

Hrvatsko neurološko društvo

HRVATSKE SMJERNICE PARKINSONOVE BOLESTI

Grupa za smjernice bolesti pokreta Hrvatskog neurološkog društva

Osijek/Split/Rijeka/Zagreb 2023.

Autori:

Izv.prof.dr.sc Vladimira Vuletić, dr.med

Klinika za neurologiju KBC Rijeka

Izv.prof.dr.sc Gordan Džamonja, dr.med

Klinika za neurologiju KBC Split

Prof. dr.sc Zlatko Trkanjac, dr.med

Klinika za neurologiju KBC Sestre milosrdnice

Prof.dr.sc Fran Borovečki,dr.med

Klinika za neurologiju KBC Zagreb

Doc.dr.sc Svetlana Tomić, dr.med

Klinika za neurologiju KBC Osijek

Predgovor

Poštovani,

s ciljem unapređenja kvalitete liječenja oboljelih od Parkinsonove bolesti, predstavljamo Vam Hrvatske smjernice za liječenje Parkinsonove bolesti.

Smjernice je izradila grupa za bolesti pokreta Hrvatskog neurološkog društva te su usklađene s najnovijim izdanjima Europskih smjernica, Društva za bolesti pokreta, uz uvažavanje dobre kliničke prakse temeljene na dokazima, dugogodišnjeg iskustva i specifičnosti hrvatskog zdravstvenog sustava.

Nadamo se da će Vam pomoći u procjenama, odlukama i vođenju oboljelih te postizanju modernog holističkog pristupa oboljelom u Vašoj kliničkoj praksi.

Cilj smjernica je poboljšanje skrbi od trenutka dijagnoze, uključujući praćenje i kontroliranje simptoma u svim fazama bolesti, pružanje informacija i podrške te palijativna skrb.

Namijenjene su zdravstvenim djelatnicima, povjerenicima i pružateljima usluga, odraslim oboljelim od Parkinsonove bolesti i članovima njihovih obitelji i njegovateljima.

Nadamo se da će Vam koristiti u svakodnevnom radu.

Grupa za smjernice bolesti pokreta HND

Pokrate

A2A	oralni antagonist adenozijskih receptora
COMT	inhibitori katehol-O-metil transferaze
CT	kompjuterizirana tomografija
DA	agonist dopamina
DaTSCAN	obilježavanje dopaminergičkog transportera
DBS	dubinska mozgovna stimulacija (engl. deep brain stimulation)
GI	gastrointestinalni
Gpi	globus pallidus internus
H&Y	Hoehn and Yahr skala
LCIG	levodopa-karbidopa intestinalni gel
LECIG	levodopa-carbidopa-entacapone intestinalni gel
L-DOPA	levodopa
LDP/CDP	foslevodopa i foskarbidopa subkutana infuzija (Produodopa)
LSVT	govorna terapija Lee Silverman
MAO-B	Inhibitori oksidaze tipa B
MDS-ES/EAN	Društvo za poremećaje kretanja -Europska sekcija/ Europska akademija za neurologiju
MR	magnetska rezonancija
MRgFUS	jednostrani magnetskom rezonancijom vođeni fokusirani ultrazvuk
NMDA	N – metil-D- aspartat
PB	Parkinsonova bolest
PLM	(engl. periodic leg movements) povremeni pokreti ekstremiteta
PET	pozitronska emisijska tomografija
PZZ	primarna zdravstvena zaštita
REM	engl. rapid eye movement – brzo micanje očiju

RLS	sindrom nemirnih nogu
RBD	poremećaja ponašanja u REM fazi spavanja
SPECT	jednofotonska emisijska tomografija
SSRI	selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina
STN	subtalamička jezgra
TCS	transkranijaska sonografija
VAST	video-potpomognute terapije gutanja
VIM	ventralna intermedijalna talamička jezgra

Sadržaj

1. Uvod i ključne preporuke	1
2. Informiranje o bolesti i komunikacija s oboljelim i članovima obitelji	3
3. Dijagnostika Parkinsonove bolesti	4
4. Faramakološko liječenje motoričkih simptoma	8
4.1. Terapija u ranoj PB	8
4.2. Terapija u intermedijarnoj PB	10
4.3. Terapija u uznapredovaloj PB	12
5. Farmakološke smjernice u liječenju nemotoričkih simptoma Parkinsonove bolesti	15
5.1. Autonomni poremećaji	15
5.2. Sijaloreja	20
5.3. Poremećaji spavanja	21
5.4. Psihijatrijski poremećaji	23
5.5. Disfagija	25
5.6. Bol	25
6. Nefarmakološke metode	27
6.1. Fizikalna terapija	27
6.2. Radna terapija	28
6.3. Logopedska terapija	29
6.4. Prehrana	30
7. Invazivne metode liječenja Parkinsonove bolesti	32
8. Multidisciplinarni tim	36
9. Palijativna skrb	36
Literatura	38

1. Uvod i ključne preporuke

Uvod

Ove smjernice pokrivaju dijagnosticiranje i liječenje Parkinsonove bolesti kod osoba starijih od 18 godina. Cilj je poboljšati skrb od trenutka dijagnoze, uključujući praćenje i kontroliranje simptoma, pružanje informacija i podrške te palijativnu skrb.

Namijenjene su zdravstvenim djelatnicima, povjerenicima i pružateljima usluga, odraslim oboljelim od Parkinsonove bolesti i članovima njihovih obitelji i njegovateljima.

KLJUČNE PORUKE

Dijagnozu PB-a obično nije moguće postaviti na prvom kliničkom pregledu.

Od svih bolesti sličnog mehanizma nastanka za PB je moguće najizdašnije simptomatsko liječenje.

Većina bolesnika s PB-om će imati zadovoljavajuću kvalitetu života uz redovitu primjenu farmakoloških i nefarmakoloških mjera liječenja.

Dijagnoza PB postavlja se na temelju kliničkih kriterija, a najbolje je bolesnike kod kojih se sumnja na PB uputiti neurologu koji se bavi i ima iskustva u poremećajima pokreta jer se time smanjuje mogućnost pogrešne dijagnoze.

Individualizirani pristup farmakološkom liječenju motoričkih simptoma zahtijeva pažljivo razmatranje niza čimbenika, uključujući inicijalne simptome, dob, stadij bolesti, stupanj funkcionalnosti te razinu tjelesne aktivnosti.

Prilikom odabira terapijskih opcija treba imati na umu da li je bolesnik u inicijalnim stadijima, intermedijarnoj ili uznapredovaloj bolesti, te tome prilagoditi terapijski pristup.

Nefarmakološka terapija čini važan dio sveukupne strategije pristupa liječenja bolesnika s Parkinsonovom bolesti, te uključuje heterogene opcije poput fizioterapije, radne terapije, terapije govora, psihološko praćenje i kognitivni trening te prehranu.

Treba razmotriti upućivanje osoba koje su u ranim stadijima Parkinsonove bolesti kod fizioterapeuta s iskustvom u bolestima pokreta na procjenu, edukaciju i savjete, uključujući informacije o preporučljivoj tjelesnoj aktivnosti.

Pacijentima sa značajnom onesposobljenošću ($H&Y \geq 3$) bi trebalo osigurati redovnu individualnu fizikalnu terapiju, kao i stacionarnu fizikalnu terapiju u iskusnim centrima i fizioterapeute za PB i problematiku padova.

Pacijentu s Parkinsonovom bolesti treba biti osigurana radna terapija, logopedska terapija, nutricionistički savjeti i neuropsihološko praćenje.

Ne odgađajte upućivanje ili kontakt sa specijaliziranim timom za bolesti pokreta ako je bolest uznapredovala.

Odabir pacijenata za invazivne metode liječenja je kompleksan te se treba činiti pomoću multidisciplinarnih timova u iskusnim centrima za bolesti pokreta.

Preporuča se STN-DBS za pacijente u naprednoj fazi bolesti ako se motoričke fluktuacije ili tremor ne mogu zadovoljavajuće kontrolirati lijekovima.

Preporuča se razmotriti STN-DBS za pacijente u ranoj fazi bolesti uz rane fluktuacije.

Preporuča se razmotriti LCIG/LECIGON/ LDP/CDP /Apomorfinsku pumpu za pacijente u naprednoj fazi bolesti ako se fluktuacije ne mogu zadovoljavajuće kontrolirati lijekovima

Preporučuje se ustrojiti skrb za bolesnike sa PB-om u formi multidisciplinarnih timova.

Multidisciplinarni tim za PB čine subspecijalisti za neurodegenerativne bolesti (poremećaje pokreta), opći neurolozi, medicinske sestre specijalizirane za PB, fizijatri, fizioterapeuti, logopedi, psiholozi, socijalni radnici, radni terapeuti, dijetetičari.

U jednog broja bolesnika s PB-om bolest napreduje do palijativne faze, kada više nije moguća učinkovita simptomatska terapija.

U palijativnoj fazi PB-a se fokus usmjerava na održavanje kvalitete života, ublažavanje bolova i svih oblika patnje te osiguravanje dostojanstva života bolesnika.

Palijativna skrb je integrirana u postojeće sastavnice zdravstvenog i sustava socijalne skrbi, a provodi se u odgovarajućim institucijama i kućnim uvjetima.

2. Informiranje o bolesti i komunikacija s oboljelim i članovima obitelji

Razmjerno često dijagnozu PB-a nije moguće postaviti na temelju prvog kliničkog pregleda; potrebno je neko vrijeme kroz koje se bolesnik prati i evaluira njegov odgovor na preporučenu terapiju.

Jednom kada dijagnoza PB-a postane izvjesna, pacijentima i njihovim skrbnicima treba ukazati na njenu progresivnu narav te iznimnu kompleksnost i heterogenost kliničke slike.

Od svih bolesti sličnog mehanizma nastajanja upravo je za PB moguće najizdašnije simptomatsko liječenje.

Vrlo je izvjesno da će većina bolesnika sa PB-om imati zadovoljavajuću kvalitetu života, najvećim dijelom njenog tijeka.

Pacijente treba poticati da redovito provode sve farmakološke i nefarmakološke mjere liječenja te da participiraju u obiteljskom i socijalnom životu što više i dulje, bez osjećaja stigme ili krivnje.

Dobra, empatična komunikacija i odnos povjerenja između bolesnika, skrbnika/obitelji i liječnika je temelj uspješnog liječenja PB-a.

