

# Διάγνωση και φαρμακευτική θεραπεία της νόσου Parkinson

**ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΒΛ. ΛΕΟΝΑΡΔΟΣ**

Νευρολόγος

Ειδικός Συνεργάτης στις Κινητικές Διαταραχές  
Μονάδα Λειτουργικής και Στερεοτακτικής Νευροχειρουργικής  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών  
Θεραπευτήριο «Ο Ευαγγελισμός»

## Η πρώτη περιγραφή

Η νόσος περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον James Parkinson στην περίφημη «Πραγματεία περί της Τρομώδους Παραλύσεως», που εξεδόθη στο Λονδίνο το 1817. Εκεί δίνει τον περίφημο κλινικό ορισμό της Τρομώδους Παραλύσεως (Paralysis Agitans), όπως αποκάλεσε τη νόσο που σήμερα φέρει το όνομά του: «Ακούσια, τρομώδης κίνηση, με μειωμένη μυϊκή ισχύ, σε μέλη που είναι αδρανή ακόμη και όταν υποστηρίζονται, με τάση κάμψης του κορμού προς τα εμπρός και μετάβασης από βάδην σε τροχάδην, ενώ οι αισθήσεις και η διάνοια παραμένουν άθικτες».

## Ένας κλινικός ορισμός

Σήμερα, προκειμένου να ορίσουμε τη νόσο, χρησιμοποιούμε την κλασική τετράδα:

- Τρόμος ηρεμίας
- Δυσκαμψία
- Βραδυκινησία
- Διαταραχές στάσεως – Αστάθεια

Βεβαία διάγνωση επιτυγχάνεται μόνο post mortem, έως σήμερα δεν διαθέτουμε κάποιο διαγνωστικό βιολογικό δείκτη, ενώ οι εξειδικευμένες απεικονιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη (PET, SPECT, TCS) έχουν πολύτιμο συμβουλευτικό, όχι όμως και διαγνωστικό ρόλο.

## Διαφορική Διάγνωση

Η νόσος Parkinson πρέπει να διακριθεί από:

- Τον ιδιοπαθή τρόμο (η συχνότερη μορφή τρόμου στον πληθυσμό)
- Τα επαυξημένα (άτυπα) παρκινσονικά σύνδρομα (MSA, PSP, CBGD)
- Το φαρμακευτικό παρκινσονισμό
- Τον αγγειακό παρκινσονισμό
- Τον υδροκέφαλο φυσιολογικής πίεσης (NPH)
- Τον παρκινσονισμό που οφείλεται σε όγκους ή αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες
- Την “άνοια των πυγμάχων” (dementia pugilistica)
- Τον τοξικό παρκινσονισμό (MPTP, εφεδρόνη, Mn, CO, μεθανόλη)

## **Δεν μοιάζει με νόσο Parkinson, αλλά είναι...**

Πρέπει να υποπτευόμαστε νόσο Parkinson σε περιπτώσεις περιορισμού της κινητικότητας του ώμου, δυσχέρειας έγερσης από κάθισμα αυτοκινήτου, δυσχέρεια αλλαγής πλευρού στο κρεβάτι, σκολίωσης, δυσκολίας στην επιτέλεση λεπτών κινήσεων, παραμόρφωσης αρθρώσεων των δακτύλων (“ραβδωτό χέρι”), υποσμίας, πόνων που δεν ανταποκρίνονται στα αναλγητικά, υπομιμίας (ανέκφραστου προσώπου), υποφωνίας, συχνοουρίας ή νυκτουρίας.

## **Το “παγόβουνο”**

Σήμερα παρομοιάζουμε τη νόσο του Parkinson με ένα παγόβουνο, το ορατό τμήμα του οποίου συνιστά η κλασική τετράδα του κλινικού ορισμού, ενώ στο αόρατο (και κατά πολλούς σημαντικότερο) τμήμα συναντούμε:

- Δευτερεύουσες κινητικές εκδηλώσεις (καμπτοκορμία, δυστονία, ελαττωμένη αιώρηση άνω άκρου κατά τη βάδιση, υποφωνία, υπομιμία, μικρογραφία, δυσκαταποσία, σιελόρροια)
- «Απλές» (και λιγότερο επώνυμες) κινητικές εκδηλώσεις (διαταραχές ένδυσης, σίτισης, ατομικής υγιεινής)
- Μη κινητικές εκδηλώσεις (υποσμία, διαταραχές ύπνου, κόπωση, πόνοι, δυσαυτονομία, κατάθλιψη, άγχος, απάθεια, εκτελεστική δυσλειτουργία, άνοια, ψύχωση)

