrįstas PL gydymo rekomendacijas [1, 2]. Naujausios rekomendacijos yra publikuotos knygos skyriuose [3], jų santrauka pateikiama čia [4].

METODAI

Paieškos taktika

Buvo atlikta MEDLINE, visos Cochrane bibliotekos ir Tarptautinio sveikatos technologijos įvertinimo agentūros tinklo (INAHTA) duomenų bazės literatūros paieška. Duomenų bazėse taip pat ieškota nuorodų ir gydymo pranešimų, taip pat EFNS narių prašyta pateikti savo nacionalines nuorodas. 2010 m. atnaujinimui, MDS įrodymais pagrįstos medicinos darbo grupė sistemiškai peržiūrėjo literatūros sąrašus iki 2009 m. rugsėjo mėn. Šiai santraukai papildomai ieškota literatūros, publikuotos iki 2010 m. gruodžio mėn.

Klasifikacija

Įrodymai ir rekomendacijos suklasifikuoti remiantis EFNS nuorodomis [5]. Šiame pranešime remiamasi aukščiausio lygio įrodymais, jei tik jų yra. Jei įrodymai tik IV lygio arba rekomendacija tik C lygio, suformuluota „geros praktikos nuoroda“ (GPN).

ANKSTYVOS (NEKOMPLIKUOTOS) PL GYDYMAS (1 ir 2 lentelės)

Neuroprotekcija ir ligos eigos modifikavimas

MAO-B inhibitoriai

Selegilinas, esant ankstyvai PL (I ir II klasių [6–10]) leido keliems mėnesiams atidėti dopaminerginį gydymą. Asmenims, kuriems gydymas razagilinu buvo atidėtas 6 mėnesiams, labiau pablogėjo UPDRS III skalės balai (TEMPO tyrimas; I klasė [11, 12]).

ADAGIO tyrime (I klasė [13]; ankstyvas, lyginant su 9 mėnesiams atidėtu gydymu razagilinu) pagrindinis tikslas (ligos eigos modifikacija) buvo pasiektas skiriant 1 mg, bet ne 2 mg razagilino [13]. Rezultatas gali būti derinamas su koncepcija, kad 1 mg/dienai razagilino yra galimai veiksmingas, modifikuojant ligos eigą.

Levodopa

Vienintelis placebo kontroliuojamas tyrimas nepateikia pakankamai duomenų apie ligos eigos modifikaciją (I klasė [14]). Mirštamumo tyrimai rodo geresnį išgyvenamumą (III klasė [15]).

Dopamino agonistai

Nėra tvirtų įrodymų apie ligos eigos modifikaciją (I klasė [9, 16–19]).

Anticholinerginiai vaistai, amantadinas, katechol-O-metiltransferazės (KOMT) inhibitoriai

Nėra tyrimų.

Vaistai, neveikiantys simptomiškai

Riluzolis (II klasė [20]), kofermentas Q10 (II klasė [21]), iš glijos kilęs neurotrofinis faktorius (II klasė [22]) ir vitaminas E (I klasė [6]) neturi ligos eigą modifikuojančio poveikio.

SIMPTOMINIS PARKINSONIZMO GYDYMAS (3 lentelė)

Anticholinerginiai vaistai

Anticholinerginiai buvo pirmieji PL gydymui taikyti vaistai.

Monoterapija. Trys II klasės tyrimai parodė, kad monoterapija anticholinerginiais vaistais yra veiksmingesnė už placebo, gerinant motorinę funkciją (bornaprinas [23] ir benzheksolis [24, 25]). Biperidenas taip pat veiksmingai, kaip apomorfinas, kontroliavo parkinsoninį drebinimą (III klasė [26]). Dviejose sisteminėse apžvalgose prieita išvada, kad anticholinerginiai vaistai nedaug teigiamai veikia motoriką, tačiau įrodymai dėl specifinio poveikio tremorui yra nepakankami [27, 28].

Papildomas gydymas. II klasės triheksifenidilio [29], benzotropino [30] ir bornaprinio [31] tyrimai levodopa gydomiems pacientams ir dvi sisteminės apžvalgos teigia, kad yra nedidelis poveikis PL simptomams, o duomenys apie specifinį poveikį tremorui yra nepakankami [27, 28].

Motorinių komplikacijų prevencija. Nėra tyrimų.

Saugumas. Anticholinerginių vaistų skyrimą riboja kognityviniai ir neuropsichiatriniai nepageidaujami reiškiniai (IV klasė [32]).

Amantadinas

Amantadinas blokuoja NMDA gliutamato receptorius, gali turėti anticholinerginio poveikio ir atpalaiduoti presinapinės dopamino atsargas.

Monoterapija. II klasės tyrimai [24, 33–35] ir sisteminės apžvalgos [28, 36] teigia, kad parkinsoniniai simptomai pagerėja.

Papildomas gydymas. Skirti amantadino kartu su anticholinerginiais vaistais buvo veiksmingiau nei placebo (II klasė [37, 38]). Amantadinas buvo naudingas pridėjus prie levodopos (II klasė [39, 40]). Dvi sisteminės apžvalgos [28, 36] teigia, kad amantadinas yra tikriausiai veiksmingas.

Motorinių komplikacijų prevencija. Nėra tyrimų.

Saugumas. Nepageidaujami reiškiniai: galvos svaigimas, nerimas, nemiga, vėmimas, patinimas, galvos skausmas, naktiniai košmarai, ataksija, sumišimas ar neramumas, vidurių užkietėjimas ar viduriavimas, anoreksija, burnos džiūvimas ir *livedo reticularis* (< 5 %; [28]).

1 lentelė. Ankstyvos PL gydymo rekomendacijų lygis

Terapinė intervencija	Rekomendacijų lygis	
	Simptominis parkinsonizmo gydymas	Motorinių komplikacijų prevencija
Levodopa	Veiksminga (A lygis)	Nėra duomenų
Levodopa CR ^c	Veiksminga (A lygis)	Neveiksminga (A lygis)
Apomorfinas	Netaikomas ^a	Netaikomas ^a
Bromokriptinas	Veiksmingas (B lygis)	Veiksmingas (B lygis)
Kabergolinas ^b	Veiksmingas (B lygis)	Veiksmingas (A lygis)
Dihidroergokriptinas ^b	Veiksmingas (A lygis)	Nėra rekomendacijos ^c
Lizuridas ^b	Veiksmingas (B lygis)	Veiksmingas (C lygis)
Pergolidas ^b	Veiksmingas (A lygis)	Veiksmingas (B lygis)
Piribedilis	Veiksmingas (C lygis)	Nėra rekomendacijos ^c
Pramipeksolis	Veiksmingas (A lygis)	Veiksmingas (A lygis)
Pramipeksolis CR ^c	Veiksmingas (A lygis)	Nėra duomenų
Ropiniolis	Veiksmingas (A lygis)	Veiksmingas (A lygis)
Ropiniolis CR ^c	Veiksmingas (A lygis)	Nėra duomenų
Rotigotinas ^d	Veiksmingas (A lygis)	Nėra rekomendacijos ^c
Selegilinas	Veiksmingas (A lygis)	Neveiksmingas (A lygis)
Razagilinas	Veiksmingas (A lygis)	Nėra rekomendacijos ^c
Entakaponas ^f	Nėra rekomendacijos ^c	Neveiksmingas (A lygis)
Tolkaponas ^f	Nėra rekomendacijos ^c	Nėra rekomendacijos ^c
Amantadinas	Veiksmingas (B lygis)	Nėra rekomendacijos ^c
Anticholinerginiai vaistai	Veiksmingas (B lygis)	Nėra rekomendacijos ^c
Reabilitacija	Nėra rekomendacijos ^c	Nėra rekomendacijos ^c
Operacija	Netaikoma	Netaikoma

^apoodinis apomorfinas neskiriamas ankstyvai PL gydyti.

^bergo dariniai negali būti rekomenduojami kaip pirmo pasirinkimo gydymas dėl širdies vožtuvų pažeidimo rizikos.