Nakon što prethodno dobije detaljne informacije o svome stanju i raspoloživim terapijskim opcijama pacijent ima pravo na vlastiti izbor.

Sve aspekte PB-a bolesnicima i njihovim skrbnicima treba prikazivati realistično, uz dozu optimizma.

Imajući u vidu i mogući razvoj kognitivne disfunkcije te smetnji govora, uz verbalnu, dužnu pozornost treba posvetiti i komunikaciji pisanim putem (liječnički nalazi, prigodni edukacijski materijali).

KLJUČNE PORUKE

Dijagnozu PB-a obično nije moguće postaviti na prvom kliničkom pregledu.

Od svih bolesti sličnog mehanizma nastanka za PB je moguće najizdašnije simptomatsko liječenje.

Većina bolesnika s PB-om će imati zadovoljavajuću kvalitetu života uz redovitu primjenu farmakoloških i nefarmakoloških mjera liječenja.

3. Dijagnostika Parkinsonove bolesti

Glavni kriterij za dijagnozu Parkinsonove bolesti (PB) je prisutnost parkinsonizma. Parkinsonizam je klinički sindrom koji uključuje bradikinezu, u kombinaciji s rigorom i/ili tremorom u mirovanju frekvencije 4-6 Hz, i/ili posturalnom nestabilnošću koja nije uzrokovana primarnom vidnom, vestibularnom, cerebelarnom ili proprioceptivnom disfunkcijom.*

Parkinsonizam je širi termin od Parkinsonove bolesti: svi pacijenti s Parkinsonovom bolešću imaju parkinsonizam, ali nemaju svi pacijenti s parkinsonizmom Parkinsonovu bolest.

Nakon potvrde parkinsonizma i procjene „apsolutnih isključnih kriterija (simptomi koji nisu prisutni u PB) i „crvenih zastavica” (simptomi atipični za PD) uz prisutnost „podržavajućih kriterija” (simptomi koji su tipično ili često prisutni u PB) može se dijagnosticirati ili klinički utvrđena PB ili klinički vjerojatna PB.

Apsolutni isključni kriteriji su:

1. Jasni cerebelarni simptomi
2. Paraliza vertikalnog pogleda ili selektivno usporavanje vertikalnih sakada
3. Vjerojatna bihevioralna varijanta frontotemporalne demencije ili primarne progresivne afazije, unutar prvih 5 godina bolesti
4. Parkinsonizam ograničen na donje udove > 3 godine
5. Mogući parkinsonizam izazvan lijekovima
6. Nema dobrog odgovora na visoke doze levodope
7. Nedvosmisleni kortikalni senzorni deficit, jasna ideomotorna apraksija udova ili progresivna afazija
8. Normalni slikovni prikaz presinaptičkog dopaminergičkog sustava (DaTSCAN, PET)**
9. Alternativno stanje za koje je poznato da uzrokuje parkinsonizam koje je vjerovatno povezano sa simptomima

*Movement Disorder Society Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease iz 2015. godine ne uključuju posturalnu nestabilnost. Iako mnogi autori smatraju da je posturalna nestabilnost kardinalna značajka PBa, nije uobičajeno da se javlja u ranoj fazi bolesti.

**Oko 10% klinički dijagnosticiranih bolesnika s PB mogu imati normalni DaTSCAN

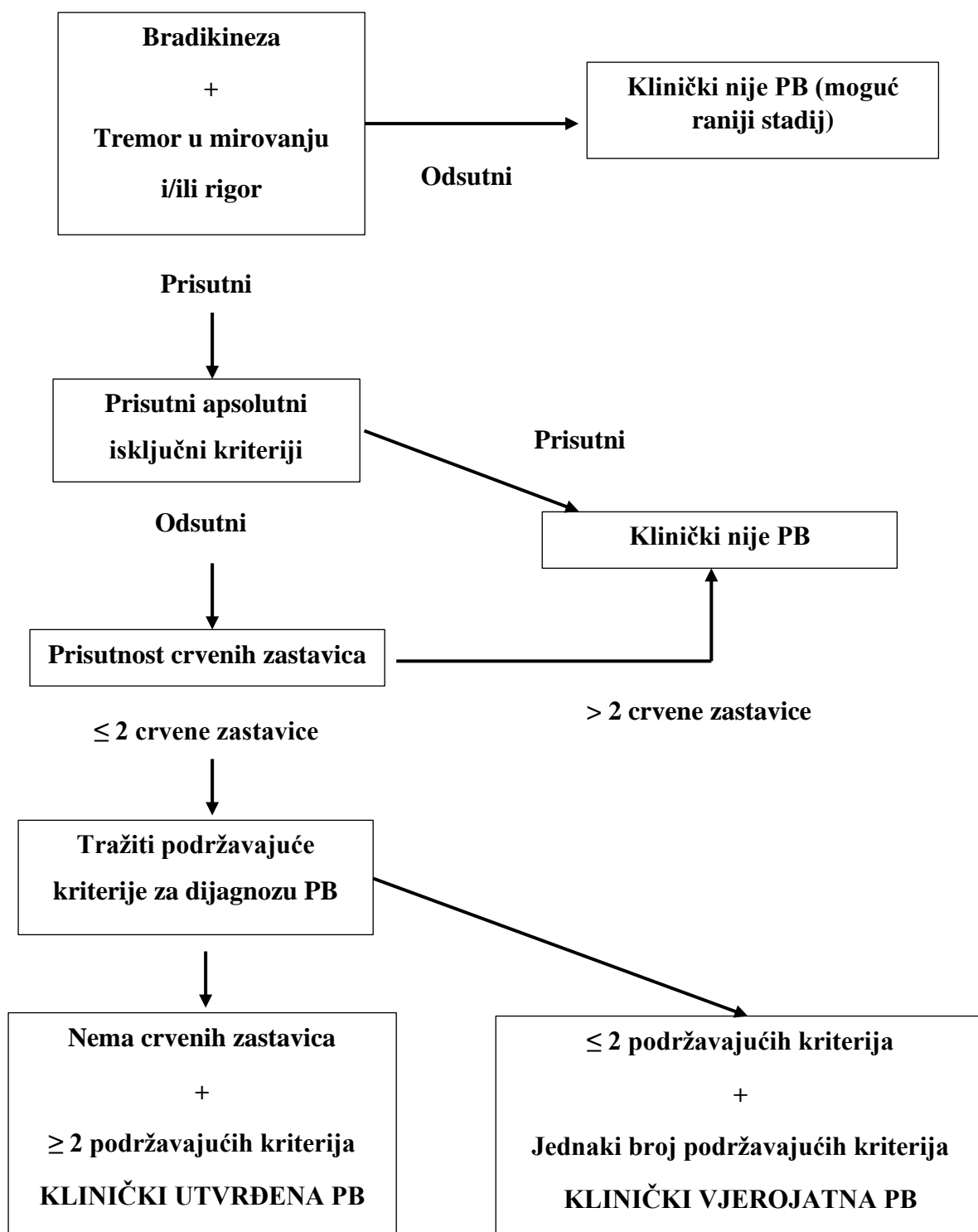
Crvene zastavice su:

1. Brzo napredovanje oštećenja hoda koje zahtijeva upotrebu invalidskih kolica unutar 5 godina od početka
2. Odsutnost napredovanja motoričkih simptoma tijekom ≥ 5 g
3. Rana bulbarna disfunkcija: teška disfonija ili dizartrija ili teška disfagija unutar prvih 5 godina
4. Inspiratorna respiratorna disfunkcija: inspiratorni stridor ili česti udisajni uzdasi
5. Teški autonomni simptomi unutar 5 godina od početka bolesti
 - Ortostatska hipotenzija
 - Teška retencija mokraće ili urinarna inkontinencija koja se ne može pripisati nekom drugom stanju
6. Ponavljajući (> 1 godišnje) padovi zbog oštećenja ravnoteže unutar 3 g
7. Nerazmjerni anterokolis (distonični) ili kontrakture šake ili stopala unutar prvih 10 godina
8. Odsutnost bilo kojeg uobičajenog nemotornog simptoma unatoč 5 godina trajanja bolesti uključujući: poremećaji spavanja, autonomna disfunkcija, hiposmija ili psihijatrijski poremećaji
9. Znakovi oštećenja piramidalnog trakta, isključujući blagu refleksnu asimetriju i izolirani ekstenzorski plantarni odgovor
10. Bilateralni simetrični parkinsonizam

Podržavajući kriteriji za dijagnozu PB su:

1. Jasno i dramatično poboljšanje na dopaminergičku terapiju
 - Značajno poboljšanje s povećanjem doze ili izrazito pogoršanje smanjenjem doze
 - Značajne on/off fluktuacije i predvidivo jenjavanje učinka na kraju doze
2. Diskinezije izazvane levodopom
3. Tremor udova u mirovanju
4. Gubitak mirisa ili srčana simpatička denervacija

Postavljanje kliničke dijagnoze PB prikazano je na slici 1



Slika 1. Postavljanje kliničke dijagnoze PB

Postavljanje dijagnoze zahtijeva kliničku vještinu i iskustvo, te uvijek postoji određeni stupanj subjektivnosti i mogućnost pogrešaka. Stoga je bolesnike kod kojih se sumnja na PB najbolje uputiti neurologu koji se bavi i ima iskustva u poremećajima pokreta jer se time smanjuje mogućnost pogrešne dijagnoze.

Primjena levodope u dijagnostici (levodopa test) ne preporuča se u dijagnostici klinički utvrđene PB, ali se može primijeniti u bolesnika s nejasnom kliničkom slikom.

Rutinska primjena olfaktornih testova ne preporučuje se u dijagnostici PB.

Metode slikovnog prikaza

Kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR) mozga nemaju značajnu ulogu u dijagnostici PB, ali se mogu primijeniti da bi se u diferencijalnoj dijagnostici isključile druge bolesti.

Transkranijskom sonografijom (TCS) može se prikazati hipoerehogenost supstancije nigre što se može primijeniti u potvrdi dijagnoze parkinsonizma, međutim ne može se primijeniti u diferencijalnoj dijagnostici PB od sličnih bolesti.

Jednofotonska emisijska tomografija (SPECT) koja prikazuje dopaminske receptore (DaTSCAN) nije indicirana u dijagnostici klinički utvrđene PB, ali se može primijeniti u diferencijalnoj dijagnostici bolesnika s nejasnom kliničkom slikom.