## **Παρκινσονικός Τρόμος**

Πρόκειται για ασύμμετρο, πλαγιωμένο τρόμο ηρεμίας, που παρατηρείται με το άκρο σε απόλυτη ηρεμία, υποστηριζόμενο έναντι της βαρύτητας. Παρομοιάζεται με την κίνηση που κάνει κάποιος όταν «μετρά κέρματα» ή «παρασκευάζει καταπότια». Εμφανίζεται κυρίως στα άκρα (άνω και κάτω), τα χείλη και τη σιαγόνα. Επιδεινώνεται με την απόσπαση της προσοχής του ασθενούς και, βεβαίως, με το άγχος (όπως εξάλλου όλες οι μορφές τρόμου). Αν και συνώνυμο της νόσου, ο παρκινσονικός τρόμος δεν οδηγεί ουσιαστικά σε λειτουργική κινητική επιβάρυνση. Η τρομώδης μορφή της νόσου Parkinson εμφανίζει σαφώς ηπιότερη πορεία και έχει καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με την ακινητική (δυσκαμπτική) μορφή της νόσου.

## **Βραδυκινησία**

Ορίζουμε ως βραδυκινησία τόσο τη δυσκολία στην έναρξη όσο και τη βραδύτητα κατά την εκτέλεση της κίνησης. Πρόκειται για το κινητικό σημείο της νόσου του Parkinson που προκαλεί τη μέγιστη αναπηρία. Αποκαλύπτεται ζητώντας από τον ασθενή να εκτελέσει επαναλαμβανόμενες κινήσεις (πχ. “finger tapping”), οπότε παρατηρούμε προοδευτικά βραδύτερη κίνηση με ολοένα και μικρότερο εύρος. Οι αρχικές εκδηλώσεις της βραδυκινησίας αφορούν απλές καθημερινές εκδηλώσεις (δυσκολία στο κούμπωμα, στο να φορεθούν οι κάλτσες, στη χρήση μαχαιριού και πιρουνιού κατά την τμήση της τροφής). Ιδιαίτερες μορφές βραδυκινησίας συνιστούν η υπομιμία, η υποφωνία, η σιελόρροια, η ελάττωση της αιώρησης του άνω άκρου κατά τη βάδιση, η δυσκολία στην έναρξη της βάδισης και το χαρακτηριστικό βάδισμα με μικρά, συρόμενα βήματα.

### **Δυσκαμψία (εξωπυραμιδική υπερτονία)**

Η δυσκαμψία είναι ουσιαστικά το φαινόμενο που είναι υπεύθυνο για τις αιτιάσεις των ασθενών που αφορούν «μάγκωμα» και πόνο, είτε διάχυτο είτε εντοπισμένο σε ένα άκρο ή στον κορμό. Διακρίνουμε δύο τύπους εξωπυραμιδικής υπερτονίας : (α) το σημείο του “οδοντωτού τροχού” (την αίσθηση «γριναζιού» που ο εξεταστής συναντά κατά την αργή, παθητική κίνηση μιας άρθρωσης, πχ. του καρπού) και (β) το σημείο του “μολυβδοσωλήνα” (που συνίσταται στην εμφάνιση σταθερής αντίστασης καθ’ όλο το εύρος της παθητικής κίνησης).

### **Διαταραχές στάσεως – Αστάθεια**

Η παρκινσονική *καμπτοκορμία* συχνά εκλαμβάνεται στα αρχικά στάδια της νόσου ως «κυφοσκολίωση» ορθοπαιδικής αιτιολογίας. Εντοπίζεται κυρίως στον αυχένα («πτώση κεφαλής») και τον κορμό. Όταν εμφανισθεί επιπρόσθετη κάμψη στα ισχία και τα γόνατα, τότε προκύπτει το λεγόμενο “πιθηκοειδές βάδισμα” (ο ασθενής βαδίζει στηριζόμενος στις μύτες των δακτύλων)

Η *αστάθεια* (έλλειψη στατικής ισορροπίας) αποτελεί την πρωτογενή διαταραχή για την αντιρρόπηση της οποίας αναπτύσσεται η καμπτοκορμία. Είναι το κυριότερο αίτιο των πτώσεων των παρκινσονικών ασθενών (κυρίως στη στροφή). Ανιχνεύεται με τη “δοκιμασία έλξης” (“pull test”), η οποία συνιστά ένα από τα κρισιμότερα σημεία της αντικειμενικής νευρολογικής εξέτασης.

