



# **Parkinsona slimības un Parkinsona-plus sindromu klīniskās vadlīnijas**

**Latvijas Neurodeģeneratīvo slimību asociācija**

**RĪGA**

**2018**

## **Vadlīniju izstrādātājs**

Latvijas Neurodeģeneratīvo slimību asociācija.

## **Darba grupa**

Olga Minibajeva, Latvijas Neurodeģeneratīvo slimību asociācijas valdes priekšsēdētāja, ārste neiroloģe.

Guntis Karelis, Latvijas Neurodeģeneratīvo slimību asociācijas valdes loceklis, Latvijas Neirologu biedrības valdes loceklis, ārsts neirologs, medicīnas doktors, asoc. profesors.

Anželika Gudreniece, Latvijas Neurodeģeneratīvo slimību asociācijas valdes locekle, ārste neiroloģe.

Evija Gūtmane, Latvijas Neurodeģeneratīvo slimību asociācijas biedre, ārste, Rīgas Stradiņa universitātes rezidente neiroloģijas specialitātē.

Inga Žīgure, Latvijas Neurodeģeneratīvo slimību asociācijas biedre, ārste, Rīgas Stradiņa universitātes rezidente neiroloģijas specialitātē.

Sergejs Korogodovs, Latvijas Neurodeģeneratīvo slimību asociācijas biedrs, ārsts, Rīgas Stradiņa universitātes rezidents neiroloģijas specialitātē.

Vadlīniju projekta izvērtēšanā un rehabilitācijas sadaļas precizēšanā piedalījās Aivars Vētra, Latvijas rehabilitācijas ārstu biedrības valdes loceklis, Latvijas rehabilitācijas profesionālo organizāciju apvienību valdes priekšsēdētājs, fizikālās un rehabilitācijas medicīnas ārsts, medicīnas doktors, profesors,

Guna Bērziņa, Latvijas rehabilitācijas ārstu biedrības valdes locekle, fizikālās un rehabilitācijas medicīnas ārste, medicīnas doktore,

Illa Mihejeva, Latvijas rehabilitācijas ārstu biedrības valdes priekšsēdētāja, fizikālās un rehabilitācijas medicīnas ārste,

Ulla Bambīte, ārste, Rīgas Stradiņa universitātes rezidente fizikālās un rehabilitācijas ārsta specialitātē.

## **Vadlīniju mērķis**

Vadlīniju mērķis ir uzlabot pieaugušo pacientu ar Parkinsona slimību un Parkinsona-plus sindromu ārstēšanu un tās efektivitāti atbilstoši mūsdienu medicīnas iespējām, lai nodrošinātu pilnvērtīgu/labu dzīves kvalitāti, attālinot funkcionālas nespējas/invaliditātes rašanos un samazinot mirstību slimību komplikāciju dēļ.

## **Vadlīniju uzdevumi**

- Sniegt informāciju un ieteikumus Parkinsona slimības un Parkinsona-plus sindromu diagnostikā, pacientu novērošanas taktikā un rehabilitācijā.
- Sniegt ieteikumus Parkinsona slimības un Parkinsona-plus sindromu ārstēšanā.
- Sniegt informāciju par preparātiem un to lietošanas indikācijām Parkinsona slimības ārstēšanā agrīnajā un vēlīnajā slimības stadijā, nemotoro simptomu ārstēšanā, kā arī Parkinsona-plus sindromu ārstēšanā.

## **Paredzamie vadlīniju lietotāji**

Neirologi, internisti, ģimenes (vispārējās prakses) ārsti, fizikālās un rehabilitācijas medicīnas ārsti, atbilstošo specialitāšu rezidenti un medicīnas studenti apmācības nolūkā.