KLJUČNE PORUKE

Dijagnoza PB postavlja se na temelju kliničkih kriterija, a najbolje je bolesnike kod kojih se sumnja na PB uputiti neurologu koji se bavi i ima iskustva u poremećajima pokreta jer se time smanjuje mogućnost pogrešne dijagnoze.

4. Faramakološko liječenje motoričkih simptoma

Farmakološko liječenje idiopatske Parkinsonove bolesti obuhvaća čitav niz terapijskih opcija. Individualizirani pristup liječenju zahtijeva pažljivo razmatranje niza čimbenika, uključujući inicijalne simptome, dob, stadij bolesti, stupanj funkcionalnosti te razinu tjelesne aktivnosti. Valja naglasiti da prilikom odabira terapijskih opcija treba imati na umu da li je bolesnik u inicijalnim stadijima, intermedijarnoj ili uznapredovaloj bolesti, te tome prilagoditi terapijski pristup. Samo vrijeme započinjanja terapije ovisi o više faktora:

- je li inicijalno zahvaćena dominantna ruka
- koliko bolest utječe na svakodnevnu funkcionalnost
- je li značajno prisutna posturalna nestabilnost
- postoji li kod bolesnika preferencija vezano uz pojedinu terapijsku opciju.

Svakako je nužno s bolesnicima raspraviti komplikacije vezane uz terapiju levodopom, no pri tome treba imati na umu da odgađanje početka liječenja nepotrebno lišava pacijente terapijske koristi u ranoj fazi bolesti, kada je potencijal za poboljšanje najveći.

4.1. Terapija u ranoj PB

Kod izrazito blagih simptoma bolesti inicijalna terapija može biti započeta s lijekovima koji imaju blaži dopaminergički učinak, što podrazumijeva više skupina lijekova:

Inhibitori monoamino oksidaze B (MAO-B)

- predstavljaju dobar izbor za početnu terapiju, prije svega zbog svog povoljnog profila nuspojava
- selegilin i razagilin glavni predstavnici MAO-B inhibitora
- safinamid se obično daje kao dodatna terapija uz levodopu za pomoć kod motoričkih fluktuacija, bilo kao monoterapija ili kao dodatna terapija
- mučnina i glavobolja najčešće su nuspojave povezane s primjenom MAO B inhibitora, ostale nuspojave uključuju zbunjenost i halucinacije, a također se mogu javiti padovi, nesаница i diskinezije.

Amantadin

- alternativa je MAO B inhibitorima kao inicijalna terapija za mlađe bolesnike s PB i blagim simptomima, osobito kada je tremor izražen
- najznačajnije nuspojave terapije amantadinom uključuju blage i reverzibilne vizualne halucinacije.

Antikolinergici

- lijekovi poput triheksfenidila, biperidena ili benztropina, primjenjuju se kod bolesnika s PB koji imaju prisutan poglavito simptomatski tremor bez značajne bradikinezije ili posturalne nestabilnosti

Kod bolesnika s blagim do srednje izraženim simptomima PB, kada motorički simptomi PB počnu ometati svakodnevnu funkcionalnost i kvalitetu života, indicirana je simptomatska terapija agonistom dopamina (DA) ili levodopom.

Levodopa

- glavni prekursor u sintezi dopamina i koristi se kao najučinkovitiji lijek za simptomatsko liječenje idiopatske PB
- pokazuje bolji učinak na motoričku funkciju, aktivnosti svakodnevnog života i kvalitetu života u usporedbi s drugim lijekovima, uključujući DA
- dugogodišnje rasprave o izboru levodope ili DA kao inicijalne terapije kod relativno mlađih pacijenata s PB, tj. onih mlađih od 65 godina još uvijek nisu do kraja razriješene
- kod osoba u ranim stadijima PB čiji motorički simptomi značajno utječu na kvalitetu života potrebno je dati levodopu
- kod osoba u ranim stadijima PB čiji motorički simptomi ne utječu značajno na kvalitetu života, potrebno je ponuditi izbor između agonista dopamina, levodope ili MAO-B inhibitora
- kombinirana s inhibitorima periferne dekarboksilaze kako bi se blokirala njezina pretvorba u dopamin u sustavnoj cirkulaciji i jetri, što sprječava nuspojave poput mučnine, povraćanje i ortostatske hipotenzije
- najčešće korišteni inhibitori periferne dekarboksilaze jesu karbidopa i benserazid
- mučnina, somnolencija, vrtoglavica i glavobolja među najčešćim su ranim nuspojavama koje mogu pratiti liječenje levodopom

- ozbiljnije nuspojave na levodopu (uglavnom u starijih bolesnika) mogu uključivati zbunjenost, halucinacije, deluzije, agitaciju, psihozu i ortostatsku hipotenziju
- podizanje doze levodope provodi se postupno, a lijek se ne smije ukidati iz terapije odjednom.

Dopaminski agonisti

- pramipeksol, ropinirol su oralni DA dostupni u formulacijama s trenutnim otpuštanjem i s produljenim oslobađanjem
- rotigotin je dostupan u obliku transdermalnog flastera
- apomorfín se može davati u obliku subkutanih injekcija ili kontinuirane subkutane aplikacije.
- nuspojave uzrokovane DA uključuju mučninu, povraćanje, pospanost, ortostatsku hipotenziju, zbunjenost, halucinacije, ali i poremećaj kontrole nagona
- periferni edem je čest kod kronične primjene DA, ali se ne javlja u bolesnika koji koriste samo levodopu
- sindrom ustezanja DA opisan je u bolesnika s PD koji naglo prestanu uzimati DA, te je stoga nužno terapiju ukidati postupno

4.2. Terapija u intermedijarnoj PB

U novije vrijeme sve se više koristi klasifikacija intemedijarne Parkinsonove bolesti, koja označava značajan stadij u napredovanju bolesti. Mnogi su simptomi isti kao u ranoj fazi, no veća je pojavnost gubitka ravnoteže i sniženih refleksa. Također je izraženija bradikinezija, te su padovi u tom stadiju bolesti češći nego u ranoj fazi. Parkinsonova bolest značajno utječe na svakodnevne aktivnosti u ovoj fazi, no bolesnici ih još uvijek mogu uredno izvršavati.

Kod bolesnika s umjerenim do teškim simptomima bilo koje dobi levodopa je terapija izbora. Također je vrlo razumno koristiti levodopu kod bolesnika s blažim simptomima koji su više dobi (stariji od 65 godina) ili mlađih odraslih osoba koje ju preferiraju kao početnu terapiju, koji ne podnose monoterapiju DA ili više nemaju dovoljnu korist od terapije DA. Različite formulacije levodope imaju posebnu ulogu u liječenju bolesnika s intermedijarnom i uznapredovalom PB.

Levodopa

- predstavlja glavnu terapijsku opciju u bolesnika u intermedijarnom stadiju PB
- u intermedijarnom obliku PB potrebna titracija uz češće doziranje i podizanje doze levodope

Inhalacijska levodopa

- formulirana u obliku suhog praha, odobrena je za liječenje „OFF“ perioda, te predstavlja opciju kod bolesnika kod kojih je potrebna brza intervencija. Inhalirana levodopa zaobilazi poteškoće povezane s crijevnom apsorpcijom i metabolizmom u jetri, te se može davati do pet puta dnevno.

Topiva forma levodope za oralnu primjenu

- slaba topljivost levodope i odgođeno vrijeme pražnjenja želuca primijećeno je u gastrointestinalnom traktu pacijenata s PB što je također razlog za lošiju učinkovitost oralne levodope s napredovanjem bolesti
- topiva levodopa ima puno raniji i konstantni početak djelovanja u odnosu na standardni pripravak
- topive formulacije levodope mogu imati dodatne prednosti u bolesnika s PB koji se prezentiraju s disfagijom ili odgođenim učinkom lijeka

Inhibitori katehol-O-metil transferaze (COMT)

- mogu produžiti i pojačati učinak levodope, te smanjiti izraženost „OFF“ perioda kada se koriste kao dodatna terapija s levodopom
- entakapon i opikapon su sigurniji izbor COMT inhibitora, dok je primjena tolkapona, povezana sa slučajevima fulminantne hepatotoksičnosti
- opikapon je najnoviji lijek u klasi COMT inhibitora te se daje jednom dnevno, dok se entakapon daje uz dozu levodope
- prilikom dodavanja COMT inhibitora terapiji levodopom, osobito u bolesnika s već postojećim diskinezijama, nužno je dozu levodope smanjiti za 10 do 30 posto kako bi se izbjeglo pogoršanje diskinezije pri vršnoj dozi kao i druge dopaminergičke nuspojave

- najčešće nuspojave COMT inhibitora posljedica su povećane dopaminergičke stimulacije i uključuju diskinezije, psihijatrijske simptome (kao što su vizualne halucinacije), mučninu, ortostatsku hipotenziju i somnolenciju.

Propranolol

- propranolol i drugi antagonisti beta-adrenoreceptora (beta-blokatori) dobro su dokazani u liječenju esencijalnog tremora i tremora povezanog s tireotoksikozom i anksioznošću
- studije o učinku beta-blokatora na tremor u bolesnika s PB nisu pokazale nedvojbenu učinkovitost
- postoje klinički dokazi o povoljnom učinku na diskinezije u bolesnika s intermedijarnom i uznapredovalom PB
- s druge strane, neke studije upućuju da kronična uporaba beta-blokatora može biti povezana s povećanim rizikom za razvoj PB

4.3. Terapija u uznapredovaloj PB

Uznapredovala PB karakterizirana je progresijom motoričkih simptoma, vrlo ograničenom pokretljivošću, rizikom od padova te kognitivnim i psihotičnim poteškoćama. Vezano uz farmakološku terapiju, javljaju se motorne fluktuacije i diskinezije koje su važna komplikacija terapije levodopom. Etiologija motoričkih fluktuacija je višeznačna, te je posljedica naglašene degeneracije nigrostriatalnih dopaminergičkih neurona, ali i pulsatilne prirode peroralne primjene levodope.