### **Τα τρία βήματα της κλινικής διάγνωσης της νόσου Parkinson**

Προκειμένου να θέσουμε με αξιοπιστία τη διάγνωση της νόσου Parkinson είναι απαραίτητο να διανύσουμε τρία «βήματα» :

Το πρώτο συνίσταται στην υποχρεωτική κατάδειξη της βραδυκινησίας (το κεντρικό, πρωταρχικό σύμπτωμα) και τη συνύπαρξη ενός εκ των υπολοίπων τριών (τρόμου ηρεμίας, δυσκαμψίας, στατικής αστάθειας).

Το δεύτερο συνίσταται στον αποκλεισμό άλλων αιτίων (δευτεροπαθούς) παρκινσονισμού.

Το τρίτο συνίσταται στην κατάδειξη ετερόπλευρης (πλαγιωμένης) έναρξης της συμπτωματολογίας, εμμένουσας ασυμμετρίας εις βάρος της αρχικώς προσβληθείσης πλευράς, εξαιρετικής ανταπόκρισης στην L-Dopa, εμφάνισης υπερκινησιών από την L-Dopa, καθώς και διατήρησης της θεραπευτικής απάντησης στην L-Dopa για τουλάχιστον 5 έτη.

### **Τρεις πολύ ιδιαίτερες κινητικές εκδηλώσεις**

Το φαινόμενο “freezing” συνίσταται στη στιγμιαία ανικανότητα κίνησης των ποδιών κατά τη βάδιση. Πρόκειται για την αίσθηση ότι τα πόδια «κολλούν» στο δάπεδο. Αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου Parkinson και προσβάλλει περίπου το 1/3 ασθενών (της ακινητικής – δυσκαμπτικής κυρίως μορφής). Μαζί με τη στατική αστάθεια είναι το κυριότερο αίτιο των πτώσεων των ασθενών. Εμφανίζεται ως δισταγμός κατά την έναρξη της κίνησης, «κόλλημα» στις στροφές, τα κατώφλια, τις κυλιόμενες σκάλες, τα στενά περάσματα. Αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά με τα περιφημα “tricks”.

Η “παράδοξη κινητικότητα” εμφανίζεται σε ασθενείς, που ενώ βρίσκονται σε ακινησία, μπορεί να κάνουν ταχύτατες κινήσεις εάν αναστατωθούν.

Τέλος, το φαινόμενο “*stops walking when talking*” συνίσταται στην παραχώρηση «προτεραιότητας» στη νοητική αποστολή, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αυξημένου κινδύνου πτώσεων στους παρκινσονικούς ασθενείς.

### **Μη κινητικές εκδηλώσεις της νόσου Parkinson**

- Δυσαντονομία (διαταραχές αυτονόμου νευρικού συστήματος)
- Διαταραχές ύπνου
- Διαταραχές νοητικών λειτουργιών
- Διαταραχές από τη ψυχική σφαίρα (συμπεριφοράς)
- Αισθητικές διαταραχές

#### **Δυσαντονομία**

Χαρακτηριστικά συμπτώματα της νόσου Parkinson οφειλόμενα στην προσβολή του αυτονόμου νευρικού συστήματος είναι : η δυσκοιλιότητα, η ορθοστατική υπόταση, η ναυτία και οι έμετοι, η δυσανεξία στο θερμό και το ψυχρό, οι διαταραχές στύσης, ο «ψευδοπροστατισμός» (συχουρία, νυκτουρία, επιτακτικές ουρήσεις), η υπεριδρωσία και η σμηγματόρροια.

#### **Διαταραχές ύπνου**

Εμφανίζονται στο 50% έως και το 98% των ασθενών με τη μορφή της υπέρμετρης ημερήσιας υπνηλίας, της αϋπνίας επελεύσεως ή της αϋπνίας πρώιμης αφυπνίσεως (“κατακερματισμός ύπνου”). Σε μέτρια ή προχωρημένη νόσο το 80% των ασθενών αφυπνίζεται 2 έως 5 φορές στη διάρκεια της νύχτας. Ιδιαίτερη εκδήλωση αποτελεί η διαταραχή συμπεριφοράς στον ύπνο REM (RBD), που συνίσταται στην εκδραμάτιση (acting out) των ονείρων, σε παραμιλητό, φωνές, βίαιες κινήσεις (γροθιές, κλωτσιές) που ενίοτε οδηγούν ακόμη και σε τραυματισμούς. Στους παρκινσονικούς μπορεί επίσης να συναντήσουμε το σύνδρομο ανησύχων κνημών (RLS), την αποφρακτική υπνική άπνοια και τα επεισόδια υπνικής προσβολής (sleep attacks).