## **Ieguvumi, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus**

- Medicīniskie: pieaugušo vecuma Parkinsona slimības un Parkinsona-plus sindromu pacientu ārstēšanas un novērošanas kvalitātes uzlabošana; neurodeģeneratīvo slimību izmeklēšanas plāna pielietošana; vadlīniju lietotāju izglītības līmeņa paaugstināšana.
- Sociālie: labāki Parkinsona slimības un Parkinsona-plus sindromu pacientu ārstēšanas rezultāti un, līdz ar to, pilnvērtīgāka pacienta dzīves kvalitāte, saņemot atbilstošu ārstēšanu un attālinot funkcionālas nespējas/invaliditātes rašanos.

- Finansiālie: medicīniski pamatota ārstēšanai paredzēto finansiālo resursu izmantošana; zemākas izmaksas, kas saistītas ar darbības zaudējušu un kopjamu pacientu aprūpi.

## **Blakusefekti un riski, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus**

- Parkinsona slimības un Parkinsona-plus sindromu hipodiagnostika vai hiperdiagnostika.
- Vadlīnijās minēto preparātu biežākie blakusefekti norādīti vadlīniju 4. pielikumā „Parkinsona slimības un Parkinsona-plus sindromu ārstēšanā biežāk izmantojamo preparātu blakusefekti”.
- Dziļās smadzeņu stimulācijas komplikācijas norādītas vadlīniju 1.1.9.2. nodaļā „Parkinsona slimības ārstēšana vēlīnajā stadijā”.

## **Vadlīniju piemērošanas mērķa grupa**

Vadlīniju piemērošanas mērķa grupa saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas pieņemto Starptautiskās statistiskās slimību un veselības problēmu klasifikācijas 10. redakciju (SSK 10 klasifikators):

- Parkinsona slimība (G20);
- Progresējoša supranukleāra oftalmoplēģija (G23.1);
- Multipla sistēmiska atrofija, parkinsonisma tips (MSA-P) (G23.2);
- Multipla sistēmiska atrofija, cerebellārais tips (MSA-C) (G23.3).

## **Pierādījumu informācijas avoti un kritēriji to izvēlei**

### **Avoti**

- I. Eiropas Neirologu Biedrību Federācijas/Starptautiskās Parkinsona slimības un Kustību Traucējumu Biedrības Eiropas Sekcijas 2013. gadā publicētās rekomendācijas Parkinsona slimības diagnostikā:  
EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson’s disease, A.Berardelli, G.K.Wenning, A.Antonini, D.Berg et al., European Journal of Neurology 2013; 20:16-34 [22].

- II. Eiropas Neirologu Biedrību Federācijas 2009. gadā publicētās vadlīnijas neiroģenētisko slimību ģenētiskā testēšanā:  
EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. H.F.Harbo, J.Finsterer, J.Baets et al. European Journal of Neurology 2009, 16: 777-785 [83].
- III. Eiropas Neirologu Biedrību Federācijas/Starptautiskās Parkinsona slimības un Kustību Traucējumu Biedrības Eiropas Sekcijas 2013. gadā publicētais rekomendāciju kopsavilkums Parkinsona slimības ārstēšanā:  
Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. J.J.Ferreira, R.Katzenschlager, B.R.Bloem et al. European Journal of Neurology 2013, 20: 5-15 [84].
- IV. Vācu Neirologu Biedrības 2016. gadā publicētās S3 Vadlīnijas Idiopātisks Parkinsona-sindroms. Vadlīnijas diagnostikai un terapijai neiroģijā.  
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. G. Deuschl, W. Oertel, H. Reichmann und andere. 2016, [www.dgn.org](http://www.dgn.org) [23].

## **Kritēriji**



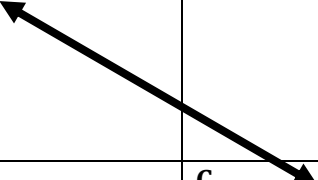

Vadlīniju izstrādē izmantotas Eiropas Neirologu Biedrību Federācijas (EFNS) un Vācu Neirologu Biedrības vadlīnijas, elektroniskās medicīniskās datu bāzes UpToDate, PubMed, Cochrane Library, ScienceDirect, SpringerLink. Tika atlasīti pēdējos gados publicēti raksti, kuros ietverta būtiska informācija par vadlīnijās apskatītajiem jautājumiem.