Glavni simptomi koji se javljaju u uznapredovaloj PB uključuju:

- "wearing off", pojam je koji je karakteriziran ponovnom pojavom simptoma PB zbog smanjenja učinka levodope pri kraju intervala doziranja
- zamrzavanje hoda, „off“ periodi, nedostatni „on“ odgovor i akutna akinezija također se ubrajaju u motoričke komplikacije uznapredovale PB
- diskinezije su uzrokovane prekomjernom stimulacijom dopaminskih receptora, prvenstveno upotrebom levodope, ali i drugih lijekova koji stimuliraju ili pojačavaju učinak dopamina na dopaminske receptore
- uznapredovalu PB karakteriziraju značajne motoričke fluktuacije, uz prisutnost diskinezija najmanje sat vremena tijekom dana, značajne „OFF“ periode tijekom

najmanje dva sata dnevno, te smanjeni učinak levodope, uz uzimanje 5 doza lijeka ili više

Odgovor na terapiju levodopom kao i nuspojave potrebno je procijeniti prilikom svakog pregleda kod bolesnika s uznapredovalom PB kako bi se optimizirao odgovor na terapiju kao i kvaliteta života.

Učinak na ubrzanu ponovnu pojavu simptoma PB zbog smanjenja učinka levodope pri kraju intervala doziranja obuhvaća čitav niz pristupa:

- pridržavanje specifičnih dijetalnih mjera koje imaju učinka na apsorpciju levodope ili podešavanje doze i vremena uzimanja lijeka samo su neke od njih
- dodatne terapije koje pojačavaju učinak levodope svakako su glavni farmakološki pristup
- dodavanje DA u terapiju može pomoći u smanjenu izraženosti „off“ perioda
- budući da stariji pacijenti i oni s kognitivnom disfunkcijom mogu biti skloniji dopaminergičkim nuspojavama, DA treba razumno kombinirati s levodopom u bolesnika starijih od 65 godina.

Lijekovi koji su preporučeni u uznapredovaloj fazi PB jesu:

Levodopa

- predstavlja i dalje glavnu terapijsku opciju u bolesnika u uznapredovalom stadiju PB, no nužno je pažljivo titrirati lijek zbog motoričkih fluktuacija
- terapijski pristup u liječenju diskinezija uključuje sniženje doze levodope, kao i modificiranje terapijskog režima

MAO B inhibitori

- razagilin, safinamid i selegilin, u kombinaciji s levodopom također mogu produžiti poluživot dopamina u mozgu i na taj način smanjiti „wearing off“ fenomen, no oni su ipak lijek izbora u ranijim stadijima PB.

Istradefilin

- oralni antagonist A2A adenozijskih receptora nedavno je odobren kao dodatna terapija levodopi za liječenje simptoma "wearing off" fenomena

- svakodnevna primjena istradefilina smanjuje dnevno vrijeme „OFF“ perioda za otprilike jedan sat, u usporedbi s otprilike 15 minuta za terapiju placebom
- nuspojave najčešće uključuju diskinezije, vrtoglavicu, zatvor, mučninu, halucinacije i nesanicu, a moguća je pojava i poremećaja kontrole nagona.

Apomorfin

- DA koji je formuliran za subkutanu i sublingvalnu primjenu za iznenadne kao i ranojutarnje „OFF“ periode
- doze se daju subkutano injekcijskom olovkom ili kontinuirano pomoću pumpe
- nuspojave liječenja apomorfinom obično su blage i sastoje se pretežno od kožnih čvorova, kožnih reakcija, somnolencije, mučnine, diskinezija i neuropsihijatrijskih simptoma.

Amantadin

- predstavlja terapijsku opciju koju bolesnici općenito dobro podnose, te može biti koristan u liječenju diskinezija u uznapredovaloj PD kada su iscrpljene druge strategije optimizacije antiparkinsonične terapije

Klozapin

- atipični antipsihotik koji se može koristiti u bolesnika s refraktornim diskinezijama
- niske doze klozapina smanjuju diskinezije te su učinkovitije od placeba u liječenju diskinezija povezanih s primjenom levodope
- korisnost klozapina ograničena je mogućnošću pogoršanja motoričkih simptoma, ali taj rizik može biti prihvatljivo nizak uz pomno praćenje.

KLJUČNE PORUKE

Individualizirani pristup liječenju zahtijeva pažljivo razmatranje niza čimbenika, uključujući inicijalne simptome, dob, stadij bolesti, stupanj funkcionalnosti te razinu tjelesne aktivnosti. Prilikom odabira terapijskih opcija treba imati na umu da li je bolesnik u inicijalnim stadijima, intermedijarnoj ili uznapredovaloj bolesti, te tome prilagoditi terapijski pristup.

5. Farmakološke smjernice u liječenju nemotoričkih simptoma Parkinsonove bolesti

Nemotorički simptomi značajan su dio kliničke slike Parkinsonove bolesti i imaju negativan utjecaj na kvalitetu života bolesnika. Neki od njih se javljaju već u prodromalnoj (nemotoričkoj) fazi bolesti, dok su drugi obilježje uznapredovale faze Parkinsonove bolesti te skupa s drugim kliničkim faktorima pridonose diferencijaciji uznapredovalog stadija bolesti. Iz svega navedenog nemotorički simptomi zaslužuju posebnu pažnju, evaluaciju i tretman neurologa.

5.1. Autonomni poremećaji

Ortostatska hipotenzija

Dijagnoza ortostatske hipotenzije se postavlja kada pacijent ima pad sistoličkog krvnog tlaka za najmanje 20 mm Hg i/ili pad dijastoličkog krvnog tlaka za bar 10 mmHg nakon 3 minute stajanja. Karakteriziraju ga simptomi omaglice, vrtoglavice, mutnog vida, opće slabosti, umora, kognitivnog usporenja, klecanja nogu i postupnog ili naglog gubitka svijesti. U terapijskom pristupu ide se s nefarmakološkim, a potom i farmakološkim mjerama. Od nefarmakoloških mjera slijedeće su preporučene:

- evaluirati medikamente koji mogu imati negativan utjecaj na krvni tlak i njihova ev. korekcija:
 - antihipertenzivi (uključujući diuretike)
 - dopaminergici
 - antikolinergici
 - triciklički antidepresivi
 - nitrati
 - blokatori alfa adrenergičkih receptora
- izbjegavati provocirajuće faktore kao što su veliki obroci hrane, alkohol, topli okoliš i dehidracija
- povećati unos soli
- povišiti uzglavlje tijekom noći (30-40°)
- nositi elastične čarape ili abdominalne steznike
- vježbati

- primijeniti određene radnje kao što su križanje nogu, propinjanje na prste, kontrakcija natkoljenica

Od farmakoloških mjera mogu se pokušati slijedeće:

- midodrin
 - 2,5-15 mg u 2-3 doze dnevno
 - potrebno je tijekom korištenja lijeka monitorirati krvni tlak radi moguće sistoličke hipertenzije kao nuspojave
- fludrokortizon
 - 0.05 - 0.20 mg/dan (nema većeg efekta od doze više od 0.20 mg)
 - primijeniti u slučaju kontraindikacije, neefikasnosti ili loše tolerancije midodrina te u slučaju hipovolemije
 - oprez kod kardioloških bolesnika i zbog mogućih interakcije
- droksidopa 100-600 mg/dan u tri doze
- atomoksetin
 - 10-18 mg u dvije doze
 - drugi terapijski izbor, ukoliko nema odgovora na midodrin ili droksidopu
- piridostigmin 60 mg dnevno
 - najbolje u kombinaciji sa midodrinom
 - samostalno slabi efekt

Neurogena supinacijska hipertenzija

Javlja se u polovice bolesnika s Parkinsonovom bolesti. Cilj terapije je minimalizirati hipoperfuzijsku reakciju bez pogoršanja ortostatske hipotenzije. U terapiji se preporučavaju nefarmakološke i farmakološke mjere.

Od nefarmakoloških mjera se preporuča:

- izbjegavati stajanje
- sjediti u stolcu za ležanje s nogama na podu
- tijekom noći podići uzglavlje za 30-45° kako bi glava i torzo bili iznad razine nogu
- izbjegavati midodrin i droksidopu prije spavanja
- snižavanje krvnog tlaka tijekom noći smanjuje nokturiju i natriurezu te gubitak volumena tijekom noći i jutarnju ortostatsku hipotenziju

- uzimanje obroka ugljikohidrata ili alkohol prije spavanja smanjuje rizik od supinacijske hipertenzije
- grijanje abdomena

Od farmakoloških mjera (koje se preporučaju u bolesnika s teškom noćnom neurogenom supinacijskom hipertenzijom uz oprez tijekom noćnog ustajanja radi toaleta i rizika od ortostatske hipotenzije) se preporuča:

- kaptopril 25 mg uvečer
- nebivolol 5 mg uvečer
- klonidine 0.05 do 0.10 mg tijekom večere
- hidralazin 10 do 25 mg uvečer
- losartan 50 mg prije spavanja
- nitroglicerina naljepak 0.1 mg/sat pred spavanje (odstraniti naljepak ujutro)

Urinarna disfunkcija

Većina pacijenata s PB razvije probleme s urinarnim sustavom, uključujući urgenciju, učestalo mokrenje ili noćno mokrenje (nokturija). Najučestaliji problem je hiperaktivnost detruzora. Inkontinencija urina je vezana češće za uznapredovalu fazu Parkinsonove bolesti.

