

Φαρμακευτική Θεραπεία Νόσου του Πάρκινσον

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

Γενικές αρχές της θεραπείας

1. Επιδιώκεται η διατήρηση της λειτουργικής επάρκειας και αυτοεξυπηρέτησης του ασθενούς για όσο το δυνατόν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα με τον κατάλληλο συνδυασμό φαρμάκων

2. Η θεραπεία εξατομικεύεται λαμβάνοντας υπόψη την συμπτωματολογία, την βαρύτητα της νόσου, την ηλικία, τη γνωστική λειτουργία, τις επαγγελματικές υποχρεώσεις κ.λ.π. Με βάση την βαρύτητα μπορούμε να χωρίσουμε την νόσο σε ένα πρώιμο (μη επιπεπλεγμένο) στάδιο και σε ένα προχωρημένο (επιπεπλεγμένο) στάδιο.

3. Εάν υπάρξει στο μέλλον θεραπεία η οποία θα έχει νευροπροστατευτική δράση θα πρέπει να χορηγείται όσο το δυνατόν ενωρίτερα.

4. Η φαρμακευτική θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει από μικρές δόσεις οι οποίες θα αυξάνονται σταδιακά. Πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη φαρμακευτική αγωγή που επιφέρει ένα ικανοποιητικό αποτέλεσμα.

Συμπτωματική φαρμακευτική θεραπεία πρώιμης (μη επιπεπλεγμέ-νης) νόσου του Πάρκινσον

Στα αρχικά στάδια της νόσου η θεραπεία αποβλέπει: 1)στη βελτίωση της κινητικής συμπτωματολογίας και 2) στην καθυστέρηση εμφάνισης κινητικών παρενεργειών.

Αναστολείς του ενζύμου MAO-B

Οι αναστολείς του ενζύμου MAO-B (σελεργιλίνη και ρασαγιλίνη) βελτιώνουν τα συμπτώματα της νόσου αλλά η δράση τους είναι ασθενέστερη της λεβοντόπα και πιθανόν και των ντοπαμινεργικών αγωνιστών (Επίπεδο Α). Χορηγούνται μία φορά την ημέρα, δεν χρειάζονται τιτλοποίηση και είναι γενικώς καλά ανεκτοί, ιδιαίτερα η ρασαγιλίνη. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η πρόωμη χορήγηση ρασαγιλίνης μπορεί να επιφέρει μακροπρόθεσμα οφέλη στα κινητικά συμπτώματα της νόσου, αλλά δεν έχει διευκρινισθεί εάν αυτό οφείλεται σε νευροτροποποιητική / νευροπροστατευτική δράση ή σε βελτίωση της συμπτωματολογίας.

Αμανταδίνη

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

Αντιχολινεργικά

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

Λεβοντόπα

Η λεβοντόπα άμεσης αποδέσμευσης μαζί με περιφερικό αναστολέα της αποκαρβοξυλάσης (βενζεραζίδη ή καρβιντόπα) ή / και αναστολέα της κατεχολο-ο-μεθυλτρανσφεράσης (εντακαπόνη) παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της συμπτωματικής θεραπείας της νόσου (Επίπεδο Α). Η λεβοντόπα επιφέρει βελτίωση όλων των κύριων κινητικών συμπτωμάτων της νόσου και προσφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής στους ασθενείς. Τα αποτελέσματα είναι τόσο θεαματικά ώστε η καλή απάντηση στην λεβοντόπα να θεωρείται διαγνωστικό κριτήριο της νόσου. Η θεραπεία

όμως με λεβοντόπα συνοδεύεται από την εμφάνιση κινητικών παρενεργειών (διακυμάνσεων της συμπτωματολογίας - ακινητικά επεισόδια και δυσκινησίες) με συχνότητα 10% των ασθενών ανά έτος θεραπείας. Συστήνεται η πρόωμη χορήγηση λεβοντόπα σαν μονοθεραπεία σε ηλικιωμένους ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν πιο συχνά νευροψυχιατρικές παρενέργειες και σπανιότερα κινητικές επιπλοκές. Τα σκευάσματα λεβοντόπα ελεγχόμενης απελευθέρωσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με λεβοντόπα άμεσης αποδέσμευσης, αλλά έχουν μειωμένη και απρόβλεπτη βιοδιαθεσιμότητα με αποτέλεσμα ελάττωση της ισοδυναμίας της δόσης κατά 30%. Τέλος, η πρόωμη χρήση των σκευασμάτων λεβοντόπα βραδείας αποδέσμευσης δεν είναι αποτελεσματική στην αποτροπή εμφάνισης των κινητικών παρενεργειών.

Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές

Οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές ασκούν την δράση τους διεγείροντας κατευθείαν τους μετασυναπτικούς ντοπαμινεργικούς υποδοχείς. Οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές διακρίνονται σε εργοταμινικούς (βρωμοκρυπτίνη, λυσουρίδη, καμπεργολίνη, περγολίδη) και σε μη εργοταμινικούς (πραμιπεξόλη, πιριβεδίλη, ροπινιρόλη, ροτιγοτίνη). Προτιμώνται οι μη εργοταμινικοί αγωνιστές γιατί οι εργοταμινικοί προκαλούν πνευμονική, περικαρδιακή και οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση καθώς και ανεπάρκεια των καρδιακών βαλβίδων. Οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές (πραμιπεξόλη και ροπινιρόλη άμεσης ή βραδείας απελευθέρωσης, πιριβεδίλη και διαδερμικό έμπλαστρο ροτιγοτίνης) χορηγούμενοι σαν μονοθεραπεία στα πρώιμα στάδια της νόσου είναι αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση των κινητικών συμπτωμάτων και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών (όχι όμως τόσο αποτελεσματικοί όσο η λεβοντόπα) και το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να κρατήσει αρκετά χρόνια (Επίπεδο Α). Η πραμιπεξόλη και η ροπινιρόλη σε μονοθεραπεία εμφανίζουν μικρότερο κίνδυνο από την λεβοντόπα για την ανάπτυξη κινητικών επιπλοκών (Επίπεδο Α). Συγκεκριμένα, όσο λαμβάνει κανείς αγωνιστή σε μονοθεραπεία έχει μικρό κίνδυνο να εμφανίσει κινητικές επιπλοκές. Έτσι, η μονοθεραπεία με αγωνιστή – και εφ’όσον το αντιπαρκινσονικό της αποτέλεσμα κρίνεται επαρκές – καθυστερώντας τον χρόνο έναρξης της θεραπείας με λεβοντόπα, καθυστερεί έμμεσα τον χρόνο εμφάνισης των κινητικών επιπλοκών. Το όφελος όμως από την καθυστέρηση της εμφάνισης των κινητικών επιπλοκών μειώνεται από την μικρότερη

βελτίωση των συμπτωμάτων και από την πιθανότητα εμφάνισης ψευδαισθήσεων, διαταραχής ελέγχου των παρορμήσεων, ημερήσιας υπνηλίας και αιφνιδίων επεισοδίων ύπνου. Επειδή οι νέοι ασθενείς είναι περισσότερο επιρρεπείς στην ανάπτυξη κινητικών επιπλοκών προτείνεται η έναρξη θεραπείας με έναν ντοπαμινεργικό αγωνιστή στην ομάδα αυτή των ασθενών.

Σημείωση

Μπορεί να χρησιμοποιηθούν συνδυασμοί φαρμάκων. Πάντως καθώς η νόσος εξελίσσεται και η κινητική συμπτωματολογία επιδεινώνεται συνεχώς, η χρήση της λεβοντόπα θα γίνει κάποια στιγμή απαραίτητη.

Συμπτωματική φαρμακευτική θεραπεία προχωρημένης (επιπεπλεγμένης) νόσου του Πάρκινσον

Στην προχωρημένη νόσο του Πάρκινσον όλοι οι ασθενείς βρίσκονται ήδη σε θεραπεία με λεβοντόπα και η πλειονότητα τους έχει εμφανίσει τις διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας και τις δυσκινησίες. Την βαρύτητα της κατάστασης των ασθενών συμπληρώνει η παρουσία των συμπτωμάτων που δεν απαντούν στην λεβοντόπα καθώς και των μη κινητικών συμπτωμάτων. Η θεραπεία στην προχωρημένη νόσο αποβλέπει στη βελτίωση της κινητικής συμπτωματολογίας, στην αντιμετώπιση των κινητικών επιπλοκών της θεραπείας και στη θεραπεία των μη κινητικών συμπτωμάτων·για τον λόγο αυτό απαιτούνται σύνθετα θεραπευτικά σχήματα.

Σε ασθενείς με κινητικές διακυμάνσεις:

Επιδείνωση στο τέλος της δόσης

Αναστολείς του ενζύμου κατεχολ-Ο-μεθυλτρανσφεράση (COMT)

Οι αναστολείς του ενζύμου COMT (εντακαπόνη, τολκαπόνη) μειώνουν τον μεταβολισμό της λεβοντόπα στην περιφέρεια (η τολκαπόνη δρα και κεντρικά).