## **Vadlīniju ieteikumu pierādījuma līmenis**

Atbilstoši 2010. gada 25. maija MK noteikumiem Nr.469 „Kārtība, kādā izstrādā, izvērtē, reģistrē un ievieš klīniskās vadlīnijas” (turpmāk – Noteikumi Nr.469), ieteikumi ārstniecības personai pamatojami ar konkrētu ieteikumu pierādījumu līmeņu iedalījumu A, B, C un D līmeņos. Tā kā pierādījumu informācijas avotos

norādītie rekomendāciju (ieteikumu) pierādījumu līmeņi definēti atšķirīgi, pierādījumu līmeņu orientējošā savstarpējā atbilstība norādīta 1., 2. un 3. tabulās.

1. tabula **Vadlīniju pierādījumu līmeņi pēc EFNS/MDS-ES** (Eiropas Neurologu Biedrību Federācijas/Starptautiskās Parkinsona slimības un Kustību Traucējumu Biedrības Eiropas Sekcijas) **un Noteikumiem Nr.469, un to orientējošā savstarpējā atbilstība**

<b>Līmenis</b>	<b>EFNS/MDS-ES vadlīnijās definētie pierādījumu līmeņi</b>	<b>Savstarpējā atbilstība</b>	<b>Līmenis</b>	<b>Noteikumos Nr. 469 definētie pierādījumu līmeņi</b>
<b>A</b>	Noteikta kā derīga/jūtīga vai nederīga / nejūtīga diagnostiska metode, vai noteikta kā efektīva, neefektīva vai kaitīga terapeitiska iejaukšanās; vajadzīgs vismaz viens pārliecinošs I klases pētījums, vai arī vismaz divi konsekventi, pārliecinoši II klases pētījumi		<b>A</b>	Pierādījumi ar augstu ticamību, kas iegūti vairākos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos, par ko veikta metaanalīze
<b>B</b>	Noteikta kā derīga/jūtīga vai nederīga / nejūtīga diagnostiska metode, vai noteikta kā efektīva, neefektīva vai kaitīga terapeitiska iejaukšanās; vajadzīgs vismaz viens pārliecinošs II klases pētījums vai nešaubīgi III klases pierādījumi	 	<b>B</b>	Pierādījumi ar vidēju ticamību, kas iegūti atsevišķos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos vai metaanalīzē par vairākiem labi organizētiem pētījumiem ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi)
<b>C</b>	Noteikta kā derīga/jūtīga vai		<b>C</b>	Pierādījumi ar zemu ticamību, kas iegūti atsevišķos pētījumos

	nederīga / nejūtīga diagnostiska metode, vai noteikta kā efektīva, neefektīva vai kaitīga terapeitiska iejaukšanās; vajadzīgs vismaz divi III klases pētījumi			ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi)
<b>Laba klīniskā prakse</b>	Rekomendētā labākā prakse, balstīta uz vadlīniju veidošanas grupas pieredzi. Parasti balstās uz IV klases pierādījumiem, kas ir klīniski neskaidri, labas klīniskās prakses pieņēmumi var būt noderīgi veselības aprūpē nodarbinātajiem	<b>D</b> ←————→		Nepietiekami pierādījumi, kas iegūti gadījumu sēriju novērojumos vai par kuriem saņemts vienprātīgs ekspertu ieteikums

2.tabula **Vadlīniju pierādījumu līmeņi pēc DGN (Vācu Neurologu Biedrības) un Noteikumiem Nr.469 un to orientējošā savstarpējā atbilstība**