Preporučeni su slijedeći postupci kod bolesnika s urinarnom disfunkcijom:

- u slučaju naglog nastanka smetnji, isključiti uroinfekt
- reducirati količinu unesene tekućine nakon 18 h kako bi se umanjila nokturija
- spavati na podignutom uzglavlju kako bi se reducirala proizvodnja urina
- korigirati dopaminergičku terapiju tijekom noći

Od terapijskih opcija spominju se slijedeće:

- trospium klorid
 - 10-20 mg 2-3x dnevno
- tolterodin
 - 2 mg 2x dnevno; 2-4 mg/dan formulacija s produljenim otpuštanjem
- solifenacin sukcinat
 - 5-10 mg/dan
- darifenacin

- 7.5-15 mg/dan
- oksibutinin
 - 5 mg do 4x dnevno; 5-30 mg preparat sa produljenim oslobađanjem
- fesoterodin
 - 4-8 mg/dan
- mirabegron
 - 25-50 mg/dan
- botulinum toksin tip A aplikacija u mišiće detruzora
 - učinkovit u smanjenju prekomjerne aktivnosti mjehura
 - može poboljšati urinarnu funkciju i smanjiti otpor protjecanju urina
- levodopa
 - može poboljšati urinarnu funkciju
- intranazalna primjena dezmopresina
 - učinkovita kod nokturije

Seksualna disfunkcija

Ovaj poremećaj je češće prisutan u bolesnika s Parkinsonovom bolesti u odnosu na kontrolnu zdravu skupinu. S obzirom da se može javiti i kao nuspojava određenih lijekova, potrebna je evaluacija terapije koju bolesnik uzima:

- alfa i beta blokatori, hidrokloriazid te inhibitori 5 alfa reduktaze mogu uzrokovati erektilnu disfunkciju
- SSRI mogu uzrokovati anorgazmiju
- stanje po liječenju karcinoma prostate može uzrokovati erektilnu disfunkciju
- psihičke smetnje (anksioznost, depresija, stres), prekomjerno uzimanje alkohola i pušenje negativno utječu na erektilnu funkciju
- dopaminergička terapija može imati i pozitivan i negativan efekt

Od terapijskih opcija ovog poremećaja se spominju:

- sildenafil
 - prednost u odnosu na druge preparate radi kraćeg djelovanja i smanjenog rizika za ortostatsku hipotenziju kao nuspojavu
 - izbjegavati duže stajanje nakon primjene

- vakuum pumpe
 - nema većih nuspojava
- apomorfin u injekcijama ili sublingvalni preparat
 - može poboljšati erektilnu disfunkciju
- papaverin ili alprostadil
 - kao intrakavernozne injekcije mogu se primjeniti u određenih pacijenata
- vaginalni lubrikanti, hormonalna terapija i psihoterapija za žene sa seksualnom disfunkcijom

Konstipacija

Najčešći je gastrointestinalni simptom. Bitno je znati da određena terapija (antikolinergici) mogu pogoršavati ovaj simptom.

Od fizikalnih mjera se preporučavaju slijedeće:

- povećati unos tekućine i hrane bogate vlaknima
- povećati fizičku aktivnost
- uzimati fermentirane mliječne proizvode i probiotike (kefir)

Od terapijskih opcija se mogu pokušati:

- makrogol
- psilium
- metilceluloza
- osmotski laksativi (laktuloza)
- kratkotrajna primjena laksativa
- lubiproston 24 µg dva puta dnevno
- linaklotid 290 ili 145 µg jedan put dnevno
- plekanatid
- prukaloprid i mosaprid

Problemi s gastrointestinalnim motilitetom (anoreksija, mučnina, povraćanje)

Kao posljedica usporenog rada probavnog trakta dolazi do razvoja anoreksije, mučnine, povraćanja, bolova i osjećaja rane sitosti. Isto tako, usporen rad probavnog trakta može uzrokovati kašnjenje ili izostanak terapijskog odgovora na levodopu.

Od terapijskih opcija mogu se probati slijedeće:

- domperidon
 - ubrzava gastrično pražnjenje i reducira GI simptome
- mosaprid i prukolaprid
 - poboljšava gastrično pražnjenje
- ondansetron
- betanehol
- piridostigmin
- nizatidin
- BoNT aplikacije u pilorični sfinkter
- STN-DBS

Metoklopramid, proklorperazin i cinarizin se ne preporučavaju zbog mogućih ekstrapiramidnih nuspojava.

5.2. Sijaloreja

Medikamentnom liječenju se pristupa u slučaju da nefarmakološke mjere (logopedski tretman) nije dostupan ili ne daje efekta.

U terapijskom pristupu mogu se probati:

- glikopirionium bromid
- botulinum toksin tip A i B
 - primjenjuje se u slučaju nepodnošenja, neefikasnosti ili nuspojave na glikopirionium bromid
- antikolinergici
 - mogu se primijeniti ukoliko nema rizika od kognitivnih nuspojava
- amitriptilin 25-100 mg jedan put dnevno uvečer

- glikopirolat 1 mg dva puta dnevno
- sublingualne atropinske kapi ili ipratropium sprej

5.3. Poremećaji spavanja

Poremećaj spavanja jedan je od najčešćih nemotoričkih simptoma PB sa pojavnošću u oko 90% bolesnika te značajno utječe na kvalitetu života. Poremećaji spavanja se mogu javiti u obliku nesanica, fragmentiranog spavanja, ranog buđenja, nokturija, noćnih motornih simptoma (noćna akinezija i hiperkinezija uslijed levodopom induciranih diskinezija), sindroma nemirnih nogu (RLS), poremećaja ponašanja u REM fazi spavanja (RBD), apnejama tijekom spavanja, povremenim pokretima ekstremiteta (PLM) i prekomjernom dnevnom pospanosti. Pažljiva i dobra anamneza i heteroanamneza bitne su u pravilnoj diferencijaciji poremećaja kako bi se smetnje adekvatno terapirale. Isto tako potrebno je evaluirati terapiju koju bolesnici troše. Većina antidepresiva, naročito SSRI i mirtazepin mogu pogoršati RLS, PLM i RBD.

Noćni motorni simptomi i akinezija

Noćna akinezija se manifestira nemogućnošću okretanja u krevetu ili ustajanja iz kreveta radi odlaska na toalet.

U terapiji noćnih motornih simptoma preporučene su slijedeće terapijske opcije:

- levodopa u obliku brzodjelujućih ili sporodjelujućih preparata
- mogu poboljšati akineziju, vrijeme spavanja i ranojutarnju onesposobljenost
 - rotigotin, pramipeksol i ropinirol produljenog djelovanja
 - popravljaju kvalitetu sna
- apomorfín u infuziji
 - reducira buđenje i umanjuje nokturiju i akineziju
- kabergolin
 - poboljšava ranojutarnju pokretljivost i kvalitetu sna, ali pogoršava fragmentaciju sna tijekom noći

Nesanice

U terapiji nesanica preporučene su slijedeće terapijske opcije:

- melatonin u dozi od 3-5 mg
- melatonin u dozi od 50 mg
- zolpidem

- zopiklon
- kvetiapin
- klozapin
 - u malim dozama popravlja noćnu akineziju i tremor
- duboka mozgovna stimulacija (DBS)
 - STN-DBS popravlja dužinu trajanja sna, reducira akineziju, fragmentirano spavanje i ranojutarnju distoniju

Prekomjerna dnevna pospanost

Bolesnicima koji imaju atake iznenadnog usnivanja preporuča se izbjegavati vožnju motornih vozila i izlaganje potencijalno opasnim situacijama u radnoj okolini (rad za strojevima, rad na visini, itd.).

Prije farmakološkog liječenja:

- potrebno je evaluirati terapiju koju bolesnik trenutno troši i isključiti lijekove koji mogu utjecati na prekomjernu dnevnu pospanost
- korigirati ev. motoričke simptome ili polakizuriju tijekom noći
- preporučiti privremeni prestanak upravljanja motornim vozilima
- smanjiti ili isključiti sedative iz terapije
- reducirati dopaminergičku terapiju, primarno dopaminske agoniste
- promijeniti vrstu dopaminergičkog agonista

U terapiji se može probati sa:

- modafinil
 - potrebna je reevaluacija stanja svakih 12 mjeseci
 - kontraindicirana je upotreba u trudnica ili osoba koje planiraju trudnoću
- metilfenidat

Poremećaj ponašanja u REM fazi spavanja

Poremećaj ponašanja u REM fazi spavanja je parasomnija karakterizirana snovima potaknutim ponašanjem tijekom faze REM atonije. Klinički se prezentira vokalizacijama i kompleksnim motoričkim radnjama tijekom atonije, a koje odgovaraju sadržaju sna.

U terapiji se može primijeniti:

- klonazepam
- melatonin

5.4. Psihijatrijski poremećaji

Depresija

Nije potrebno liječiti bolesnike s kroničnim fizičkim zdravstvenim problemima koji imaju subkliničku ili blagu depresiju zbog lošeg omjera mogućih nuspojava u odnosu na korist, osim u slučajevima:

- anamneze prethodne umjerene do teške depresije
- blage depresije koja komplicira liječenje i skrb kronične somatske bolesti
- subkliničke depresije koja traje duži period (više od 2 godine)
- subkliničke ili blage depresije koja traje i dalje nakon druge intervencije

U terapiji se preporuča primjena:

- dopaminski agonisti
 - pramipexol
 - pergolid
- triciklički antidepresivi
 - nortriptilin
 - dezipramin
- inhibitorni ponovne pohrane serotonina (SSRI)
 - citalopram
 - sertralin
 - paroksetin
 - fluvoksamin
 - prilikom izbora SSRI prednost se daje sertralinu i citalopramu radi manje sklonosti interakcijama sa drugim lijekovima
 - ne preporuča se istovremena primjena sa MAO-B inhibitorima (razagilin, selegilin) te u slučaju potrebe za uvođenjem antidepresiva prednost dati mirtazapinu, trazodonu, mianserinu ili reboxetinu
- novi antidepresivi
 - fluoksetin

Psihotični simptomi i halucinacije

Tijekom neuroloških kontrola potrebno je evaluirati postojanje halucinacija i deluzija. U slučaju njihove prisutnosti slijedeće su preporuke:

- potrebno je evaluirati postojanje medicinskih stanja (akutne bolesti) i lijekova kako bi se isključili drugi potencijalni mogući uzroci halucinacija
- reducirati dopaminergičku terapiju koja je mogući uzročnik halucinacija i deluzija do granica u kojima se ne narušava motoričko funkcioniranje
- nije potrebno liječiti halucinacije u slučaju njihove benignosti i dobre podnošljivosti od strane pacijenta i obitelji

U terapiji:

- kvetiapin
 - preporuča se u bolesnika koji nemaju kognitivno oštećenje
 - dovoljne su niže doze lijeka za kupiranje simptoma
- klozapin
 - u slučaju nemogućnosti primjene kvetiapina
 - potrebno je monitoriranje zbog mogućih nuspojava
 - dovoljne su niže doze lijeka za kupiranje simptoma
- inhibitori kolinesteraze
 - rivastigmin
 - donepezil
- izbjegavati upotrebu risperidona, olanzapina, fenotiazina i butirofenona radi mogućih ekstrapiramidnih nuspojava

Demencija

Dijagnoza demencije s Parkinsonovom bolesti postavlja se na osnovu deficita u bar 2 od 4 ključne kognitivne domene (pažnja, pamćenje, izvršne funkcije i vidno-prostorne funkcije) koje su dovoljno izražene da narušavaju normalno funkcioniranje.