#### **Διαταραχές νοητικών λειτουργιών**

Η προσβολή των ανωτέρων λειτουργιών στους παρκινσονικούς ασθενείς μπορεί να λάβει τη μορφή της βραδυφρένειας, της δυσκαμψίας σκέψης, των διαταραχών της ευφράδειας (φαινόμενο “tip of the tongue”). Χαρακτηριστικά προσβάλλονται η προσοχή και οι οπτικοχωρικές λειτουργίες, ενώ οι διαταραχές της μνήμης, μολονότι παρούσες, δεν συνιστούν την προεξάρχουσα εκδήλωση. Άνοια εμφανίζει το 20-30% των παρκινσονικών, συνήθως μετά την παρέλευση της πρώτης δεκαετίας της νόσου. Η άνοια της νόσου Parkinson αποτελεί το βασικό παράγοντα ιδρυματοποίησης των παρκινσονικών, χαρακτηρίζεται δε από την κυριαρχία των οπτικών ψευδαισθήσεων και ψευδαισθητώσεων.

## Διαταραχές από τη ψυχική σφαίρα

Η απάθεια (apathy) θεωρείται σύμπτωμα του «σκληρού πυρήνα» της νόσου Parkinson και δεν ταυτίζεται με την κατάθλιψη, που επίσης είναι συχνό εύρημα στους παρκινσονικούς. Ασθενείς με ιδιαίτερη ροπή προς τις εκδηλώσεις άγχους ή και πανικού, οι παρκινσονικοί θεωρείται ότι εμφανίζουν προέχοντα ψυχαναγκαστικά στοιχεία στην προσωπικότητά τους. Σε προχωρημένα στάδια της νόσου είναι δυνατό να παρατηρηθεί παρανοϊκός ιδεασμός με έντονο ζηλοτυπικό παραλήρημα.

## Αισθητικές διαταραχές

Οι πόνοι και οι παραισθησίες συνήθως δεν αναγνωρίζονται ως παρκινσονικά συμπτώματα, με τις αρχικές διαγνώσεις να παραπέμπουν συχνότατα σε παθήσεις του μυοσκελετικού ή ψυχιατρικά νοσήματα.

Η υποσμία / ανοσμία είναι ένα εξαιρετικά ιδιαίτερο σύμπτωμα, που πολύ συχνά οι ίδιοι οι ασθενείς δεν έχουν αξιολογήσει. Σήμερα θεωρείται προκλινικό σύμπτωμα της νόσου Parkinson και δείκτης για ανίχνευση ατόμων που εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Πρέπει να αναζητείται με επιμονή χρησιμοποιώντας τις ειδικές, αξιόπιστες δοκιμασίες όσφρησης που είναι πλέον διαθέσιμες.

## Η συμβολή της απεικόνισης στη διάγνωση

Η αξονική (CT) και η μαγνητική (MRI) τομογραφία εγκεφάλου είναι απολύτως φυσιολογικές στην ιδιοπαθή νόσο Parkinson (η υποκείμενη βλάβη δεν είναι δομική, αλλά λειτουργική). Μπορεί να φανούν χρήσιμες στη διάγνωση των δευτεροπαθών και των ατύπων παρκινσονικών συνδρόμων.

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) διενεργείται μόνο σε ολιγάριθμα εξειδικευμένα κέντρα, έχει εξαιρετικά υψηλό κόστος και περιορίζεται συνήθως για ερευνητική χρήση. Αν και είναι η καλύτερη μέθοδος για τη διάκριση προσυναπτικού και μετασυναπτικού ελλείμματος ντοπαμίνης, οι γνωματεύσεις καταλήγουν πάντοτε με τη διατύπωση «συνιστάται κλινική συναξιολόγηση»...