Noteikumos Nr. 469 definētie pierādījumu līmeņi	Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom, 2016	
	Pierādījuma līmenis	Pierādījuma veids
<b>A līmenis</b> - pierādījumi ar augstu ticamību, kas iegūti vairākos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos, par kuriem veikta metaanalīze	<b>1++</b>	Augstas kvalitātes metaanalīze, randomizētu, kontrolētu pētījumu sistēmiski apskati vai randomizēti,



		kontrolēti pētījumi ar ļoti zemu vērtējuma kļūdu potenciālu
	<b>1+</b>	Veiksmīgi vadītas metaanalīzes, randomizētu, kontrolētu pētījumu sistēmiski apskati vai randomizēti, kontrolēti pētījumi ar ļoti zemu vērtējuma kļūdu iespēju
<b>B līmenis</b> - pierādījumi ar vidēju ticamību, kas iegūti atsevišķos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos vai metaanalīzē par vairākiem labi organizētiem pētījumiem ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi)	<b>1-</b>	Metaanalīzes, randomizētu, kontrolētu pētījumu sistēmiski apskati vai randomizēti, kontrolēti pētījumi ar augstu vērtējuma kļūdu iespēju
<b>C līmenis</b> - pierādījumi ar zemu ticamību, kas iegūti atsevišķos pētījumos ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi);	<b>2++</b>	Augstas kvalitātes gadījumu kontroles vai kohorta pētījumu sistēmiski apskati. Augstas kvalitātes gadījumu kontroles vai kohorta pētījumi ar ļoti zemu vērtējuma kļūdas iespēju
	<b>2+</b>	Veiksmīgi vadīti gadījuma kontroles vai kohorta pētījumi ar zemu vērtējuma kļūdas iespēju
<b>D līmenis</b> - nepietiekami pierādījumi, kas iegūti gadījumu sēriju novērojumos vai par kuriem saņemts vienprātīgs	<b>2-</b>	Gadījuma kontroles vai kohorta pētījumi ar augstu vērtējuma kļūdas iespēju
	<b>3</b>	Nav analītisku pētījumu (piemēram,

ekspertu ieteikums		klīniskie gadījumi, gadījumu pētījumi)
	<b>4</b>	Ekspertu viedoklis

3. tabula **Vadlīniju pierādījumu klases diagnostiskām un terapeitiskām metodēm pēc EFNS/MDS-ES** (Eiropas Neurologu Biedrību Federācijas/ Starptautiskās Parkinsona slimības un Kustību Traucējumu Biedrības Eiropas Sekcijas)

<b>Pierādījumu klase</b>	<b>Pierādījumu klasifikācijas shēma diagnostiskai metodei</b>	<b>Pierādījumu klasifikācijas shēma terapeitiskai metodei</b>
<b>I</b>	Prospektīvs pētījums, kurā ietverts plašs pacientu spektrs ar iespējamo patoloģiju, izmantotas „zelta standarta” metodes, izmeklējums veikts aklā veidā, nodrošinot testa diagnostisko precizitāti	Adekvāti pamatots, prospektīvs, nejaušināts, kontrolēts pētījums ar maskētu iznākuma noteikšanu noteiktajā populācijā vai arī adekvāti pamatots sistemātisks prospektīvu randomizētu klīnisku pētījumu pārskats ar maskētu iznākuma noteikšanu noteiktajā populācijā. Ir sekojošas prasības: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. maskēta randomizācija</li> <li>b. skaidri definēts(i) primārais(ie) mērķis (i)</li> <li>c. skaidri definēti iekļaušanas/ izslēgšanas kritēriji</li> <li>d. adekvāta pētījumu atstājušo gadījumu uzskaitē ar pietiekami zemu to skaitu</li> <li>e. svarīgākie bāzes rādītāji ir atspoguļoti un ir līdzīgi starp ārstēšanas grupām vai arī tiek izmantotas atbilstošas statistiskas korekcijas</li> </ul>
<b>II</b>	Prospektīvs pētījums, kurā ietverts šaurš pacientu spektrs ar iespējamo patoloģiju, vai arī labi	Prospektīvs saskaņotu grupu kohortas pētījums noteiktajā populācijā ar maskētu iznākuma vērtēšanu, kas atbilst