U terapiji se preporuča primjena:

- inhibitora kolinesteraze
 - u bolesnika s blagom do umjerenom i teškom demencijom uz PB
 - rivastigmin (prvi izbor)

- donepezil
- galantamin
- antagonista NMDA receptora
 - u bolesnika s teškom demencijom uz PB u slučaju da inhibitori kolinesteraze nisu dobro podnošljivi ili su kontraindicirani

Apatija

Apatija se javlja u oko 40% bolesnika s Parkinsonovu bolest, neovisno o javljanju kognitivnih poremećaja i demencije. Smatra se da je u pozadini ovog poremećaja dopaminergička disfunkcija te je vrlo kompleksna za liječenje. Preporuča se u terapiji probati:

- piribedil
- rivastigmin

5.5. Disfagija

Ovaj nemotorički simptom u korelaciji je s težinom bolesti. Kao posljedica disfagije javljaju se tihe aspiracije, asfiksije, aspiracijske pneumonije, malnutricije i dehidracija.

U terapiji se može pokušati sa slijedećim postupcima:

- terapijska korekcija motoričkih simptoma uz napomenu da levodopa i apomorfin mogu popraviti funkciju rane faze gutanja, ali uz umanjanje učinkovitosti gutanja
- modifikacija hrane/tekućine u smislu utjecaja na konzistenciju može biti učinkovita u nekih pacijenata
- logopedski tretman i vježbe gutanja
- kratkotrajno uvođenje nazogastrične sonde i postavljanje perkutane gastrostome
- BoNT aplikacije u distalni ezofagus

5.6. Bol

Bolni sindrom čest je klinički simptom u bolesnika s Parkinsonovom bolesti koji je multifaktorijalno uzrokovan. Do sada nema niti jedne studije s dokazima klase I za liječenje bolnog sindroma. Od terapijskih opcija se preporučavaju:

- rotigotin naljepak
- oksikodon produženog djelovanja u kombinaciji sa naloksonom
- STN-DBS

KLJUČNE PORUKE

Nemotorički simptomi značajan su dio kliničke slike Parkinsonove bolesti i imaju negativan utjecaj na kvalitetu života bolesnika.

Neki od njih se javljaju već u prodromalnoj (nemotoričkoj) fazi bolesti, dok su drugi obilježje uznapredovale faze Parkinsonove bolesti te skupa s drugim kliničkim faktorima pridonose diferencijaciji uznapredovalog stadija bolesti.

Individualno treba liječiti autonomnu disfunkciju (ortostatsku hipotenziju, neurogenu supinacijsku hipertenziju, urinarnu disfunkciju, seksualnu disfunkciju, konstipaciju, problem s GI motilitetom), sijaloreju, poremećaje spavanja (noćne motorne simptome i akineziju, nesanicu, prekomjernu dnevnu pospanost, poremećaj ponašanja u REM fazi spavanja), psihijatrijske poremećaje (depresiju, psihotične simptome i halucinacije, apatiju), demenciju, disfagiju, bol.

6. Nefarmakološke metode

Nefarmakološka terapija čini važan dio sveukupne strategije pristupa liječenja oboljelih od Parkinsonove bolesti, te uključuje heterogene opcije poput fizioterapije, radne terapije, terapije govora i kognitivnog treninga. Iako mnoga pitanja postoje u samom pristupu, jasno je danas kroz praksu da su ove metode ključan dio sveobuhvatne terapijske strategije.

6.1. Fizikalna terapija

Fizikalna terapija mora biti dostupna osobama s PB tijekom cijelog procesa liječenja bolesti, a posebno u fazi veće onesposobljenosti $H&Y \geq 3$ (redovna individualna u educiranim centrima ili kod kuće s iskusnim i educiranim fizioterapeutom te stacionarna fizikalna terapija).

Posebnu pozornost treba posvetiti:

- Re-edukaciji hoda, uz poboljšanje ravnoteže i fleksibilnosti
- Ojačanje aerobnog kapaciteta
- Poboljšanju inicijacije pokreta
- Poboljšanje funkcionalne neovisnosti, uključujući pokretljivost i aktivnosti svakodnevnog života
- Davanje savjeta o sigurnosti u kući.

Preporuke:

- Treba razmotriti upućivanje osoba koje su u ranim stadijima PB kod fizioterapeuta s iskustvom u bolestima pokreta na procjenu, edukaciju i savjete, uključujući informacije o preporučljivoj tjelesnoj aktivnosti. Može se odabrati bilo koja fizička aktivnost kao boks, ples, plivanje, trčanje, hodanje, fizikalna terapija, joga, tai chi, biciklizam, planinarenje, tenis i sl., uvažavajući sposobnosti svakog pojedinca te savjet fizijatara i fizioterapeuta.
- Fizioterapiju specifičnu za PB treba ponuditi osobama koje imaju poremećaje ravnoteže, motorike ili padove, uz posljedične probleme sa svakodnevnim funkcioniranjem.

- Trebalo bi pacijentima sa značajnom onesposobljenošću ($H\&Y \geq 3$) osigurati redovnu individualnu fizikalnu terapiju, kao i stacionarnu fizikalnu terapiju kod iskusnih fizioterapeuta za PB i problematiku padova.
- Korištenje programa vježbi za jačanje/istezanje/funkcioniranje, pod nadzorom aerobne vježbe, trčanje na traci niskog intenziteta i progresivna izdržljivost vježbe su koje se preporučuju u bolesnika s PB.
- Alexanderova tehnika može koristiti osobama s PB pomažući im da naprave prilagodbe načina života koje utječu i na fizičku prirodu stanja, kao i na stavove osobe koja ima PD.

6.2. Radna terapija

Osobama s PB mora biti dostupna radna terapija. Posebnu pažnju treba posvetiti sljedećem:

- Održavanje poslova i obiteljskih uloga, instrumentalnog i naprednog svakodnevnog života, kućanstva, i aktivnosti u slobodno vrijeme
- Poboljšanje i održavanje kretanja i pokretljivosti
- Poboljšanje aktivnosti osobne njege kao što su jedenje, piće, pranje i odijevanje
- Aspekti okoline za poboljšanje sigurnosti i motoričkih funkcija.
- Kognitivna evaluacija i odgovarajuća intervencija.

U bolesnika s blago pogođenim PB preporučuje se redovna radna terapija, s ciljem poboljšanja funkcionalne sposobnosti za aktivnosti svakodnevnog života ovih osoba.

Preporuke:

- Trebalo bi razmotriti upućivanje ljudi koji su u ranim stadijima PB na kod radnog terapeuta s iskustvom u PB za procjenu, edukaciju i savjetovanje.
- Radna terapija specifična za PB trebala bi se ponuditi osobama koje imaju poteškoća s aktivnostima svakodnevnog života.
- Bilo bi poželjno uključiti tehnike fizikalne terapije kao dio interdisciplinarnog pristupa PB, s posebnim naglaskom na funkcionalni rehabilitaciju bolesnika (radna terapija s fizikalnom rehabilitacijom).
- Postoje i druge komplementarne tehnike za pacijente s PB koje mogu biti ocjenjene na temelju karakteristika pacijenata i njihove okoline, kao što su tai-chi, trening uz video igre koje uključuju tjelesne vježbe i ples.

6.3. Logopedaska terapija

Logoped treba biti dostupan osobama s PB-om. Posebnu pažnja treba dati:

Govor

- Poboljšanju glasnoće i raspona tonova, uključujući logopedske programe kao što je LSVT (govorna terapija koja koristi tehniku tretmana glasa Lee Silverman) te strategije poučavanja za optimizaciju razumljivosti jezika.
- Potrebni su učinkoviti instrumenti održavanja komunikacije tijekom svih faza bolesti, uključujući korištenje pomoćnih tehnologija.

Gutanje

Za liječenje poremećaja gutanja preporučuje se multidisciplinarni pristup kod osoba oboljelih od PB. Posebno se preporučuje formirati koordinirane radne timove koji uključuju zdravstvene djelatnike specijalizirane za endokrinologiju i nutricionizam, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, bolničku farmaciju, kao i logopeda, specijalizirane medicinske sestre i radne terapeute, kako bi se postigla sinergija između zadataka rehabilitacije, obrazovanja i prehrane.

Preporuke za logopedsku terapiju:

- Preporuča se upućivanje pacijenata u ranoj fazi bolesti logopedu zbog procjene, edukacije i savjetovanja pacijenata.
- Preporuča se ponuditi logopedsku terapiju pacijentima koji imaju problema s komunikacijom, gutanjem ili salivacijom.
- Preporuča se razmotriti učenje alternativnih metoda komunikacije i korištenje novih tehnologija kod naprednih oblika bolesti.
- Preporuča se korištenje strategija koje minimiziraju rizik aspiracije, poput vježbi snage ekspiracijske muskulature.
- Preporučuje se evaluacija korištenja LSVT tehnike za rješavanje poteškoća s gutanjem u osoba s PB.
- Preporuča se upotreba video-potpomognute terapije gutanja (VAST) za poboljšanje gutanja kod osoba s PB.
- Upotreba tehnike uvlačenja brade zajedno s rijetkim tekućinama za smanjenje učestalosti upale pluća kao rezultat aspiracije ne treba smatrati prvom linijom u bolesnika s PB i poremećajima gutanja.

Neuropsihologija

- Preporuka je provoditi neuropsihološke evaluacije pacijenata s PB kako bi se dokumentiralo osnovno kognitivno stanje i pratila njegova evolucija kroz tijek bolesti.
- Preporuča se kognitivni trening kod pacijenata, uz generalne preporuke za pacijente s kognitivnim deficitom (promjena životnih navika, učenje novih vještina).

6.4. Prehrana

Prehrana čini važan dio terapijske strategije pacijenata koji boluju od PB. Poznato je kako prehrana može utjecati na neuroprotekciju ili neurodegeneraciju, kao i da može utjecati na stanje pacijenata, koji su osjetljivi na propadanje mišića ili smanjenje metabolizma zbog naravi bolesti.

Suplementacija vitaminom D (u sklopu prehrane, kroz obogaćene namirnice, lijekovi) pomaže u sprječavanju prijeloma kod pacijenata s PB-om, pogotovo ako ne unose dovoljnu količinu, imaju manjak izloženosti sunčevoj svjetlosti ili imaju veću potrebu za vitaminom D.