^crekomendacija negali būti suformuluota, nepakanka duomenų.

^dtransderminis pleistras.

^ekontroliuojamo atpalaidavimo.

^fentakaponas ir tolkaponas visada skiriami kartu su levodopa. Dėl toksinio poveikio kepenims tolkaponas nerekomenduojamas ankstyvai PL gydyti.

2 lentelė. Praktinės ankstyvos negydytos PL gydymo rekomendacijos

<p>Vaisto pasirinkimas priklauso nuo poreikio pagerinti motorinės funkcijos sutrikimą (veiksmingiau levodopa) ir motorinių komplikacijų rizikos (dažnesnės jaunesniems pacientams, atitolina dopamino agonistai) bei neuropsichiatrinė komplikacijų (dažnesnės vyresniems ar asmenims su kognityviniu sutrikimu; dažniau sukelia dopamino agonistai).</p> <p>Gydymo galimybės:</p> <p>MAO-B inhibitoriai (selegilinas, razagilinas) (A lygis)</p> <p>Dopamino agonisto tabletės ar pleistras. Pramipeksolis, piribedilis, ropiniolis ir rotigotinas yra veiksmingi (A lygis). Pradinis gydymas dopamino agonistais gali būti rekomenduojamas jaunesniems pacientams (GPN). Ergo derivatai nerekomenduojami kaip pirmo pasirinkimo gydymas dėl fibrozinė reakcijų rizikos.</p> <p>Levodopa yra efektyviausias simptominis vaistas (A lygis). Kontroliuojamo atpalaidavimo formulotės ar entakapono pridėjimas nepadaeda atitolinti motorinių komplikacijų (A lygis).</p> <p>Amantadinas arba anticholinerginiai vaistai (B lygis).</p> <p>Reabilitacija: dėl trūkstamų įrodymų rekomendacijos suformuluoti negalima.</p>

Levodopa

Levodopa veikia virsdama į dopaminą, ji kombinuojama su dekarboksilazės inhibitoriumi (benzerazidu/karbidopa).

Standartinė levodopos formulotė

Monoterapija. Levodopos efektyvumas yra gerai žinomas [28, 41]. I klasės tyrimas patvirtino nuo dozės priklausomą

reikšmingą UPDRS balų mažėjimą, lyginant su placebo [14]. Levodopos simptominis poveikis geresnis nei ropiniolio (I klasė [18]), pramipeksolio (I klasė [42]), pergolido (I klasė [19, 43]), lizurido (III klasė [44]) ir kabergolino (I klasė [45]).

Papildomas gydymas. Levodopos paskyrimas kartu su kitais vaistais nuo PL, esant stabiliai ligos eigai, yra dažna praktika, siekiant pagerinti simptomų kontrolę (GPN).

Motorinių komplikacijų prevencija. Intervalų tarp dozių trumpinimas ir atskirų dozių mažinimas gali atitolinti motorinių komplikacijų pasireiškimą (GPN).

Saugumas. Nepageidaujami reiškiniai: motorinės komplikacijos; rizikos veiksniai – jaunesnis amžius, ligos trukmė ir levodopos dozė [41, 46, 47]. Neuropsichiatrinės komplikacijos yra retos naujai pradėtiems gydyti pacientams [41, 46]. Gali pasireikšti virškinimo ir kardiovaskuliinių sutrikimų [28, 41, 46–48].

Kontroliuojamo atpalaidavimo (CR) levodopos formuluoatė

Monoterapija. Standartinė ir CR levodopos formuluoatė panašiai kontroliuoja motorinius simptomus naujai pradėtiems gydyti pacientams (I klasė [49]) ir pacientams su labiau pažengusia liga, dar nesant motorinių fluktuacijų (I klasė [50]).

Motorinių komplikacijų prevencija. CR levodopa neatitolina motorinių komplikacijų, lyginant su standartine levodopa (I klasė [49, 51, 52]).

MAO-B inhibitoriai

Selegilinas ir razagilinas slopina monoamino oksidazės izofermento B tipą, taip apsaugodami nuo dopamino skilimo [53]. Priešingai nei selegilino tabletės, burnoje tirpus selegilinas ir razagilinas nėra metabolizuojami iki amfetamino.

Monoterapija. 5 iš 6 tyrimų (I ir II klasės [6, 8, 10, 54–56]) ir metaanalizė [57] teigia, kad selegilinas simptomiskai veikia silpnai. Dviejuose dideliuose placebo kontroliuojamuose ankstyvos PL tyrimuose (I klasė [11–13]) nustatytas nedidelis teigiamas poveikis.

Papildomas gydymas. Tyrimuose nenustatyta nuoseklaus teigiamo poveikio (I klasė [58–62]) pridėjus selegilino prie kito vaisto nuo PL pacientams su neįtakojama ligos eiga. Tyrimų su razagilinu nėra atlikta.

Motorinių komplikacijų prevencija. Selegilinas nepažėjo apsaugoti nuo motorinių komplikacijų (I klasė [63]; II klasė [64, 65]). Tyrimų su razagilinu nėra atlikta.

Saugumas. Gali pasireikšti dopaminerginiai nepageidaujami reiškiniai. Tiramino sukeltos hipertenzijos („sūrio efekto“) rizika yra maža [66]. MAO-B inhibitoriai lemia nedidelę serotonino sindromo riziką, ypač skiriant kartu su serotoninerginiais vaistais.

KOMT inhibitoriai

Katechol-O-metiltransferazės inhibitoriai slopina levodopos metabolizmą, prailgindami jos gyvavimo plazmoje pusperiodį ir ilgindami veikimą.

Monoterapija. Negalima (KOMT inhibitoriai skiriami tik kartu su levodopa).

Papildomas gydymas. Tolkaono [67, 68] ir entakapono [69, 70] tyrimai (I ir II klasės) parodė nedidelį teigiamą poveikį, ypač pagal UPDRS skalės II dalį (kasdienė veikla), tačiau šie rezultatai nebuvo vienodi pagal visus tikslus. Levodopa/karbidopa/entakaponas tik nedaug efektyvesnis, lyginant su levodopa/karbidopa pagal UPDRS II ir III skales pacientams be ar su minimaliomis fluktuacijomis

3 lentelė. Praktinės pradinio gydymo korekcijos pacientams be motorinių komplikacijų rekomendacijos

Pacientui dopaminerginis gydymas neskiriamas

- Jei pacientui pradėtas gydymas MAO-B inhibitoriumi, anticholinerginiu vaistu, amantadinu ar jų kombinacija, ateis laikas, kai bus būtina pridėti levodopos ar dopamino agonisto (GPN).

Pacientui skiriamas dopaminerginis gydymas

- Jei pacientui skiriama dopamino agonisto: padidinti dozę (GPN) pakeisti vieną dopamino agonistą kitu (C lygis) pridėti levodopos (GPN).
- Jei pacientui skiriama levodopos: padidinti dozę (GPN) pridėti dopamino agonisto (GPN) pridėti KOMT inhibitoriaus (GPN).

Pacientai su reikšmingu tremoru

- Jei išlieka reikšmingas tremoras: anticholinerginiai vaistai (GPN) klozapinas (B lygis) beta-blokeriai (propranololis) giliųjų smegenų struktūrų stimuliacija.

[71]. FIRST-STEP tyrime [72] levodopa/karbidopa/entakaponas buvo lyginamas su levodopa/karbidopa naujai pradedamiems gydyti pacientams su PL. Reikšmingas skirtumas nustatytas tik pagal kombinuotus UPDRS II ir III skalių balus, bet ne pagal UPDRS III skalės balus (I klasė [72]).

Motorinių komplikacijų prevencija. FIRST STEP tyrimo (I klasė [72]) vertintas motorinių komplikacijų atsiradimas, tarp dviejų grupių reikšmingo skirtumo nestebėta [72]. STRIDE-PD (I klasė [73]) tyrime lyginta levodopa/karbidopa/entakaponas ir levodopa/karbidopa, abiejose grupėse skiriant tą pačią levodopos dozę (100 mg keturis kartus per dieną). Laikas iki diskinezijų pradžios buvo reikšmingai trumpesnis levodopos/karbidopos/entakapono grupėje. Nebuvo stebėta skirtumo pagal nusidėvėjimo simptomus [73].