Εντακαπόνη: Χορηγούμενη σε ασθενείς υπό θεραπεία με λεβοντόπα και διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας αυξάνει τον χρόνο «on», μεώνει τον χρόνο

«off», και βελτιώνει την κινητικότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών (Επίπεδο Α). Επιπλέον, στις περισσότερες μελέτες, πραγματοποιήθηκε μία μείωση της δόσης λεβοντόπα. Χορηγείται μαζί με το δισκίο λεβοντόπα (άμεσης ή βραδείας αποδέσμευσης). Λόγω της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου και για την ευκολία χορήγησης κυκλοφορεί η εντακαπόνη σε ένα δισκίο μαζί με λεβοντόπα και καρβιντόπα.

Τολκαπόνη: Παρόλο που είναι πιο αποτελεσματική από την εντακαπόνη η χρήση της είναι περιορισμένη και συστήνεται μόνο σε αποτυχία της εντακαπόνης λόγω της ηπατοτοξικότητας της (χρειάζονται συχνοί έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας) (Επίπεδο Β).

Αναστολείς του ενζύμου MAO-B

Οι αναστολείς του ενζύμου MAO-B (σελεγιλίνη, ρασαγιλίνη) μειώνουν την διάρκεια του χρόνου «off» σε ασθενείς που βιώνουν εξασθένηση της δόσης. Υπάρχει μεγαλύτερη τεκμηρίωση για την αποτελεσματικότητα της ρασαγιλίνης (Επίπεδο Α).

Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές

Ηπραμιπεξόλη, η ροπινιρόλη και η ροτιγοτίνη είναι αποτελεσματικοί στον έλεγχο των κινητικών διακυμάνσεων μειώνοντας την διάρκεια του χρόνου «off». Οι εργοταμινικοί αγωνιστές χρησιμοποιούνται σαν δεύτερης επιλογής θεραπεία λόγω των παρενεργειών τους. Σε βαριές μη ελεγχόμενες στην από του στόματος θεραπεία καταστάσεις χορηγούνται οι υποδόριες ενέσεις απομορφίνης (Επίπεδο Α). Η υποδόρια χορήγηση απομορφίνης έχει ταχεία έναρξη δράσης (μέσα σε 10 min) και βραχεία διάρκεια (45-90 min), για αυτό χρησιμοποιείται σαν φάρμακο «διάσωσης» προκειμένου για να ξεπεράσουν οι ασθενείς τα ακινητικά επεισόδια.

Λεβοντόπα

Η αλλαγή από τα κλασσικά σκευάσματα λεβοντόπα σε σκευάσματα ελεγχόμενης απελευθέρωσης λεβοντόπα μπορεί επίσης να βελτιώσει την επιδείνωση στο τέλος της δόσης (Επίπεδο Γ).

Σοβαρές και απρόβλεπτες διακυμάνσεις (on – off)

Απομορφίνη (συνεχής υποδόρια έγχυση με αντλία απομορφίνης

Σε ασθενείς με σοβαρές κινητικές διακυμάνσεις οι οποίες δεν ελέγχονται με τις ενέσεις απομορφίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η αντλία απομορφίνης (Επίπεδο Γ) με την οποία επιτυγχάνεται συνεχής υποδόρια έγχυση απομορφίνης όλο το 24ωρο (η μέθοδος πρέπει να εφαρμόζεται σε εξειδικευμένα κέντρα).

Λεβοντόπα (δωδεκαδακτυλική έγχυση γέλης λεβοντόπα με καρβιντόπα)

Σε ασθενείς με έντονες διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας και δυσκινησίες μπορεί να χρησιμοποιηθεί και συνεχής δωδεκαδακτυλική έγχυση γέλης λεβοντόπα με καρβιντόπα με ειδική αντλία (Επίπεδο Γ). Γίνεται μία μόνιμη γαστροστομία μέσω της οποίας περνά ο δωδεκαδακτυλικός σωλήνας ο οποίος συνδέεται με τη φορητή αντλία που περιέχει τη λεβοντόπα. Η μέθοδος πρέπει να εφαρμόζεται σε εξειδικευμένα κέντρα.

Σε ασθενείς με δυσκινησίες

Αμανταδίνη

Η αμανταδίνη, βάσει της ιδιότητάς της να μπλοκάρει τους NMDA υποδοχείς, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στη μείωση των δυσκινησιών στο μέγιστο της δόσης χορηγούμενη από το στόμα (Επίπεδο Α). Η αμανταδίνη μπορεί να χορηγηθεί και ενδοφλέβια. Η βελτίωση μπορεί να κρατήσει λιγότερο από 8 μήνες. Επομένως, η χρήση της συστήνεται σε ασθενείς με δυσκινησίες.

Συνεχής υποδόρια έγχυση απομορφίνης (αντλία απομορφίνης) (Επίπεδο Γ).