Η τομογραφία εκπομπής μονήρους δέσμης φωτονίων (SPECT, DaTSCAN) είναι περισσότερο διαθέσιμη και σαφώς πιο οικονομική σε σχέση με το PET. Συγκρινόμενη με το PET χαρακτηρίζεται από χαμηλότερη ευαισθησία, αν και διαθέτει υψηλά επίπεδα ευαισθησίας και ειδικότητας στη διαφορική διάγνωση της νόσου Parkinson από τον ιδιοπαθή τρόπο. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου συγκαταλέγονται η αδυναμία διάκρισης της ιδιοπαθούς νόσου Parkinson από τα άτυπα (επαυξημένα) παρκινσονικά σύνδρομα καθώς και ο περιορισμός που η ένεση ραδιοϊσοτόπων επιβάλλει στις επαναλήψεις της εξέτασης.

Η διακρανιακή υπερηχογραφία (TCS) του εγκεφαλικού παρεγχύματος φαίνεται ότι συνιστά μια ιδιαίτερη περίπτωση συνεισφοράς της σύγχρονης απεικόνισης στη διάγνωση της νόσου Parkinson. Το εύρημα της υπερηχογένειας της μέλαινας ουσίας είναι σταθερό καθ' όλη τη διάρκεια της νόσου και έχει συσχετισθεί με την ανίχνευση αυξημένης συγκέντρωσης σιδήρου στη μέλαινα ουσία του μεσεγκεφάλου. Το γεγονός της παρουσίας του ευρήματος ήδη από τα προκλινικά στάδια της νόσου έχει οδηγήσει στο να προτείνεται η διενέργεια TCS για την ανίχνευση ατόμων με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης νόσου Parkinson. Πρόκειται για μια φθηνή, γρήγορη, μη επεμβατική

μέθοδο, χωρίς έκθεση στην ακτινοβολία, με εύκολη και ακίνδυνη επαναληψιμότητα, που μπορεί να συμβάλει καθοριστικά στη διαφορική διάγνωση της ιδιοπαθούς νόσου Parkinson από τα άτυπα παρκινσονικά σύνδρομα. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου συγκαταλέγονται η μικρότερη ευαισθησία συγκριτικώς με το PET (κυρίως) αλλά και το SPECT, η εξάρτηση του αποτελέσματος από τις ικανότητες του εξεταστή, και το απροσπέλαστο οστικό παράθυρο που αφορά το 10% του πληθυσμού.

### ***Φαρμακευτική θεραπεία : L-Dopa και «δορυφόροι»***

#### **L-Dopa : «ο χρυσός κανών»**

Διερχόμενη τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό η L-Dopa μετατρέπεται σε ντοπαμίνη, αποτελώντας κατά συνέπεια τη μακράν αποτελεσματικότερη αγωγή της νόσου Parkinson. Πρακτικώς όλοι οι παρκινσονικοί εμφανίζουν σημαντικό όφελος μετά τη χορήγηση L-Dopa, ενώ η απάντηση σε αυτή συνιστά ένα κατ' ουσίαν διαγνωστικό κριτήριο για την ίδια τη νόσο Parkinson. Η εισαγωγή της L-Dopa στη θεραπευτική της νόσου Parkinson είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντικότερη ελάττωση της θνητότητας (“the L-Dopa era”). Ουσία με βραχύ χρόνο ημιζωής, η L-Dopa επιβάλλει ιδιαίτερο τρόπο χορήγησης (ανά 4ωρο, 3ωρο κοκ), ενώ η αργή και μεθοδική τιτλοποίηση κατά την εισαγωγή της συμβάλλει αποφασιστικά στον περιορισμό των συχνά σοβαρών άμεσων ανεπιθύμητων ενεργειών της (ορθοστατική υπόταση, ναυτία, έμετοι). Προσοχή στη χορήγηση της L-Dopa απαιτείται σε συνύπαρξη γλαυκώματος κλειστής γωνίας και κακοήθους μελανώματος.

#### **L-Dopa : ο χρυσός κανών;**

Μετά την αρχική περίοδο των 3-5 πρώτων ετών (“μήνας του μέλιτος”), η μακροχρόνια θεραπεία με L-Dopa αναπόφευκτα οδηγεί στην εμφάνιση απώτερων ανεπιθύμητων ενεργειών, που έχουν σοβαρό αντίκτυπο στην καθημερινότητα της ζωής των παρκινσονικών.

Οι διακυμάνσεις της κινητικότητας (φαινόμενα “wearing off”, “on-off”, “no on”, “delayed on”, πρωινή ακινησία) καθώς και οι υπερκινησίες (dyskinesias) αποτελούν το βασικό λόγο της επιθυμητής πολυφαρμακίας που χαρακτηρίζει τη θεραπευτική της νόσου Parkinson. Η καθυστέρηση εμφάνισης των κινητικών αυτών επιπλοκών έχει αναγάγει τη στρατηγική χορήγησης L-Dopa με φειδώ (“L-Dopa sparing strategy”) στην κλασική προσέγγιση θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου.