Saugumas. KOMT inhibitoriai sukelia dopaminergines reakcijas. Viduriavimas pasireiškia 3–5 % pacientų po 2–3 mėnesių nuo gydymo pradžios, todėl gydymą gali tekti nutraukti. Tolkaonas kartais gali padidinti kepenų fermentų kiekį kraujyje, registruoti keli mirtino kepenų pažeidimo atvejai. Europos vaistų agentūra (EMA) leidžia skirti tolkaono pacientams, kuriems gydymas kitu KOMT inhibitoriumi neveiksmingas, tačiau reikalauja griežtai stebėti kepenų funkciją [74].

Dopamino agonistai

Iš 10 dopamino agonistų, šiuo metu esančių rinkoje, 5 yra ergo derivatai (bromokriptinas, kabergolinas, dihidroergokriptinas, lizuridas, pergolidas) ir 5 yra ne ergo dariniai (apomorfina, piribedilis, pramipeksolis, ropiniolis, rotigotinas).

Išskyrus apomorfina, skiriamą po oda, ir ritogotina, skiriamą transdermaliai [75, 76], visi kiti agonistai skiria-

mi tabletėmis. Šiuo metu yra vieną kartą per dieną skiriamos kontroliuojamo atpalaidavimo pramipeksolio ir ropiniolio formuluotės [77, 78].

Monoterapija

Agonistas, lyginant su placebo. Dihidroergokriptinas [79], pergolidas [80], pramipeksolis [81, 82], ropiniolis [83], piribedilis [84] ir rotigotinas [85–87] yra veiksmingi anksčiau PL gydyti (I klasė). Bromokriptinas ir kabergolinas yra tikriausiai veiksmingi (II ir III klasės [45, 88]) [89, 90]. Lizuridas yra galimai veiksmingas (IV klasė [44]).

Randomizuotame pailginto atpalaidavimo vieną kartą per dieną skiriamo pramipeksolio tyrime, lyginant su standartiniu pramipeksoliu ir placebo, nustatytas panašus abiejų pramipeksolio formuluočių efektyvumas ir toleravimas [78].

Agonistas, lyginant su levodopa. Levodopa yra veiksmingesnė nei bet kuris dopamino agonistas, skiriamas tabletėmis. Po 5 metų < 20 % pacientų vartoja dopamino agonisto monoterapiją (I klasė: bromokriptinas [65, 89]), kabergolinas [90], pergolidas [19], pramipeksolis [91]) ir ropiniolis [17]) [92].

Nėra tyrimų, kuriuose būtų vertinama pageidaujama taktika: pradėti gydymą dopamino agonistu ir vėliau pridėti levodopos (II klasė: bromokriptinas [93], lizuridas [94]) ar skirti dopamino agonisto ir levodopos kombinaciją per pirmuosius mėnesius.

Agonistas, lyginant su kitu agonistu. Negausūs rezultatai (II klasė: bromokriptinas, lyginant su ropinioliu [95, 96]; III klasė: bromokriptinas, lyginant su pergolidu [97]) rodo, kad skirtumai tarp agonistų yra abejotini. Pailginto atpalaidavimo ropiniolis yra ne blogesnis nei standartinio veikimo ropiniolis [77], tačiau tai neįrodyta, lyginant rotigotiną su ropinioliu (I klasė [85]).

Agonistas, lyginant su kitu vaistu nuo PL. Nėra tyrimų.

Papildomas gydymas

Agonistas, lyginant su placebo. Dauguma agonistų yra veiksmingi, gerinant parkinsonizmo simptomus pacientams, jau gydomiems levodopa (apomorfinais [98], bromokriptinas [99, 100], kabergolinas [101], pergolidas [102], piribedilis [103], pramipeksolis [104–106], ropiniolis [107] ir rotigotinas [108]) (I klasė). II klasės įrodymų turi dihidroergokriptinas [109] ir lizuridas [94].

Agonistas, lyginant su agonistu. Keliuose I ir II klasių tyrimuose buvo lygintas simptominis dviejų skirtingų dopamino agonistų poveikis (bromokriptinas, kaip palyginamasis vaistas), skiriant kartu su levodopa (kabergolinas [110], lizuridas [111, 112], pergolidas [97, 113, 114], pramipeksolis [100], piribedilis [115], rotigotinas [116] ir ropiniolis [117]). Metodologiniai veiksniai neleidžia apibendrinti šių tyrimų.

Staigus vieno agonisto pakeitimas kitu kartais taikomas klinikinėje praktikoje (IV klasė [118–126]). Ropiniolis ir pramipeksolis gali būti per naktį pakeičiami iš standartinio veikimo į pailginto atpalaidavimo formuluotes (I klasė [77]) [127].

Agonistas, lyginant su kitu vaistu nuo PL. Bromokriptinas [128] ir pergolidas [129] buvo lyginami su tolkaponu

(II klasė), nesant reikšmingo skirtumo pagal motorikos pagerėjimą.

Motorinių komplikacijų prevencija

Agonistas, lyginant su levodopa. I klasės tyrimai parodė, kad ankstyvas agonisto skyrimas, lyginant su levodopa, gali sumažinti motorinių komplikacijų pasireiškimą (kabergolinas [90, 130], pramipeksolis [91], pergolidas [19], ropiniolis [17, 18]). Panašūs rezultatai stebėti skiriant bromokriptino (II klasė [65]) [89, 131]. Prieštaringi rezultatai gauti tiriant lizuridą [44, 94]. Ilgalaikis (6–15 metų) stebėjimas parodė tik nedidelius skirtumus tarp pacientų, pradėtų gydyti agonistu (bromokriptinu, pramipeksoliu, ropinioliu) ar levodopa, išėičių [92, 132].

Randomizuotame tyrime buvo lyginta pailginto atpalaidavimo ropiniolio pridėjimas prie levodopos ir levodopos dozės didinimas pacientams, kuriems liga nėra pakankamai kontroliuojama, gydant tik levodopa (I klasė [133]). Diskinezijos pasireiškė 3 % pacientų ropiniolio grupėje ir 17 % – levodopos grupėje. Laikas iki diskinezijų pradžios buvo reikšmingai ilgesnis ropiniolio grupėje.

Agonistas, lyginant su agonistu. Nėra pakankamai įrodymų, kad vienas agonistas gali būti veiksmingesnis nei kitas pagal motorinių komplikacijų atidėjimą. Vienintelis publikuotas II klasės palyginimas (ropiniolis, lyginant su bromokriptinu [96]) neparodė skirtumo pagal diskinezijas po 3 metų.

Agonistas, lyginant su kitu vaistu nuo PL. Nėra tyrimų.

Saugumas. Haliucinacijos, mieguistumas ir kojų patinimas yra dažnesni reiškiniai, skiriant kai kuriuos agonistus, lyginant su levodopa (I klasė [17, 42, 130, 134, 135]). Skiriant ergo agonistus, didėja pleuropulmoninės, retro-pulmoninės ir širdies vožtuvų fibrozės rizika [136, 137]. Impulsų kontrolės sutrikimai yra nepageidaujamas dopamino agonistų sukeltas reiškinys (5–15 %) [138]. Rizikos veiksniai yra asmenybės bruožai ir jaunesnis amžius [138, 139].

MOTORINIŲ KOMPLIKACIJŲ SIMPTOMINIS GYDYMAS (4 lentelė)

Medikamentinis gydymas

Levodopa

Kontroliuojamo atpalaidavimo levodopa pailgino kasdienį įjungimo periodą keliuose tyrimuose [140, 141], tačiau pagerėjimas dažnai būna nereikšmingas. Nėra I klasės tyrimų, rodančių ilgalaikį pagerėjimą.