Preporuke:

- Preporuča se razmotriti upućivanje pacijenata nutricionisti zbog pregleda i savjetovanja.
- Ako je potreban dodatak vitamina D kod osoba s PB-om, preporuča se pridružena suplementacija kalcija, pod uvjetom da pacijent vježba ili ako dnevne potrebe za kalcijem nisu pokriveno prehranom.
- Dodaci prehrani ne smiju se koristiti kao zamjena za uravnoteženu prehranu i dovoljnu izloženost sunčevoj svjetlosti kod pacijenata s PB.
- Osobama koje boluju od PB i imaju prekomjernu tjelesnu težinu preporuča se umjereno vježbati, zdravo se hraniti te razviti zdravi stil života.
- Preporuča se obavijestiti pacijente da zadrže unos proteina unutar preporučenih dnevnih potreba ($\approx 0,8$ g/kg/dan) na početku liječenja levodopom.
- Kod pacijenata s izraženim fluktuacijama se preporuča redistribucijska dijeta u kojoj se većina dnevnih proteina konzumira u zadnjem većem obroku dana.
- Svakako treba spomenuti i ostale dostupne nefarmakološke terapije multidisciplinarnih timova poput: muzikoterapije, pjevanja, art-kreativne terapije, itd.

KLJUČNE PORUKE

Nefarmakološka terapija čini važan dio sveukupne strategije pristupa liječenja bolesnika od Parkinsonove bolesti, te uključuje heterogene opcije poput fizioterapije, radne terapije, terapije govora, psihološko praćenje i kognitivni trening te prehranu.

Treba razmotriti upućivanje osoba koje su u ranim stadijima Parkinsonove bolesti kod fizioterapeuta s iskustvom u bolestima pokreta na procjenu, edukaciju i savjete, uključujući informacije o preporučljivoj tjelesnoj aktivnosti.

Pacijentima sa značajnom onesposobljenošću ($H&Y \geq 3$) bi trebalo osigurati redovnu individualnu fizikalnu terapiju, kao i stacionarnu fizikalnu terapiju u iskusnim centrima i fizioterapeute za PB i problematiku padova.

Pacijentu s Parkinsonovom bolesti treba biti osigurana radna terapija, logopedska terapija, nutricionistički savjeti i neuropsihološko praćenje.

7. Invazivne metode liječenja Parkinsonove bolesti

Uznapredovalu PB karakteriziraju značajne motoričke fluktuacije, uz prisutnost diskinezija najmanje sat vremena tijekom dana, značajne „OFF“ periode tijekom najmanje dva sata dnevno, te smanjeni učinak levodope, uz uzimanje 5 doza lijeka ili više.

Bolesnici s uznapredovalom Parkinsonovom bolesti se trebaju upućivati u centre za bolesti pokreta gdje postoje multidisciplinarni timovi a posebno kada:

- medikamentozna terapija više ne daje zadovoljavajuće rezultate kontrole simptoma
- imaju značajne nuspojave na lijekove
- smanjena kvaliteta života i izražena onesposobljenost
- značajne motorne fluktuacije i onesposobljavajući simptomi u OFF fazi (najmanje dva sata dnevno)
- onesposobljavajuće diskinezije (najmanje sat vremena tijekom dana)
- teški onesposobljavajući tremor unatoč optimalnoj terapiji
- minimalno 5 doza levodope na dan

Razmišljanje o invazivnim metodama se ne smije odgađati ako standardni lijekovi propisani u optimalnim dozama nisu učinkoviti u kontroli motoričkih i nemotoričkih simptoma.

Ključ uspjeha bilo koje invazivne metode je odgovarajući odabir pacijenta (prvenstveno točna dijagnoza Parkinsonove bolesti, vrsta i učinkovitost individualne kontrole motoričkih i nemotoričkih simptoma, kvaliteta života i svakodnevna aktivnost uz medikamentoznu terapiju), uključujući pacijentove preferencije kad god je moguće, educiranost i iskustvo centra za invazivne metode, te dobra potpora obitelji i/ili njegovatelja. Također, multidisciplinarni tim bi trebao biti uključen u odabir bolesnika i liječenja te njegovo sudjelovanje također je imperativ u nastavku liječenja.

Invazivne terapije su rezervirane za određene skupine pacijenata i kliničke situacije uglavnom u uznapredovalom stadiju Parkinsonove bolesti (PB).

Bolesnika i članove obitelji se treba educirati i obavijestiti o svim invazivnim metodama.

		Napredna PB s fluktuacijama	Rana PB s ranim fluktuacijama	Rana PB bez fluktuacija	PB s tremorom otpornim na liječenje	PB s predominantno unilateralnim simptomima
Metode bez lezija	DBS subtalamičke jezgre	■	■	■	■	
	DBS globus pallidus internusa	■			■	
	L-dopa/Carbidopa intestinalna pumpa	■				
	Apomorfinska pumpa	■				
Metode s lezijama	Radiofrekventna palidotomija	■				
	Radiofrekventna talamotomija	■			■	
	Radiofrekventna lezija subtalamičke jezgre	■				
	Radiokirurgija (Vim, Gpi, STN)	■				
	MRg-fokusirani ultrazvuk				■	■

sa incizijom ■ ponuditi odgovarajućim pacijentima ■ razmotriti odgovarajućim pacijentima uz značajna ograničenja ■
 bez incizije ■ razmotriti za odgovarajuće pacijente ■ neprimjenjivo ili bez dostupnih istraživanja □
 parenteralno ■ ne ponuditi ■ ne preporuča se ■ ili uz ograničenja //

DBS, duboka mozgovna stimulacija; Gpi, globus pallidus internus; dopa, levodopa; PB Parkinsonova bolest; STN, subtalamička jezgra; Vim, ventralna intermedijalna talamička jezgra; MRg, vođeno magnetskom rezonancijom

Slika 1. MDS/EAN (Europska akademija za neurologiju/Društvo za poremećaje kretanja - Europska sekcija) Smjernice o liječenju Parkinsonove bolesti: I. Invazivne terapije preporuke za invazivne terapije ispitane u različitim skupinama pacijenata s randomiziranim kontroliranim studijama (za detalje preporuka, vidi tekst). DBS, duboka moždana stimulacija; Gpi, pallidum internum; l-dopa, levodopa; MRg, magnetnom rezonancijom vođeni fokusirani ultrazvuk; PB, Parkinsonova bolest; STN, subtalamička jezgra; Vim, ventralis intermedius. Prilagođeno uz dopuštenje autora.

STN-DBS (Dubinska mozgovna stimulacija subtalamičke jezgre) je najbolje proučena metoda za uznapredovalu PB s fluktuacijama koje nisu zadovoljavajuće kontrolirane oralnim lijekovima; značajno poboljšava motoričke simptome i kvalitetu života, i **liječenje se treba** ponuditi svim bolesnicima koji ispunjavaju uvjete (uz iznad navedeno, simptomi koji odgovaraju na pojedinačne doze levodope (levodopa test >33%), dobro razumijevanje o mogućim koristima i rizicima operativnog zahvata, sposobnost davanja pristanka, bez teške depresije, bez dugotrajnih i jakih halucinacija, bez paranoidnosti, dobro opće zdravstveno stanje, bez demencije, uz dobru emotivnu potporu obitelji, skrbnika ili prijatelja te >5 godina trajanje PB bez fluktuacija). GPi-DBS (Dubinska mozgovna stimulacija globus pallidus internusa) također se može ponuditi čak i kod narušenih kognitivnih funkcija. Za ranu PB s ranim fluktuacijama, STN-DBS vjerojatno će poboljšati motoričke simptome i kvalitetu života i može se ponuditi. DBS se ne bi trebao ponuditi pacijentima u ranoj fazi bolesti bez fluktuacija.

LCIG (levodopa-karbidopa intestinalni gel), subkutani oblik foslevodopa/foscarbidopa (LDP/CDP), LECIG (levodopa/karbidopa/entakapone intestinalni gel) i apomorfinska pumpa **mogu se razmotriti** za uznapredovalu PB s fluktuacijama, koje nisu dovoljno kontrolirane medikamentoznim liječenjem, u slučaju odgovarajućih pacijenata. Prvenstveno su to pacijenti koji su u sigurnoj uznapredovaloj fazi bolesti, a imaju određene kontraindikacije za DBS, poput demencije ili psihijatrijskih poremećaja. Valja napomenuti da je i kod ovog vida liječenja potrebna dobra potpora obitelji ili skrbnika. Prema trenutnim rezultatima u limitiranim studijama se može razmotriti i jednostrani magnetskom rezonancijom vođeni fokusirani ultrazvuk (MRgFUS) STN-a kod bolesnika s PB koji imaju izraženu jednostranu PB samo unutar kliničkih studija ili registara zbog ograničenih podataka o ovom novom tretmanu, kojeg za sada nema u RH.

Radiokirurgija s gama zračenjem se ne preporučuje. Unilateralna radiofrekventna termokoagulacija paliduma za uznapredovalu PD s fluktuacijama otpornim za liječenje i jednostrana radiofrekventna termokoagulacija na talamus za rezistentni tremor može se preporučiti ako druge opcije nisu dostupne ili moguće. Nadalje, unilateralni MRgFUS talamusa za tremor u sklopu PB, koji je otporan na lijekove, može se preporučiti samo unutar registara i kliničkih studija, a jednostrani MRgFUS paliduma se ne preporučuje.

KLJUČNE PORUKE

Ne odgađajte upućivanje ili kontakt sa specijaliziranim timom za bolesti pokreta ako je bolest uznapredovala.

Odabir pacijenata za invazivne metode liječenja je kompleksan te se čini pomoću multidisciplinarnih timova u iskusnim centrima za bolesti pokreta.

Preporuča se STN-DBS za pacijente u naprednoj fazi bolesti ako se fluktuacije ili tremor ne mogu zadovoljavajuće kontrolirati lijekovima.

Preporuča se razmotriti STN-DBS za pacijente u ranoj fazi bolesti uz rane fluktuacije.

Ne preporuča se nuditi DBS pacijentima u ranoj fazi bolesti bez fluktuacija.

Preporuča se razmotriti LCIG/LECIG/ LDP/CDP /Apomorfinske pumpe za pacijente u naprednoj fazi bolesti ako se fluktuacije ne mogu zadovoljavajuće kontrolirati lijekovima.