#### **Αγωνιστές ντοπαμίνης**

Διηγείροντας άμεσα τους μετασυναπτικούς υποδοχείς ντοπαμίνης, οι αγωνιστές μιμούνται τη δράση της ντοπαμίνης, οδηγώντας με τον τρόπο αυτό στην εξοικονόμηση της L-Dopa. Έχουν ένδειξη ως μονοθεραπεία στα αρχικά στάδια της νόσου (ικανοποιητικό κλινικό αποτέλεσμα, καθυστέρηση εμφάνισης κινητικών επιπλοκών L-Dopa), ενώ σε συγχορήγηση με την L-Dopa είναι αποτελεσματικοί στην εξομάλυνση των κινητικών διακυμάνσεων (“on-off”, “wearing off”). Οι αγωνιστές εμφανίζουν μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης υπερκινησιών σε σχέση με την L-Dopa καθώς και σημαντικά μακρότερο χρόνο ημιζωής. Διακρίνονται σε εργοταμινικούς (βρωμοκρυπτίνη, καβεργολίνη, περγολίδη, λισουρίδη) και μη εργοταμινικούς (πραμιπεξόλη, ροπινιρόλη, ροτιγοτίνη). Οι εργοταμινικοί έχουν πρακτικά

εγκαταλειφθεί λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (ίνωση καρδιακών βαλβίδων).

Πέραν των κλασικών ντοπαμινεργικών ανεπιθύμητων ενεργειών (ναυτία, έμετοι, ορθοστατική υπόταση), οι αγωνιστές μπορεί να ευθύνονται για την εμφάνιση οιδημάτων στην ποδοκνημική, επεισοδίων υπνικής προσβολής (sleep attacks) και του «συνδρόμου ντοπαμινεργικής απορρύθμισης» (υπερσεξουαλικότητα, βουλιμία, παθολογική χαρτοπαιξία, καταναγκαστική τακτοποίηση αντικειμένων κλπ). Πρόκειται πάντως για δοσοεξαρτώμενες παρενέργειες, που μπορεί να ελαχιστοποιηθούν μέσω της αργής και μεθοδικής τιτλοποίησης.

### **Απομορφίνη**

Πρόκειται για έναν εξαιρετικά ισχυρό αγωνιστή των D<sub>1</sub> & D<sub>2</sub> υποδοχέων ντοπαμίνης, με ταχύτατη (εντός 15 λεπτών) πλην βραχείας διάρκειας (45-60 λεπτά) δράση. Χορηγούμενη υποδορίως, με τρόπο παρόμοιο αυτού της ινσουλίνης, συνιστά “θεραπεία διάσωσης” από βαθιά “off”. Λόγω της ισχυρότατης εμετικής της δράσης, η συγχορήγηση δομπεριδόνης είναι υποχρεωτική, τουλάχιστον κατά τις πρώτες εβδομάδες. Ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρής ορθοστατικής υπότασης έχει οδηγήσει στην πρακτική η πρώτη χορήγηση της απομορφίνης να λαμβάνει χώρα σε νοσοκομειακό περιβάλλον. Αναμένεται η διάθεση της ουσίας και μέσω αντλίας συνεχούς 24ώρου έγχυσης (σε περιπτώσεις ασθενών με νόσο τελικών σταδίων).

### **Αναστολείς COMT**

Δρουν μέσω της αναστολής του καταβολισμού της L-Dopa από την COMT στην περιφέρεια, με επακόλουθο περισσότερη L-Dopa να διέρχεται τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό. Δεν δρουν αυτοτελώς αλλά πάντοτε σε συγχορήγηση με την L-Dopa, τη δόση της οποίας μπορούν να ελαττώσουν κατά 20%. Έχουν ένδειξη για την αντιμετώπιση των “wearing off” διακυμάνσεων. Η εντακαπόνη μπορεί να προκαλέσει υπέρχρωση των ούρων, ενώ η τολκαπόνη, η οποία στο παρελθόν είχε ανακληθεί λόγω τριών περιστατικών θανατηφόρου κεραυνοβόλου ηπατίτιδος, χορηγείται με σαφή οδηγία για έλεγχο των ηπατικών ενζύμων κάθε 2 εβδομάδες για τους πρώτους 6 μήνες της λήψης.