Alternatyvios formuluotės ir skyrimo būdai

Tirpi levodopa reikšmingai sutrumpina laiką iki didžiausios koncentracijos plazmoje, lyginant su standartinė levodopa (III klasė [142]).

Randomizuotas tyrimas parodė, kad levodopos metilesteris/karbidopa pagreitino įjungimo periodo pradžią, lyginant su standartinė levodopa (II klasė [143]). Dideliame

4 lentelė. Motorinių komplikacijų gydymo rekomendacijos

Motorinės fluktuacijos

Nusidėvėjimas (dozės pabaigos akinezija, nuspėjamas įjungimo-išjungimo periodas)

- Pritaikyti levodopos dozę: pakeitus dozavimo dažnį, nusidėvėjimas gali palengvėti (GPN).
- Pridėti KOMT ar MAO-B inhibitoriaus: negalima suformuluoti rekomendacijos, ką pasirinkti pirmiau – visi sutrumpina išjungimo periodą maždaug 1–1,5 val. per dieną. Vienintelis tiesioginis palyginimas (A lygis) nenustatė skirtumų tarp entakapono ir razagilino. Tolkaponas, nors veiksmingesnis už entakaponą, yra galimai hepatotoksinis ir rekomenduojamas tik tiems pacientams, kuriems kiti vaistai neveiksmingi.
- Pridėti dopamino agonisto: ne ergo dopamino agonistai yra pirmo pasirinkimo vaistai. Dopamino agonistai sutrumpina išjungimo laiką. Nė vienas nėra įrodytas kaip geresnis, tačiau gali būti naudinga pakeisti vieną agonistą kitu (B ir C lygiai).
- CR levodopa: gali pagerinti nusidėvėjimo simptomus (C lygis) ir naktinę akineziją (GPN).
- Pridėti amantadino ar anticholinerginio vaisto: anticholinerginio preparato (jaunesniems pacientams) ar amantadino pridėjimas gali pagerinti simptomus (GPN).

Sunkios motorinės fluktuacijos

- Giliųjų smegenų struktūrų (STN ar GPi) stimuliacija yra veiksminga, gydant motorines fluktuacijas ir diskinezijas (A lygis), tačiau dėl nepageidaujamų reiškinių rizikos procedūra rekomenduojama tik iki 70 metų amžiaus, nesant esminių psichiatrinų ar kognityvinių sutrikimų.
- Poodinės apomorfino injekcijos injektoriumi (A lygis) ar pompa (C lygis).
- Levodopos/karbidopos gelio infuzija į dvylikapirštę žarną per perkutaninę gastrostomą (C lygis).

Nenusipėjamas įjungimas-išjungimas

- STN stimuliacija yra veiksminga (A lygis).
- Nusidėvėjimo gydymo tyrimuose pacientai su nenusipėjamu įjungimu-išjungimu nebuvo įtraukiami ar įtraukiami retai. Dėl to nėra pakankamai duomenų, ar rezultatai tinka nenusipėjamam įjungimui-išjungimui.
- Tikslinga taikyti diskinezijų ir nusidėvėjimo gydymo taktiką (GPN).
- Esant vėlyvam įjungimui, tirpi levodopa ar poodinės apomorfino injekcijos gali būti naudingos (C lygis).
- Gali būti naudinga sumažinti ar perskirstyti suvartojamų baltymų kiekį, praktiškiau yra vartoti levodopą nevalgius, bent 1 val. prieš ar po valgio (IV klasė).

Sustingimas

- Išjungimo periodo sustingimo gydymas yra toks pats kaip ir nusidėvėjimo gydymas.
- Sustingimas įjungimo periodu nereaguoja į dopaminerginį gydymą.
- Regos ar klausos užuominos empiriškai naudingos palengvinant motorinius veiksmus (C lygis).

Diskinezijos

- Sumažinti levodopos dozę, rizikuojant pailginti išjungimo periodą. Pastarąjį galima koreguoti didinant dopamino agonisto dozę ar dozių skaičių (C lygis).
- Nutraukite ar sumažinkite MAO-B ar KOMT inhibitorių (GPN), rizikuodami pabloginti nusidėvėjimą.
- Amantadinas (A lygis) (200–400 mg/dienai).
- STN stimuliacija leidžia sumažinti dopaminerginių vaistų dozę (A lygis). GPi stimuliacija gali palengvinti sunkias diskinezijas (A lygis).
- Pridėti atipinio vaisto nuo psichozės, klozapino (C lygis) ar kvetiapino (C lygis). Klozapinas yra susijęs su sunkiais nepageidaujamais reiškiniais (agranulocitozė, miokarditas) (GPN).
- Nuolatinė poodinė apomorfino infuzija leidžia sumažinti levodopos dozę (C lygis).
- Levodopos infuzija į plonąją žarną (C lygis).

Dvifazės diskinezijos

- Dvifazės diskinezijas gali būti labai sunku gydyti, jos netirtos I–III klasių tyrimuose.
- STN stimuliacija yra veiksminga (A lygis).
- Galima taikyti didžiausios dozės diskinezijų gydymo taktiką (GPN).
- Kita galimybė yra padidinti ir padažninti levodopos dozes, rizikuojant padidinti didžiausios dozės diskinezijas.
- Didesnės ir retesnės dozės gali nulemti labiau nuspėjamą rezultatą (GPN).
- Galima bandyti apomorfino ar levodopos infuzijas (C lygis).

Išjungimo periodo ir ankstyvos rytinės distonijos

- Galima taikyti nusidėvėjimo gydymo taktiką (GPN).
- Gali būti veiksminga pridėti levodopos ar dopamino dozę prieš miegą (GPN).
- STN ar GPi stimuliacija (A lygis).
- Išjungimo periodo ir ankstyvo ryto distonijai gydyti galima taikyti botulino toksiną (GPN).

dvigubai koduotame tyrime nenustatyta skirtumų tarp etilevodopos/karbidopos ir standartinės levodopos (I klasė [144]).

Nuolatinė levodopos infuzija į dvylikapirštę žarną reikšmingai pailgino įjungimo periodą (III klasė [145]). Nuolatinė levodopos/karbidopos gelio infuzija į tuščiąją žarną reikšmingai pagerino motorinius simptomus įjungimo periodu ir sutrumpino išjungimo periodą, diskinezijas bei sumažino vidutinį bendrą UPDRS balą (III klasė [145, 146]), tačiau šis metodas dažnai sukelia techninių problemų (III klasė [147, 148]).

Dopamino agonistai

Dauguma dopamino agonistų, įskaitant pergolidą [102], pramipeksolį [99, 100], ropinirolį [149, 150], pailginto atpalaidavimo ropinirolį [151], rotigotiną [116, 152], poodines apomorfino injekcijas (I klasė [98, 153]) ir nuolatinę apomorfino infuziją (IV klasė [75, 154, 155]), bromokriptiną [99, 156, 157], kabergoliną (II klasė [101]), lisuridą ir piribedilį (IV klasė) sutrumpina išjungimo periodą. II ir III klasių tyrimai neparodė reikšmingų skirtumų tarp įvairių dopamino agonistų [99, 110, 112]. Taip pat reikšmingo skirtumo nenustatyta, lyginant bromokriptiną [138] ar pergolidą [129] su tolkaponu (II klasė), ar kabergoliną su entakaponu (I klasė).

Didelės dopamino agonistų dozės gali leisti sumažinti levodopos dozę; dėl to gali palengvėti diskinezijos (IV klasė [75, 158–162]).

Nėra atlikta randomizuotų tyrimų, kuriuose būtų lyginama apomorfino infuzija, levodopos infuzija ir giliųjų smegenų struktūrų stimuliacija (GSS).