	dizainēts retrospektīvs pētījums, ietverot plašu pacientu spektru ar noteikto patoloģiju (pēc „zelta standarta”), salīdzinot ar plaša spektra kontroles grupu, kur tests ir veikts aklos apstākļos, nodrošinot testa diagnostisko precizitāti	augšminētiem a-e kritērijiem, vai arī nejaušināts kontrolēts pētījums noteiktajā populācijā, kam nav viena no a-e kritērijiem
<b>III</b>	Pieredze no retrospektīva pētījuma, kur vai nu indivīdu loks ar noteikto patoloģiju vai arī kontroles grupa ir šaura spektra, bet tests ir veikts aklos apstākļos	Visi citi kontrolētie pētījumi noteiktajā populācijā, kur iznākuma noteikšana un pacienta ārstēšana notiek neatkarīgi
<b>IV</b>	Nekontrolētu pētījumu, gadījumu sēriju, atsevišķi gadījumu pieredze vai eksperta viedoklis	Nekontrolētu pētījumu, gadījumu sēriju, atsevišķu gadījumu pieredze vai eksperta viedoklis

Atbilstoši Noteikumiem Nr.469, vadlīniju ieteikumu pierādījumu līmenis ir A, B, C un D.

### **Vadlīnijās izmantoto ieteikumu sasaiste ar pierādījumiem, norādot konkrētas atsauces**

Skatīt vadlīniju tekstā esošās atsauces un izmantotās literatūras sarakstu. Vadlīniju tekstā minētās rekomendāciju/ pierādījumu klases un līmeņi norādīti atbilstoši to interpretācijai konkrētajā pierādījumu informācijas avotā. Kopsavilkumos norādīta to orientējošā atbilstība Noteikumos Nr.469 definētajiem pierādījumu līmeņiem.

### **Vadlīniju izstrādes finansētājs**

Brīvprātīgā darba grupa bez finansiālā atbalsta.

## **Vadlīnijās ietvertās Latvijā apstiprinātās medicīniskās tehnoloģijas**

Vadlīnijās ietverto Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts iekļauts vadlīniju 5.pielikumā „Vadlīnijās ietverto Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts”.

# Saturs

<b>Lietotie saīsinājumi .....</b>	<b>18</b>
<b>Ievads.....</b>	<b>24</b>
<b>1. Parkinsona slimība un Parkinsona-plus sindromi .....</b>	<b>26</b>
<b>1.1. Parkinsona slimība.....</b>	<b>26</b>
1.1.1. Etioloģija un patoģenēze.....	26
1.1.2. Riska faktori.....	29
1.1.3. Ģenētiskie riski .....	29
1.1.4. Prognoze.....	31
1.1.5. Klīniskā aina.....	32
1.1.6. Diagnostiskie kritēriji.....	41
1.1.7. Diagnostika.....	42
1.1.7.1. Neuroloģiskā stāvokļa izmeklēšana .....	42
1.1.7.2. Laboratoriskā diagnostika .....	44
1.1.7.3. Funkcionālā diagnostika.....	44
1.1.7.4. Medikamentu lietošanas testi.....	47
1.1.7.5. Neiropsiholoģiskā kognitīvo spēju izpēte .....	48
1.1.7.6. Attēldiagnostika .....	48
1.1.7.7. Ģenētiskā testēšana .....	52
1.1.8. Profilakse.....	53
1.1.9. Ārstēšana.....	53
1.1.9.1. Parkinsona slimības ārstēšana agrīnajā stadijā.....	54
1.1.9.1.1. Ieteikumi terapijas uzsākšanai pacientiem, kuri iepriekš nesaņēma Parkinsona slimības ārstēšanu .....	54
1.1.9.1.2. Ieteikumi sākotnējās terapijas korekcijai Parkinsona slimības pacientiem bez motorām komplīkācijām .....	55
1.1.9.2. Parkinsona slimības ārstēšana vēlīnajā stadijā (Parkinsona slimība ar motorām komplīkācijām) .....	56
1.1.9.2.1. „Wearing OFF” ārstēšana .....	56
1.1.9.2.2. Smagu motoro komplīkāciju ārstēšana .....	58
1.1.9.2.3. Neparedzama „ON-OFF” ārstēšana.....	60
1.1.9.2.4. Piesalšanas fenomena ārstēšana .....	61
1.1.9.2.5. Pīķa devas diskinēziju ārstēšana .....	61
1.1.9.2.6. Divfāzisko diskinēziju ārstēšana .....	62
1.1.9.2.7. „OFF” perioda un „agrā rīta distoniju” ārstēšana.....	62
1.1.9.3 Parkinsona slimības norisi modulējošie medikamenti.....	62
1.1.9.4. Parkinsona slimības nemotoro simptomu ārstēšana .....	63
1.1.9.4.1. Depresijas simptomu ārstēšana.....	63
1.1.9.4.2. Kognitīvo traucējumu ārstēšana.....	63