Δωδεκαδακτυλική έγχυση γέλης λεβοντόπα με καρβιντόπα (Επίπεδο Γ).

Αντιμετώπιση μη κινητικών συμπτωμάτων της νόσου του

Πάρκινσον

Άνοια

Χορηγούνται αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης (ριβαστιγμίνη, δονεπεξίλη, γαλανταμίνη) ή η μεμαντίνη. Πιο τεκμηριωμένη είναι η αποτελεσματικότητα της ριβαστιγμίνης (επίπεδο Α).

Κατάθλιψη

Αποτελεί ένα από τα πιο συχνά μη κινητικά συμπτώματα της νόσου. Η θεραπεία της κατάθλιψης γίνεται με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και με αναστολείς επαναπρόσληψης είτε σεροτονίνης, είτε σεροτονίνης / νοραδρεναλίνης, είτε νοραδρεναλίνης / ντοπαμίνης. Επίσης, η ενίσχυση της ντοπαμινεργικής αγωγής και ιδιαίτερα η χρήση ντοπαμινεργικών αγωνιστών μπορεί να αποβεί αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης.

Ψύχωση

Για την αντιμετώπιση της ψύχωσης στους ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον προτείνεται η χορήγηση άτυπων νευροληπτικών. Φάρμακο πρώτης επιλογής είναι η κλοζαπίνη αλλά χρειάζεται συχνό έλεγχο των λευκών αιμοσφαιρίων επειδή προκαλεί ουδετεροπενία. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η κουετιαπίνη αλλά η αποτελεσματικότητά της δεν είναι τεκμηριωμένη. Για τα άλλα άτυπα αντιψυχωσικά η αποτελεσματικότητά τους και η ασφάλεια δεν είναι τεκμηριωμένες. Τέλος, υπάρχουν αναφορές ότι οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης (ριβαστιγμίνη (Επίπεδο Β), δονεπεξίλη (Επίπεδο Γ)) μπορούν να βελτιώσουν τις ψυχωσικές εκδηλώσεις ιδιαίτερα σε ασθενείς με άνοια.

Διαταραχές του ύπνου

Για τη διαταραχή συμπεριφοράς στον ύπνο REM το φάρμακο εκλογής είναι μικρές δόσεις κλοναζεπάμης. Στους ασθενείς με προχωρημένη νόσο η διαδερμική

χορήγηση ροτιγοτίνης, η πραμιπεξόλη και η βραδείας απελευθέρωσης ροπινιρόλη βελτιώνουν την ποιότητα του ύπνου.

Διαταραχή του Αυτονόμου Νευρικού Συστήματος

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ορθοστατική υπόταση είναι η φθοριούδροκορτιζόνη και η μιδοδρίνη. Για την ναυτία και τους εμέτους συστήνεται η δομπεριδόνη. Τα αντιχολινεργικά φάρμακα που δεν διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό χρησιμοποιούνται για τις ουρολογικές διαταραχές.

Παράρτημα:

Σύμφωνα με τις EFNS Scientific Task Forces η κατηγοριοποίηση των συστάσεων για τις θεραπευτικές παρεμβάσεις έχει ως εξής:

Επίπεδο A: αποδεδειγμένα αποτελεσματική, μη αποτελεσματική ή επικίνδυνη (απαιτεί τουλάχιστον μία αξιόπιστη μελέτη τάξης I ή δύο τουλάχιστον αξιόπιστες μελέτες τάξης II με τα ίδια αποτελέσματα).

Επίπεδο B: πιθανόν αποτελεσματική, μη αποτελεσματική ή επικίνδυνη (απαιτεί τουλάχιστον αξιόπιστη μελέτη τάξης II ή πολυάριθμα δεδομένα τάξης III).

Επίπεδο Γ: δυνατόν αποτελεσματική, μη αποτελεσματική ή επικίνδυνη (απαιτεί τουλάχιστον δύο αξιόπιστες μελέτες τάξης III).

Βιβλιογραφία

Parkinson's disease: Joint EFNS/MDS-ES Guidelines on early (uncomplicated) Parkinson's disease. Oertel W.H et al. European Hand book of Neurological Management: Volume 1, 2nd edition. Edited by Gilhus NE. Barnes M.P, Brainin M. Blackwell Publishing Ltd.; 2011 : 217-236.

Parkinson's disease: Joint EFNS/MDS-ES Guidelines on late (complicated) Parkinson's disease. Oertel W.H et al. European Hand book of Neurological Management: Volume 1, 2nd edition. Edited by Gilhus NE. Barnes M.P, Brainin M. Blackwell Publishing Ltd.; 2011 : 237-267.

Pahwa R, Factor S.A, Lyons K.E. et al. Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006;66:983-995.