KOMT inhibitoriai

Keturiuose tyrimuose nustatyta, kad entakaponas sutrumpino išjungimo laiką 41 min. per dieną (95 % PI 13 min., 1 val. 8 min.), lyginant su placebo (I klasė [163]), tai yra panašus rezultatas, kaip ir vartojant razagiliną (I klasė [164]). Entakapono poveikis yra ilgalaikis [165] ir pagerino gyvenimo kokybę pacientams su fluktuojančia simptomatika (I klasė [166]). Daugelyje tyrimų pagerėjo UPDRS motoriniai balai. Diskinezijos buvo dažnesnės skiriant entakapono nei placebo.

I klasės tyrimuose su tolkaponu nustatytas sutrumpėjęs išjungimo laikas [167–170]. Tolkapono ir dopamino agonistų efektyvumas yra panašus (II klasė [128, 129, 171]), bet šiuose tyrimuose trūko duomenų tvirtiems įrodymams [172].

Dvigubai koduotame tyrime pacientams su motorinėmis fluktuacijomis, vartojantiems optimalią levodopos/entakapono dozę, gydymas buvo pakeistas į levodopą/tolkaponą. Stebėta geresnio efektyvumo tendencija, ypač jei buvo išreikštos fluktuacijos [173].

Amantadinas

Viename tyrime nustatyta, kad amantadinas reikšmingai sutrumpino išjungimo laiką (I klasė [174]), kitame nedideliame tyrime reikšmingo skirtumo nestebėta (I klasė [175]). Dviejuose tyrimuose nustatyta, kad amantadinas

reikšmingai sumažina diskinezijas provokacinio levodopos testo metu (I klasė [175, 176]).

3 savaites skiriant amantadino, diskinezijos palengvėjo 60 %, panašus poveikis išliko 1 metus [177]. Randomizuotame tyrime, kuriame dalyvavo pacientai, bent 1 metus vartoję amantadino, nustatyta, kad diskinezijos reikšmingai pasunkėjo, kai tik pacientai vietoj amantadino ėmė vartoti placebo (I klasė [178]).

Į veną skiriamas amantadinas palengvino diskinezijas viename atviraime [179] ir viename placebo kontroliuojamame tyrime [180].

MAO-B inhibitoriai

Trumpalaikiuose tyrimuose nustatytas motorikos pagerėjimas, skiriant selegilino, bet nenustatytas poveikis išjungimo periodui (I, II klasės [181–183]). Burnoje tirpus selegilinas gali sutrumpinti išjungimo periodą, tačiau įrodymai nenuoseklūs (I klasė [184, 185]). Razagilinas reikšmingai sutrumpina išjungimo periodą 0,8–0,9 val. per dieną (I klasė [164, 186]), efektas panašus į entakapono [164].

MAO inhibitoriai gali paryškinti ar išprovokuoti diskinezijas [64, 164, 181, 186], kurias galima koreguoti sumažinus levodopos dozę.

FUNKCINĖ NEUROCHIRURGIJA

Parkinsono ligos operaciniam gydymui priklauso pamato branduolių ar jų jungčių pažeidimas ar stimuliavimas.

Palidotomija

Vienpusė palidotomija yra veiksminga (I klasė [187], II klasė [188–191]). Pagerėjimas po 1 metų yra didesnis taikant abipusę STN stimuliaciją, nei atlikus vienpusę palidotomiją. Priešingos pusės diskinezijos sumažėja 50–80 % (III klasė [188, 191]). Simptominiai infarktai pasireiškia 3,9 % pacientų, procedūros mirštamumas siekia 1,2 %. Gali pablogėti kaktinių skilčių funkcijos, kalba ir depresija (III klasė [192, 193]).

Abipusė palidotomija atliekama retai, nėra pakankamai duomenų apie procedūros saugumą.

Talamotomija

Talamotomija pagerina tremorą ir sukaustymą, bet neturi poveikio akinezijai (IV klasė [194]). Abipusė talamotomija 30 % pacientų sukelia sunkią dizartriją [195].

GSS

Subtaliamentinio branduolio (STN) stimuliacija. Dviejuose dideliuose randomizuotuose 6 mėnesių tyrimuose, kuriuose lygintas operacinis gydymas ir geriausias gydymas vaistais, UPDRS motoriniai balai pagerėjo 54 %, taikant STN [196], ir 28 %, taikant STN, arba pallidalinę stimuliaciją [197]. Metaanalizėje nustatytas vidutinis 53 % pagerėjimas [198]. Levodopos ekvivalento dozė gali būti sumažinta 50–60 %. UPDRS motoriniai balai išliko pagerėję po 5 metų, nors kiek blogesni, lyginant su balais po

1 metų (III klasė [199, 200]). Diskinezijos sumažėjo 54 %. Išjungimo laikas sutrumpėjo nuo 6,2 iki 2 val. arba nuo 5,7 iki 3,4 val., lyginant su nesamu pokyčiu medikamentinio gydymo grupėje [196, 197]. Panašūs rezultatai stebėti nedideliame pacientų su trumpesne ligos trukme tyrime [201]. Šiuose tyrimuose nustatytas 20–24 % gyvenimo kokybės pagerėjimas GSS, o ne medikamentinio gydymo, grupėje.

Nekontroliuojamame tyrime stebėtas diskinezijų sumažėjimas 54–75 % [196, 197, 202], šis poveikis išliko iki 5 metų (III klasė [199, 200]).

Ilgalaikiai rezultatai rodo lėtą ašinių ir akinezijos balų blogėjimą [199].

Saugumas. Nepageidaujami reiškiniai pasireiškia beveik 50 % pacientų, jie lieka pastovūs 20 %. Dažniausiai tai: sumišimas, kraujavimas į galvos smegenis, insultas, traukuliai, infekcija ir stimulatoriaus vietos pasikeitimas. Nuolatinis sunkus ligotumas ar mirštamumas siekia 4 % [203]. 1100 pacientų tyrime mirštamumas buvo 0,4 %, nuolatinis ligotumas – 1 % [204]. Pagrindinis rizikos veiksnys yra amžius. Neuropsichologinių testų rezultatai nepakito ar šiek tiek pablogėjo, ypač kalbos sklandumo ir Stroop'o testas [205–212]. Vyresniems ir pacientams su pažintiniais sutrikimais rizika yra didesnė [210–217]. Apatija, hipomanija, psichozė, depresija ir nerimas pasireiškė iki 10 % atvejų [198, 199, 216, 218, 219]. Savižudybių dažnis siekia 0,5 %, savižudybių mėginimų dažnis – 0,9 % [220]. Svorio padidėjimas pasireiškė 13 %, kalbos ir rijimo sutrikimai – 7,1 %, vokų apraksija – 1,5 % [221]. Gali pasireikšti eisenos ir pusiausvyros sutrikimai [199, 219].

Posteroventralinio blyškiojo kamuolio (GPi) stimuliacija

GPi stimuliacija gali pagerinti UPDRS motorinius balus 33 % (II klasė [202]). II ir III klasių tyrimuose išjungimo laikas sutrumpėja 35–60 % [198, 202]. Ilgalaikiai stebėjimai nerodo efektyvaus diskinezijų sumažėjimo [222].

Dviejuose dideliuose randomizuotuose tyrimuose buvo lyginta STN ir GPi stimuliacija. Po abiejų operacijų stebėtas pagerėjimas, lyginant su medikamentiniu gydymu, nors vaistų dozės buvo galima labiau sumažinti po STN stimuliacijos (I klasė [197, 223]).

Saugumas. Dideliame randomizuotame tyrime nustatyti panašūs nepageidaujami reiškiniai, kaip ir taikant STN stimuliaciją, nors depresijos simptomai pagerėjo atlikus GPi operaciją, o pablogėjo po STN stimuliacijos, vizualinis-motorinis informacijos apdorojimas pablogėjo po STN stimuliacijos (I klasė [223]).

Gumburo stimuliacija. Gumburo stimuliacija pagerina drebbėjimą, bet ne akineziją [224].

Vaisiaus mezencefaliniai implantai

Nepaisant daug žadančių IV klasės pranešimų [225, 226], dviejuose I klasės tyrimuose nenustatyta motorikos pagerėjimo, pasireiškė sunkios diskinezijos [227, 228]. Šiuo metu procedūra laikoma neveiksminga (A lygis), tačiau reikalingi tolimesni tyrinėjimai.