### **Σελεγιλίνη, Ρασαγιλίνη**

Πρόκειται για μη αναστρέψιμους εκλεκτικούς αναστολείς της MAO-B, που, μέσω της αναστολής του καταβολισμού της L-Dopa από τη MAO-B, εμφανίζουν μια ηπιότατη συμπτωματική αντιπαρκινσονική δράση ως μονοθεραπεία, ενώ συγχορηγούμενοι με την L-Dopa οδηγούν σε ελάττωση των κινητικών διακυμάνσεων και αύξηση του χρόνου “on”. Συγκεντρώνουν το ενδιαφέρον της παρκινσονικής κοινότητας λόγω της ενδεχόμενης νευροπροστατευτικής τους δράσης (υπό έρευνα). Προσοχή απαιτείται στη συγχορήγησή τους με SSRIs και τρικυκλικά λόγω του κινδύνου εμφάνισης του εξαιρετικά σπανίου αλλά και εξαιρετικά σοβαρού σεροτονινεργικού συνδρόμου.

## **Αμανταδίνη**

Αρχικά χρησιμοποιήθηκε ως αντιϊκός παράγων, από το 1969, ωστόσο, χρησιμοποιείται ως αντιπαρκινσονικό (ήπια συμπτωματική δράση έναντι τρόμου, δυσκαμψίας και βραδυκινησίας). Σήμερα, θεωρείται εξαιρετικά αποτελεσματική για την αντιμετώπιση των επαγομένων από την L-Dopa υπερκινησιών. Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η εμφάνιση οιδημάτων στα κάτω άκρα, η δικτυωτή πελίωση (livedo reticularis) και η εκδήλωση σύγχυσης και ευερεθιστότητας με ψευδαισθήσεις.

## **Αντιχολινεργικά**

Η ελάττωση της ντοπαμίνης συνοδεύεται από την εμφάνιση χολινεργικής υπερδραστηριότητας στα βασικά γάγγλια. Η δράση τους θεωρείται ότι ερμηνεύεται από το σχήμα ότι η καταστολή της χολινεργικής υπερδραστηριότητας θα όφειλε να επιφέρει βελτίωση των παρκινσονικών συμπτωμάτων. Τα αντιχολινεργικά (βενζεξόλη, βιπεριδένη, ορφενεδρίνη) είναι πράγματι αποτελεσματικά έναντι του τρόμου, στην πράξη όμως η απήχησή τους είναι περιορισμένη λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (διαταραχές μνήμης, σύγχυση, delirium, θάμβος οράσεως, επίσχεση ούρων). Είναι προτιμότερο να αποφεύγονται σε ηλικιωμένους ασθενείς (ιδανικοί υποψήφιοι είναι ασθενείς κάτω των 50 ετών, με προεξάρχον σύμπτωμα τον τρόμο).

## **Φάρμακα με ιδιαιτερότητες**

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της νόσου Parkinson χαρακτηρίζεται από πολλές “πρωτοτυπίες” και ιδιαιτερότητες : Η πολυφαρμακία συνιστά τον κανόνα και όχι την εξαίρεση, τη θεραπευτική ρουτίνα χαρακτηρίζουν περίπλοκα δοσολογικά σχήματα με συχνές δόσεις, χρήση ρολογιού και απαιτήσεις για πιστή τήρηση, ενώ η δράση των φαρμάκων επηρεάζεται από την ώρα λήψης και τη σύσταση των γευμάτων. Οι παρενέργειες είναι δοσοεξαρτώμενες και συχνά “ιδιόρρυθμες” (παθολογική χαρτοπαιξία, “punding”, υπερσεξουαλικότητα κοκ). Η L-Dopa είναι με τη σειρά της ένα πολύ ιδιαίτερο φάρμακο, που από την “περίοδο του μέλιτος” οδηγεί στις αστοχίες της δόσης, τα φαινόμενα “on-off” και τις υπερκινησίες.

## **Βασικές αρχές φαρμακευτικής θεραπείας**

Τη φαρμακευτική αντιπαρκινσονική θεραπεία οφείλουν να διέπουν : η απόλυτη εξατομίκευση, η “τακτική του καλού μαραθωνοδρόμου”, η διαχείριση όλου του φάσματος των αιτιάσεων των ασθενών με το βλέμμα πάντοτε στραμμένο στο απώτερο μέλλον. Στόχος πρέπει να είναι η επίτευξη της καλύτερης δυνατής λειτουργικότητας του ασθενούς με την ελάχιστη δυνατή δόση (κυρίως όσον αφορά την L-Dopa). Απαιτούνται τακτική παρακολούθηση και αναπροσαρμογές της αγωγής (δεδομένου ότι ή νόσος εξελίσσεται συνεχώς), πειθαρχία, παρατήρηση, καταγραφή και – κυρίως – ενημέρωση.