1.1.9.4.3. Psihozes ārstēšana .....	64
1.1.9.4.4. Pārmērīgas miegainības dienas laikā un pēkšņas iemigšanas ārstēšana .....	65
1.1.9.4.5. Insomnijas ārstēšana.....	66
1.1.9.4.6. Nemierīgo kāju sindroma un periodisko ekstremitāšu kustību miegā ārstēšana.....	66
1.1.9.4.7. REM miega fāzes uzvedības traucējumu ārstēšana.....	66
1.1.9.4.8. Ortostatiskas hipotensijas ārstēšana.....	66
1.1.9.4.9. Disfāģijas ārstēšana.....	67
1.1.9.4.10. Aizcietējumu ārstēšana.....	67
1.1.9.4.11. Urinācijas traucējumu ārstēšana .....	68
1.1.9.4.12. Seksuālas disfunkcijas ārstēšana.....	68
1.1.9.4.13. Sāpju sindroma ārstēšana.....	68
1.1.10. Rehabilitācija.....	69
1.1.10.1. Fizioterapija .....	69
1.1.10.2. Ergoterapija.....	71
1.1.10.3. Audiologopēda konsultācijas .....	72
1.1.10.4. Tehniskie palīgīdzekļi .....	72
1.1.10.5. Psihoterapija un mākslu terapija .....	72
1.1.11. Kopsavilkums.....	73
<b>1.2. Progredējoša supranukleāra oftalmoplēģija.....</b>	<b>82</b>
1.2.1. Etioloģija un patoģenēze.....	83
1.2.2. Riska faktori .....	83
1.2.3. Ģenētiskie riski .....	84
1.2.4. Prognoze.....	84
1.2.5. Klīniskā aina.....	84
1.2.6. Diagnostiskie kritēriji.....	89
1.2.7. Diagnostika.....	102
1.2.7.1. Neuroloģiskā stāvokļa izmeklēšana .....	102
1.2.7.2. Laboratoriskā diagnostika.....	105
1.2.7.3. Funkcionālā diagnostika.....	105
1.2.7.4. Attēldiagnostika .....	106
1.2.7.5. Ģenētiskā testēšana .....	107
1.2.8. Ārstēšana.....	108
1.2.9. Rehabilitācija .....	109
1.2.10. Kopsavilkums.....	110
<b>1.3. Multipla sistēmiska atrofija.....</b>	<b>111</b>
1.3.1. Etioloģija un patoģenēze.....	111
1.3.2. Riska faktori.....	114
1.3.3. Ģenētiskie riski .....	114
1.3.4. Prognoze.....	115
1.3.5. Klīniskā aina.....	116
1.3.5.1. Kopīgas klīniskās pazīmes pie MSA-P un MSA-C.....	116
1.3.5.2. MSA-P klīniskās pazīmes.....	117
1.3.5.3. MSA-C klīniskās pazīmes.....	118