NEMEDIKAMENTINIS IR NECHIRURGINIS GYDYMAS

Užuominų mokymas, stojantis iš sėdimos padėties, yra veiksmingas (II klasė [229]).

Užuominų eisenos mokymas yra tikriausiai veiksmingas esant eisenos sustingimui (II klasė [230]). Derinti kartu su pratimais ėjimo takelyje yra efektyviau nei vien tik mokytis užuominų (II klasė [231, 232]).

Randomizuotame tyrime stebėtas pagerėjimas, taikant didelių amplitudžių judesių koregavimą [233]. Kitame tyrime stebėtas gyvenimo kokybės pagerėjimas po 6 savaičių reabilitacijos programos, kurioje taikyti fiziniai pratimai, kalbos korekcija ir eisenos mokymai [234]. Fizinė veikla tikėtinai sumažina kritimų riziką (II klasė [235]). Keliuose kituose naujuose randomizuotuose reabilitacinio gydymo tyrimuose tirtas mokymas ėjimo takelyje, ėjimas nuokalne žemyn, *qi gong* (kinų mankštos, kvėpavimo ir meditacijos užsiėmimai), pratimai raumenims ir specifiniai sensoriniai dėmesio pratimai. Nors daugiausia šie tyrimai buvo nedidelės apimties, trumpi ir nekoduoti, jie parodė pagerėjimą. Tai patvirtina, kad fizinė terapija yra tikriausiai veiksminga priemonė gerinti motorinę funkciją, sergant PL (II klasė [236–247]).

Apžvalgose nurodyta, kad nėra pakankamai duomenų apie logopedinio gydymo efektyvumą, esant dizartrijai [248, 249]. Lee Silverman balso terapija pagerina balso intensyvumą ir fonaciją (II klasė [250–252]). Pitch Limiting Voice Treatment taip pat padidina kalbėjimo garsumą, bet riboja balso aukštumą ir apsaugo nuo balso pertempimo (IV klasė [253]). Nėra pakankamai duomenų apie disfagijos gydymą, esant PL [254, 255].

Nėra pakankamai duomenų apie darbo terapijos efektyvumą, gydant PL.

SIMPTOMINIAI NEMOTORINIŲ PROBLEMŲ GYDYMO METODAI (5 lentelė)

Neuropsichiatrinės komplikacijos

Demencija

Demencijos, sergant PL (PLD), paplitimas siekia 30–40 % [256], nors kumuliacinis dažnis gali siekti 80 % [257]. Kai kurie vaistai, ypač anticholinerginiai, gali pabloginti kognityvines funkcijas.

Cholinesterazės inhibitoriai. Teigiamas poveikis kognityvinėms funkcijoms stebėtas skiriant rivastigmino (I klasė [258]) ir donepezilio (I klasė [259–261]) bei galantamino (III klasė [262]). Nepageidaujami reiškiniai: pykinimas, drebbėjimas ir šlapinimosi sutrikimai.

Memantinas. Du nedideli randomizuoti pacientų su PLD ar jai artima demencija su Lewy kūneliais (DLK) tyrimai parodė nedidelį teigiamą memantino poveikį ir gerą šio preparato toleravimą (I klasė [263, 264]). Randomi-

5 lentelė. Neuropsichiatrinų sutrikimų, sergant PL, gydymo rekomendacijos

Demencija

- *Nutraukti galimai bloginančius vaistus*: anticholinerginius (B lygis), amantadiną (C lygis), triciklius antidepresantus (C lygis), tolterodiną ir oksibutiną (C lygis) ir benzodiazepinus (C lygis).
- *Pridėti cholinesterazės inhibitoriaus*: rivastigmino (A lygis), donepezilio (A lygis) ir galantamino (C lygis). Gali būti idiosinkrazinė klinikinio atsako ir nepageidaujamų reiškinų reakcija, taigi verta pamėginti alternatyvius preparatus (GPN).
- *Pridėkite ar pakeiskite memantiną*, jei cholinesterazės inhibitoriai netoleruojami ar nepakankamai veiksmingi (C lygis).

Psichozė

- *Kontroliuoti provokuojančius veiksnius* (GPN): gydyti infekciją ir metabolinius sutrikimus, skysčių ir elektrolitų balansą ir miego sutrikimus.
- *Sumažinti politerapiją* (GPN): sumažinti ar nutraukti anticholinerginius antidepresantus ir anksiolitikus ar slopinančius preparatus.
- *Sumažinti vaistų nuo Parkinsono ligos* (GPN): nutraukti anticholinerginius, nutraukti amantadiną, sumažinti ar nutraukti dopamino agonistus, sumažinti ar nutraukti MAO-B ir KOMT inhibitorius ir galiausiai sumažinti levodopos dozę (GPN).
- *Pridėti atipinio antipsichotiko*: klozapino (A lygis) (reikalingas stebėjimas). Kvetiapienas yra galimai naudingas (GPN). Olanzapinas (A lygis), risperidonas (C lygis) ir aripiprazolis (GPN) gali pabloginti parkinsoninius simptomus (žalinga). Tipinių antipsichotikų neskirti, nes jie blogina parkinsoninius simptomus.
- Pridėti cholinesterazės inhibitoriaus rivastigmino (B lygis) ir donepezilio (C lygis).

zuotas tyrimas, kuriame lygintas memantinas su placebo, parodė bendros klinikinės būklės ir elgesio simptomų pagerėjimą pacientams su lengva ar vidutine DLK, bet ne PLD (I klasė [265]).

Psichozė

Regos haliucinacijos pasireiškia iki 40 % pacientų [266], jos gali pasireikšti iki demencijos. Tikslinga nutraukti provokuojančius vaistus ir gydyti infekciją ar metabolinius sutrikimus.

Atipiniai vaistai nuo psichozės. Klozapinas. Klozapino efektyvumas buvo dokumentuotas keliuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose (I klasė [267, 268]). Nebuvo stebėta motorikos pablogėjimo, viename tyrime [267] nustatytas reikšmingas tremoro pagerėjimas. Miokarditas yra retas, bet sunkus nepageidaujamas reiškinys [170], taip pat ir leukopenija (0,4 %), dėl to privaloma reguliariai tikrinti kraują. Nepageidaujami reiškiniai: slopinimas, svaigulys, seilėtekis ir ortostazinė hipotenzija.

Olanzapinas. Dviejuose I klasės tyrimuose olanzapinas buvo neveiksmingas, gydant PL lemtą psichozę [269, 270], ir sukėlė motorikos pablogėjimą.

Kvetaipinas. Dviejuose randomizuotuose tyrimuose nenustatyta psichozę mažinančio poveikio, lyginant su placebo (I klasė [271, 272]). Šie tyrimai prieštarauja kito randomizuoto [283] ir kelių III klasės bei dviejų randomizuotų II klasės [273, 274] tyrimų, kuriuose nenustatyta skirtumo tarp klozapino ir kvetiapino, rezultatams.

Risperidonas pagerina psichozės simptomus (IV klasė [275–278]), bet nerekomenduojamas dėl motorinės funkcijos bloginimo [279].

Cholinesterazės inhibitoriai. III ir IV klasių tyrimuose rivastigminas [280, 281] ir donepezilis [282, 283] pagerino psichozės simptomus. Placebu kontroliuojamame PL demencijos tyrime rivastigminas palengvino haliucinacijas (III klasė [258, 284]).

Depresija

Depresija pasireiškia 40 % pacientų [285, 286] ir tai yra svarbiausias gyvenimo kokybės rodiklis [287, 288].

Levodopa. Nėra tyrimų apie ilgalaikio levodopos vartojimo poveikį depresijos simptomams, sergant PL.