Preporuča se razmotriti unilateralnu palidotomiju s radiofrekventnom termokoagulacijom za pacijente u naprednoj fazi koji imaju izražene fluktuacije, a nisu kandidati za terapiju DBS-om ili pumpama

Preporuča se razmotriti korištenje unilateralnog MRgFUS STN-a u pacijenata s jasnom unilateralnom bolešću, ali isključivo unutar kliničkih ispitivanja ili registara zbog manjka podataka.

8. Multidisciplinarni tim

Kroz cijelo trajanje bolesti, a poglavito u uznapređevaloj fazi PB-a (kada dolazi u obzir primjena i neoralnih terapijskih procedura), važno je uz farmakoterapiju sustavno primjenjivati i nefarmakološke metode liječenja (fizikalna i radna terapija, psihološka potpora, rehabilitacija govora i gutanja).

Stoga se preporučuje, kad je god to moguće, ustrojiti skrb za bolesnike s PB-om u formi multidisciplinarnih timova; u našim uvjetima najprije na razini većih gradova (klinički bolnički centri, kliničke bolnice i veće opće bolnice).

Multidisciplinarni tim za brigu o bolesnicima s PB-om čine subspecijalisti za poremećaje pokreta, opći neurolozi, medicinske sestre, fizijatri, fizioterapeuti, logopedi, psiholozi, socijalni radnici, radni terapeuti, dijetetičari.

Ključnu ulogu u organiziranju ovakve integrirane skrbi o bolesnicima s PB-om imaju specijalizirane PB sestre pa treba poticati njihovu trajnu izobrazbu i pozicioniranje u unutarnjem ustroju zdravstvenog sustava.

KLJUČNE PORUKE

Preporučuje se ustrojiti skrb za bolesnike sa PB-om u formi multidisciplinarnih timova. Multidisciplinarni tim za PB čine subspecijalisti za poremećaje pokreta, opći neurolozi, medicinske sestre specijalizirane za PB, fizijatri, fizioterapeuti, logopedi, psiholozi, socijalni radnici, radni terapeuti, dijetetičari.

9. Palijativna skrb

U jednog broja bolesnika PB će progredirati i do teške onesposobljenosti za samostalno obavljanje aktivnosti svakodnevnog života - palijativne faze u kojoj više nije moguća učinkovita simptomatska terapija.

Tada se terapijski napori usmjeravaju prema održavanju kvalitete života te ublažavanju bolova i drugih simptoma koji mogu uzrokovati fizičku i/ili duševnu patnju.

Osiguranje dostojanstva života bolesnika do samog kraja, ali i kvaliteta života obitelji/skrbnika je od najvišeg značaja.

Prema važećem Nacionalnom programu razvoja palijativne skrbi iz 2017. godine, kojeg je donijela Vlada RH, specifični standardi i procedure palijativne skrbi su integrirani u postojeće sastavnice zdravstvenog (PZZ i bolnice) i sustava socijalne skrbi, uz uključivanje i drugih dijelova društva (volonteri različitih profila stručnosti, udruge građana, civilno društvo, vjerske zajednice, privatni sektor).

Treba dosljedno poticati implementaciju Nacionalnog programa i razvoj službi palijativne skrbi na razinama jedinica lokalne samouprave. U tom smislu posebno je važna uloga županijskih koordinatora za palijativnu skrb te trajna edukacija svih članova palijativnih timova.

Palijativna skrb se provodi u odgovarajućim institucijama i u kućnim uvjetima.

Obzirom na očekivani porast incidencije neurodegenerativnih bolesti u budućnosti potrebno je planirati povećanje posteljnih kapaciteta za palijativnu skrb u RH.

Mogućnost napredovanja PB-a do palijativne faze treba na vrijeme razmotriti s bolesnicima i članovima obitelji/skrbnicima kako bi se ostavilo dovoljno vremena za njeno planiranje, odlučivanje o životnim prioritetima i poduzimanje određenih medicinsko-pravnih postupaka.

KLJUČNE PORUKE

U jednog broja bolesnika s PB-om bolest napreduje do palijativne faze, kada više nije moguća učinkovita simptomatska terapija.

U palijativnoj fazi PB-a se fokus usmjerava na održavanje kvalitete života, ublažavanje bolova i svih oblika patnje te osiguravanje dostojanstva života bolesnika.

Palijativna skrb je integrirana u postojeće sastavnice zdravstvenog i sustava socijalne skrbi, a provodi se u odgovarajućim institucijama i kućnim uvjetima.

Literatura

1. Barone P, Erro R, Picillo M. Quality of Life and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol* 2017;133:499-516.
2. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, Brooks D, Burn DJ, Colosimo C, Fanciulli A, Ferreira J, Gasser T, Grandas F, Kanovsky P, Kostic V, Kulisevsky J, Oertel W, Poewe W, Reese JP, Relja M, Ruzicka E, Schrag A, Seppi K, Taba P, Vidailhet M. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013;20:16-34.
3. Calne DB, Snow BJ, Lee C. Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1992;32(Suppl):S125-S127.
4. Deuschl G, Antonini A, Costa J, Śmiłowska K, Berg D, Corvol JC, Fabbrini G, Ferreira J, Foltynie T, Mir P, Schrag A, Seppi K, Taba P, Ruzicka E, Selikhova M, Henschke N, Villanueva G, Moro E. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies. *Mov Disord* 2022;37:1360-74.
5. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Available at: <https://www.parkinsons.org.uk/>
6. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1689-707.
7. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, Dietrichs E, Fabbrini G, Friedman A, Kanovsky P, Kostic V, Nieuwboer A, Odin P, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Schüpbach M, Tolosa E, Trenkwalder C, Schapira A, Berardelli A, Oertel WH. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013;20:5-15.
8. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, Coelho M, Sampaio C; Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018;33:1248-66.

9. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56:33-9.
10. Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, Suchowersky O, Rajput A, Lafontaine AL, Mestre T, Appel-Cresswell S, Kalia SK, Schoffer K, Zurowski M, Postuma RB, Udow S, Fox S, Barbeau P, Hutton B. Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ* 2019;191:E989-E1004.
11. Hartmann CJ, Fliegen S, Groiss SJ, Wojtecki L, Schnitzler A. An update on best practice of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1756286419838096.
12. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:368-76.
13. Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1988;11:512-9.
14. Lee TK, Yankee EL. A review on Parkinson's disease treatment. *Neuroimmunol Neuroinflammation* 2021;8:222-44.
15. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, Quinn N, Sethi KD, Shults C, Wenning KG; Movement Disorders Society Scientific Issues Committee. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2003;18:467-86.
16. Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler H, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1591-601.
17. Luquin MR, Kulisevsky J, Martinez-Martin P, Mir P, Tolosa ES. Consensus on the Definition of Advanced Parkinson's Disease: A Neurologists-Based Delphi Study (CEPA Study). *Parkinsons Dis* 2017;2017:4047392.
18. Mcdermott C. Developing the evidence base for the management of drooling. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(3):270. doi: 10.1111/dmcn.14373. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31583676.
19. National Institute for Health and Care Excellence. Parkinson's disease in adults. NG71. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71>
20. Okun MS. Management of Parkinson Disease in 2017: Personalized Approaches for Patient-Specific Needs. *JAMA* 2017;318:791-2.

21. Palma JA, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mov Disord* 2018;33:372-90.
22. Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2017.
23. Pirtošek Z, Bajenaru O, Kovács N, Milanov I, Relja M, Skorvanek M. Update on the Management of Parkinson's Disease for General Neurologists. *Parkinsons Dis* 2020;9131474.
24. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1591-601.
25. Pringsheim T, Day GS, Smith DB, Rae-Grant A, Licking N, Armstrong MJ, de Bie RMA, Roze E, Miyasaki JM, Hauser RA, Espay AJ, Martello JP, Gurwell JA, Billingham L, Sullivan K, Fitts MS, Cothros N, Hall DA, Rafferty M, Hagerbrant L, Hastings T, O'Brien MD, Silsbee H, Gronseth G, Lang AE; Guideline Subcommittee of the AAN. Dopaminergic Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease Practice Guideline Summary: A Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2021;97:942-57.
26. Schrag A, Sauerbier A, Chaudhuri KR. New clinical trials for nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1490-504.
27. Seidl SE, Santiago JA, Bilyk H, Potashkin JA. The emerging role of nutrition in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2014;6:36.
28. Seppi K, Chaudhuri KR, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Lloret SP, Weintraub D, Sampaio C; the collaborators of the Parkinson's Disease Update on Non-Motor Symptoms Study Group on behalf of the Movement Disorders Society Evidence-Based Medicine Committee. Update on Treatments for Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease-An Evidence-Based Medicine Review. *Mov Disord* 2011;34:180-98.
29. Shaw BH, Garland EM, Black BK, Paranjape SY, Shibao CA, Okamoto LE, Gamboa A, Diedrich A, Plummer WD, Dupont WD, Biaggioni I, Robertson D, Raj SR. Optimal Diagnostic Thresholds for Diagnosis of Orthostatic Hypotension with a "Sit-to-Stand Test". *J Hypertens* 2017;35:1019-25.
30. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Iwanami M, Hirata K. Sleep disturbances associated with Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011;2011:219056.

31. Tinting P, Huang M, Kong X, Wang M, Chen X, Feng X, Wei C, Weng X, Xu F, Lee Silverman Voice Treatment to Improve Speech in Parkinson's Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Parkinsons Dis* 2021;2021:3366870.
32. Titova N, Qamar MA, Chaudhuri KR. The Nonmotor Features of Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol* 2017;132:33-54.
33. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:75-86.
34. Trenkwalder C. Meet-The-Expert (ME) ME1. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2021;132:e65.
35. Vlada Republike Hrvatske, Ministarstvo zdravstva. Nacionalni program razvoja palijativne skrbi u Republici Hrvatskoj 2017.-2020. Dostupno na: [Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske - Nacionalni program razvoja palijativne skrbi u Republici Hrvatskoj 2017-2020 \(gov.hr\)](https://www.mz.gov.hr/Portals/0/Program%20nacionalni%20program%20razvoja%20palijativne%20skrbi%20u%20Republici%20Hrvatskoj%202017-2020.pdf)
36. Witt K, Kalbe E, Erasmi R, Ebersbach G. Nichtmedikamentöse Therapieverfahren beim Morbus Parkinson [Nonpharmacological treatment procedures for Parkinson's disease]. *Nervenarzt* 2017;88(4):383-90.
37. Wong SL, Gilmour H, Ramage-Morin PL. Parkinson's disease: prevalence, diagnosis and impact. *Health Rep* 2014;25:10-4.