## Δίκην επιγράματος

Η νόσος Parkinson συνιστά ένα ιδιαίτερο νόσημα, με συμπτώματα αλλά και φάρμακα με ιδιαιτερότητες. Από την άλλη, πρόκειται για ένα νόσημα πολύ καλά μελετημένο, για την αντιμετώπιση των εκδηλώσεων του οποίου διαθέτουμε εξαιρετικά αποτελεσματικά μέσα. Εάν μάλιστα η αντιμετώπισή του βασίζεται σε μια στέρεα και κατάλληλη στρατηγική, δικαιούμαστε να κάνουμε λόγο για ένα νόσημα με πολύ ικανοποιητική πρόγνωση.

Εντούτοις, οι συχνά παρατηρούμενες διαγνωστικές αστοχίες έχουν ως συνέπεια την παρέκκλιση από την έγκαιρη και εύστοχη θεραπευτική παρέμβαση. Θεραπευτικές επιλογές απότοκες ημιμάθειας σωρεύουν τεράστιο μεσοπρόθεσμο κόστος για τον ασθενή, που, με τη σειρά του, οδηγείται συχνά σε παρορμητικές επιλογές έχοντας ως αφετηρία την επιδερμική ενημέρωση. Ο θεραπευτής έρχεται συχνά αντιμέτωπος με τον πειρασμό του γρήγορου και θεαματικού αποτελέσματος, ενώ ο ασθενής ρέπει προς την αντικατάσταση της άχαρης πειθαρχίας από τη συμπεριφορά του γυρολόγου που αναζητεί τη ριζική ίαση. Η ενημέρωση παραμένει η πολυτιμότερη θεραπεία της νόσου, μόνο που κοστίζει ολοένα και περισσότερο γιατί απαιτεί χρόνο, τον οποίο οι θεραπευτές δυσκολευόμαστε να διαθέσουμε.

Η θεραπευτική της νόσου Parkinson απαιτεί σαφή και βαθιά γνώση του αντικειμένου, στρατηγική θεώρηση και τακτική ευελιξία, υπομονή, πειθαρχία και σταθερή προσήλωση στην αρχή «προτιμώ να είμαι χρήσιμος παρά ευχάριστος»...

## **Abstract**

*Parkinson's disease (PD) is a progressive neurological disorder characterised by a large number of motor and non-motor features that can impact on function to a variable degree. Because there is no definitive test for the diagnosis of PD, the disease must be diagnosed based on clinical criteria. Rest tremor, bradykinesia, rigidity and loss of postural reflexes are generally considered the cardinal signs of PD. The presence and specific presentation of these features are used to differentiate PD from related parkinsonian disorders. Other clinical features include secondary motor symptoms (eg, hypomimia, dysarthria, dysphagia, sialorrhoea, micrographia, shuffling gait, festination, freezing, dystonia, glabellar reflexes), non-motor symptoms (eg, autonomic dysfunction, cognitive/neurobehavioral abnormalities, sleep disorders and sensory abnormalities such as anosmia, paresthesias and pain). Absence of rest tremor, early occurrence of gait difficulty, postural instability, dementia, hallucinations, and the presence of dysautonomia, ophthalmoparesis, ataxia and other atypical features, coupled with poor or no response to levodopa, suggest diagnoses other than PD. A thorough understanding of the broad spectrum of clinical manifestations of PD is essential to the proper diagnosis of the disease. Genetic mutations or variants, neuroimaging abnormalities and other tests are potential biomarkers that may improve diagnosis and allow the identification of persons at risk. Enormous progress has been made in the treatment of Parkinson's disease (PD). As a result of advances in experimental therapeutics, many promising therapies for PD are emerging. Levodopa remains the most potent drug for controlling PD symptoms, yet is associated with significant complications such as the "wearing off" effect, levodopa-induced dyskinesias and other motor complications. Catechol-o-methyl-transferase inhibitors, dopamine agonists and nondopaminergic therapy are alternative modalities in the management of PD and may be used concomitantly with levodopa or one another.*