Dopamino agonistai. Nedideliame 8 mėnesių trukmės tyrime nustatytas pagerėjimas, skiriant pergolido ir pramipeksolio (III klasė [289]). Metaanalizė įrodė antidepresinį pramipeksolio poveikį, sergant PL. Tai buvo patvirtinta placebo kontroliuojamame tyrime, kur didžiausias pagerėjimas buvo dėl tiesioginio antidepresinio poveikio, o ne dėl poveikio motorikai (I klasė [290]).

Tricikliai antidepresantai ir selektyvūs serotonino atgalinio sugrąžinimo inhibitoriai (SSRI). Dauguma tyrimų buvo nedideli ir trumpalaikiai. Netroliuojamuose tyrimuose SSRI buvo naudingi (II ir IV klasės). Tačiau placebo kontroliuojamuose tyrimuose nė vienas SSRI (paroksetinas, citalopramas, sertralinas ir fluoksetinas) nebuvo įrodytas veiksmingas, tai gali būti dėl tyrimo modelio ir didelio placebo poveikio [291].

Viename placebo kontroliuojamame tyrime (II klasė [292]) nustatytas pagerėjimas vartojant nortriptilino, kitame – vartojant desipramino ir citalopramo (II klasė [293]). Placebu kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 52 pacientai, nustatyta, kad nortriptilinas, o ne paroksetinas, yra veiksmingas [294]. Mažame, viengubai koduotame tyrime nustatytas pagerėjimas, skiriant sertralino, o ne amitriptilino [295].

Naujesni antidepresantai. II klasės tyrime [296] nustatytas pagerėjimas, skiriant fluoksetino. Nėra pakankamai duomenų apie atomoksetino skyrimą [297].

Nemedikamentinis gydymas. Nėra pakankamai duomenų apie elektrokonvulsinę terapiją [28], kartotinę transkranijinę magnetinę stimuliaciją [298] ir psichoterapiją [299], sergant PL.

AUTONOMINĖS FUNKCIJOS SUTRIKIMAI

(6 lentelė)

Autonominės funkcijos sutrikimai yra dažna PL komplikacija, tačiau taip pat gali būti vaistų nepageidaujami reiškiniai.

Ortostazinė hipotenzija

Midodrinas yra periferinis alfa adrenerginis agonistas. Dviejuose II klasės tyrimuose, kuriuose dalyvavo PL ir kitomis neurologinėmis ligomis sergantys pacientai, nustatytas reikšmingas AKS padidėjimas stovint [300, 301].

Nepageidaujami reiškiniai yra gulimos padėties hipertenzija (4 %) ir parestezijos [301].

Fludrokortizonas padidina natrio reabsorbciją ir kalio ekskreciją inkstuose, kraujo kiekį ir širdies išmetimo tūrį. IV klasės tyrimas su PL pacientais parodė sistolinio kraujospūdžio padidėjimą stovint ir ortostazinių simptomų išnykimą [302]. Nedideliame tyrime (III klasė [303]) fludrokortizonas ir domperidonas pagerino balus. Nepageidaujami reiškiniai: hipertenzija, hipokalemija ir kulkšnių edema.

Dihidroergotaminas, etilefrinas, indometacinas, johimbinas, L-DOPS (L-treo 3,4-dihydrofenilserinas), des-

6 lentelė. Autonominių ir miego sutrikimų, sergant PL, gydymo rekomendacijos

Vidurių užkietėjimas

- Rekomenduojama padidinti suvartojamų skysčių ir skaidulų kiekį (GPN).
- Gali būti naudinga padidinti fizinį aktyvumą (GPN).
- Rekomenduojamas polietilenglikolio tirpalas (makrogolis) (A lygis).
- Skaidulų papildai, pvz., *psyllium* (balkšvojo gysločio sėklos) (B lygis), ar metilceliuliozė ir osmosiniai laisvinamieji preparatai (pvz., laktuliozė) (GPN).
- Kai kuriems pacientams trumpą laiką dirginantys laisvinamieji preparatai.

Disfagija

- Motorikso kontrolės optimizavimas.
- Kalbos terapija, patarimai dėl rijimo ir instrumentiniai tyrimai, jei reikia.
- Kai kuriais atvejais videofluoroskopija, siekiant atmesti nebylią aspiraciją.
- Enterinio maitinimo galimybės (trumpalaikis nazogastrinis zondas ar perkutaninė endoskopinė gastrostoma).

Mieguistumas dieną ir staigūs miego priepuoliai

- Naktinių miego sutrikimų įvertinimas (GPN).
- Pagerinti nakties miegą sumažinus akineziją, tremorą ir šlapinimosi dažnumą (GPN).
- Rekomenduoti nevairuoti automobilio (GPN).
- Sumažinti ar nutraukti slopinančius vaistus (GPN).
- Sumažinti dopaminerginių vaistų (svarbiausia – dopamino agonistų; GPN). Visi dopaminerginiai vaistai gali sukelti mieguistumą dieną.
- Pakeisti vieną dopamino agonistą kitu (GPN).
- Pridėti modafinilio (B lygis).
- Pridėti kitų aktyvinančių vaistų, pvz., metilfenidato (GPN).

Ortostazinė hipotenzija

- Vengti sunkinančių veiksnių, tokių kaip gausus valgis, alkoholis, karšta aplinka, skysčių netekimas, diuretikai, vaistai nuo hipertenzijos, tricikliai antidepresantai, nitratai ir alfa-blokeriai, skiriami prostatos hiperplazijai gydyti. Dopaminerginiai vaistai gali sukelti ortostazinę hipotenziją.
- Padidinti druskos vartojimą.
- Gali būti naudinga pakelti galvūgalį (30–40°) nakties miego metu.
- Dėvėti elastines kojines iki liemens ir (ar) pilvo korsetą.
- Mankšta, jei toleruojama.
- Pradėti atlikti specifinius pratimus (kojų kryžavimas, kojų pirštų pakėlimas, šlaunų suspaudimas).
- Pridėti midodrino (A lygis).
- Pridėti fludrokortizono (GPN: galimai veiksmingas, bet reikia atkreipti dėmesį į šalutinius reiškinius).

Šlapinimosi sutrikimas

- Kai simptomai prasideda staiga: atmesti šlapimo takų infekciją.
- Nikturija: sumažinti skysčių vartojimą nuo 18 val. vakaro. Miegoti pakeltu galvūgaliu, siekiant sumažinti šlapimo gamybą.
- Optimizuoti naktinį dopaminerginį gydymą (GPN).
- Skirti anticholinerginių vaistų (GPN): trospiumo chlorido (10–20 mg 2–3 kartus per dieną) ir tolterodino (2 mg du kartus per dieną). Trospiumas mažiau praeina kraujo-galvos smegenų barjerą. Gali pablogėti kognityvinės funkcijos.
- Botulino toksino A tipo injekcijos į šlapimo pūslės detruzorių.

mopresinas, piridostigminas ir eritropoetinas. Nėra pakankamai duomenų apie ortostazinės hipotenzijos gydymą, sergant PL.

Šlapinimosi sutrikimai

Daugumai pacientų, sergančių PL, pasireiškia šlapinimosi sutrikimų, įskaitant šlapinimosi urgenciją, padažnėjimą ir nikturiją. Dažniausias sutrikimas yra detruzoriaus hiperaktyvumas. Išreikštas šlapimo nelaikymas yra susijęs su pažengusia ligos stadija. Rekomenduojama urologo konsultacija, bent jau tais atvejais, kai yra šlapimo nelaikymas arba nėra atsako į gydymą (GPN).

Dopaminerginiai vaistai (apomorfinas, levodopa) gali pagerinti urodinamines savybes, bent jau naujai pradėtiems gydyti pacientams (IV klasė [304], III klasė [305–309]). Apomorfinas sumažina šlapimo pūslės pasipriešinimą (III klasė [306]).

Periferijoje veikiantys anticholinerginiai vaistai pagerina hiperaktyvią šlapimo pūslę [231], tačiau nėra atlikta placebo kontroliuojamų tyrimų. Šie vaistai gali sukelti burnos džiūvimą, vidurių užkietėjimą ir kognityvinių nepageidaujamų reiškinių.

Desmopresino nosies purškalas pagerino naktinį šlapinimąsi, sergant PL (IV klasė [310]).

GSS gali padidinti šlapimo pūslės tūrį ir šlapimo kiekį, tačiau neturi įtakos šlapimo pūslės ištuštinimui (III klasė [311, 312]).

Botulino toksino A tipo injekcija į šlapimo pūslės detruzorių sąlygoja klinikinį ir urodinaminį hiperaktyvios šlapimo pūslės pagerėjimą, trukusį keletą mėnesių, tačiau nėra atlikta placebo kontroliuojamų tyrimų (IV klasė [312, 313]).

Virškinamasis traktas

Disfagija. Disfagija yra susijusi su ligos sunkumu ir gali sukelti nebylią aspiraciją, asfiksiją, aspiracinę pneumoniją, mitybos nepakankamumą ir dehidrataciją. Levodopa ir apomorfinas gali pagerinti ankstyvas rijimo fazes, tačiau sumažina rijimo efektyvumą (III klasė [314–317]). Kai kuriems pacientams gali būti veiksmingas reabilitacinis gydymas ir maisto ar gėrimo modifikacija (III klasė [318–321]). Gali prireikti perkutaninės gastrostomos.

Skrandžio funkcija. Skrandžio ištuštinimas dažniausiai vėluoja, tai gali sukelti pykinimą, vėmimą, pilnumo jausmą pavalgis ir skausmą. Vėlesnis vaistų pasisavinimas gali lemti vėlyvą įjungimo periodą arba šio periodo gali visai nebūti. Domperidonas pagreitina skrandžio peristaltiką ir sumažina dopaminerginius virškinimo trakto simptomus (II–IV klasės [322–325]). Mosapridas, 5-hidroksitriptamino 4 tipo (5-HT₄) agonistas, pagerina skrandžio peristaltiką (III klasė [326]). Gali būti skiriama ondansetrono. Metoklopramidą, cinarizinas ir prochlorperazinas gali bloginti Parkinsono ligos simptomus ir jų reikėtų vengti (GPN).

Vidurių užkietėjimas. Vidurių užkietėjimas yra dažniausias virškinimo trakto simptomas, sergant PL. Anticholinerginiai vaistai gali šį simptomą bloginti (GPN).

Psyllium (balkšvojo gysločio sėklos) padažnina tuštinimąsi (II klasė [327]). Placebu kontroliuojamas tyrimas įrodė makrogolio efektyvumą (I klasė [328]).

Erekcijos sutrikimas (ES)

Erekcijos sutrikimai yra dažnesni PL sergantiems asmenims, lyginant su kontroliniais. Reikėtų neskirti vaistų, susijusių su erekcijos sutrikimais (pvz., alfa blokeriai) ar anorgazmija (pvz., SSRI). Dopaminerginis gydymas gali turėti teigiamo ir neigiamo poveikio.

Sildenafilis yra veiksmingas (I klasė [329]). Nepageidaujami reiškiniai yra praeinantys (galvos skausmas, regos sutrikimai, paraudimas) arba kartais sunkūs (hipotenzija, priapizmas, širdies sustojimas).

Dopamino agonistai. Kai kuriems pacientams apomorfino injekcijos (GPN) gali pagerinti erekciją (IV klasė [330, 331]). Gali pasireikšti pykinimas, žiovilys ir hipotenzija.

Intrakaverninės *papaverino* ar *alprostadilio* injekcijos gali būti tinkamos kai kuriems pacientams (GPN).

MIEGO SUTRIKIMAI

60–90 % pacientų skundžiasi miego sutrikimais [332].

Mieguistumas dieną [333]. Taikant Epworth mieguistumo skalę (EMS), dažnis siekia 33 %, lyginant su 11–16 % bendroje populiacijoje [334]. Staigūs miego epizodai („miego priepuoliai“) pasireiškia 3,8–20,8 % pacientų [335, 336].

Modafinilis. Dviejuose ar trijuose nedidelės apimties placebo kontroliuojamuose II klasės tyrimuose [337–339] nustatytas nedidelis EMS balų pagerėjimas [339] be teigiamo poveikio kitoms su miegu susijusioms išeitims [337–339].

Metilfenidatas. Atvirame tyrime (III klasė [340]) stebėtas EMS balų pagerėjimas.

REM miego elgesio sutrikimai (RBD). RBD būdinga raumenų aktyvumas REM miego fazės metu, kai išgyvenami sapnai, kartais pasireiškia agresyvus elgesys. RBD gali pasireikšti 25–50 % pacientų, sergančių PL. Du atvejų aprašymai (IV klasė [341, 342]) nurodo, kad klonazepamas (0,5–2 mg) yra veiksmingas. Klonazepamas gali slopinti, paūminti obstrukcinį kvėpavimą ir padidinti kritimų riziką. Dviejuose atviruose tyrimuose (III klasė [343, 344]) stebėti prieštaringi rezultatai skiriant pramipeksolio. Dauguma antidepresantų, ypač SSRI ir mirtazapinas, gali pabloginti neramių kojų sindromą (NKS), periodinių galūnių judesių sutrikimą ir RBD (IV klasė [295]).

Naktiniai miego sutrikimai. Naktiniai miego sutrikimai – tai miego fragmentacija, naktinis šlapinimasis, sunkumas apsiverčiant lovoje, NKS, ryškūs sapnai, haliucinacijos ir distonija [345–347].

Levodopa. Du placebo kontroliuojami tyrimai (II klasė [348, 349]) parodė, kad standartinė ar CR levodopa, skiriama prieš miegą, gali pagerinti akineziją, miego trukmę ir ankstauro ryto negalią.

Dopamino agonistai. II klasės [350] placebo kontroliuojamas tyrimas parodė, kad pergolidas pablogino miego efektyvumą ir fragmentaciją. Nedidelis atviras tyrimas parodė, kad naktinė apomorfino infuzija (III klasė [351]) suretino pabudimus ir pagerino nikturiją bei akineziją [116, 151]. Pailginto atpalaidavimo rotigotino, pramipeksolio ir ropiniolio formuluotės pagerino miego kokybę. Dviejuose nedideliuose atviruose tyrimuose (III klasė [352, 353]), skiriant kabergolino prieš miegą, stebėtas ankstyvo ryto judrumo ir miego kokybės pagerėjimas, tačiau padidėjo miego fragmentacija.

Kitas medikamentinis gydymas. Miego pagerėjimas stebėtas dviejuose II klasės placebo kontroliuojamuose tyrimuose [354, 355]), skiriant melatonino (50 ir 3 mg) bei reikšmingų nepageidaujamų reiškinių. Nemiga pagerėjo, skiriant trumpo veikimo hipnotiko zolpidemo (IV klasė [356]) ir kvetiapino. Nedidelės klozapino dozės pagerino naktinę akatiziją ir tremorą (IV klasė [358]). Atvirame tyrime (III klasė [310]) stebėtas retesnis naktinis šlapinimasis prieš miegą, skiriant desmopresino (purškalas į nosį). Tačiau desmopresinas nerekomenduojamas vyresniems asmenims.

GSS. Atviri tyrimai (III klasė [358–363]) rodo, kad STN stimuliavimas pailgina miego trukmę ir pagerina akineziją, miego fragmentaciją ir ankstyvo ryto distoniją.

Padėkos

Autoriai dėkoja velioniui Martin Horstink, kaip pirmajam originalios publikacijos autoriui. Esame dėkingi Susan Fox, pateikusiai Judėjimo sutrikimų draugijos Įrodymais pagrįstos medicinos darbo grupės 2010 m. literatūros apžvalgą. Autoriai nori padėkoti Karen Henley už rankraščio koordinavimą.

Finansavimas

Finansinę paramą suteikė MDS-ES, EFNS ir Stichting De Regenboog (Olandija – apžvalga 2006) ir Competence Network Parkinson (Vokietija – apžvalga 2010).

Literatūra

Žr. European Journal of Neurology 2013; 20: 5–15.