1.3.6. Diagnostiskie kritēriji.....	119
1.3.6.1. Diagnostiskie kritēriji ticamai MSA.....	119
1.3.6.2. Diagnostiskie kritēriji iespējamai MSA .....	119
1.3.6.3. MSA diagnozi atbalstošās pazīmes .....	120
1.3.6.4. MSA diagnozi izslēdzošās pazīmes .....	121
1.3.7. Diagnostika.....	121
1.3.7.1. Neiroloģiskā stāvokļa izmeklēšana .....	121
1.3.7.2. Laboratoriskā diagnostika .....	122
1.3.7.3. Funkcionālā diagnostika.....	123
1.3.7.4. Attēldiagnostika .....	124
1.3.7.5. Ģenētiskā testēšana .....	126
1.3.8. Ārstēšana.....	126
1.3.9. Rehabilitācija .....	129
1.3.10. Kopsavilkums.....	131
<b>1.4. Kortikobazāla deģenerācija .....</b>	<b>132</b>
1.4.1. Etioloģija un patoģenēze.....	133
1.4.2. Riska faktori.....	133
1.4.3. Ģenētiskie riski .....	134
1.4.4. Prognoze.....	134
1.4.5. Klīniskā aina.....	134
1.4.6. Diagnostiskie kritēriji.....	137
1.4.6.1. <i>Armstrong</i> klīnisko fenotipu kritēriji.....	137
1.4.6.1.1. Ticama CBD diagnoze .....	137
1.4.6.1.2. Iespējama CBD diagnoze .....	138
1.4.6.1.3. Frontāls uzvedības-telpiskais sindroms (FBS) .	138
1.4.6.1.4. Primāri progresējošas afāzijas ne-fluents/	
agramatiskais variants (nfvPPA) .....	138
1.4.6.1.5. Progresējošas supranukleāras paralīzes	
sindroms (PSPS) .....	138
1.4.6.2. Klīniski-pētnieciskie kritēriji.....	139
1.4.6.2.1. Ticamai CBD diagnozei.....	139
1.4.6.2.2. Iespējamai CBD diagnozei.....	139
1.4.6.2.3. Izslēgšanas kritēriji sporādiskai ticamai un	
iespējamai CBD .....	140
1.4.7. Diagnostika.....	140
1.4.7.1. Neiroloģiskā stāvokļa izmeklēšana .....	140
1.4.7.2. Laboratoriskā diagnostika .....	141
1.4.7.3. Funkcionālā diagnostika .....	141
1.4.7.4. Attēldiagnostika.....	142
1.4.7.5. Ģenētiskā testēšana.....	142
1.4.8. Ārstēšana.....	143
1.4.9. Rehabilitācija .....	144
1.4.10. Kopsavilkums.....	145
<b>2. Parkinsona slimības un Parkinsona-plus sindromu ārstēšanā biežāk</b>	
<b>izmantojamo preparātu raksturojums un darbības mehānismi .....</b>	<b>146</b>
2.1. Amantadini hydrochloridum .....	146
2.2. Amitriptylini hydrochloridum .....	147
2.3. Apomorphini hydrochloridum.....	148

2.4. Baclofenum.....	149
2.5. Bromocriptinum .....	149
2.6. Cabergolinum.....	150
2.7. Carbamazepinum .....	151
2.8. Clonazepamum .....	152
2.9. Clozapinum .....	154
2.10. Donepezili hydrochloridum.....	155
2.11. Entacaponum.....	156
2.12. Fludrocortisoni acetat .....	157
2.13. Galantamini hydrochloridum.....	158
2.14. Levodopum + Benserazidum .....	159
2.15. Levodopum + Carbidopum .....	160
2.16. Levodopum + Carbidopum + Entacaponum.....	161
2.17. Levodopum + Carbidopum intestinal gel.....	162
2.18. Macrogolum .....	163
2.19. Memantini hydrochloridum .....	164
2.20. Methylphenidati hydrochloridum.....	164
2.21. Modafinil.....	165
2.22. Piribedilum.....	166
2.23. Pramipexolum.....	167
2.24. Pyridostigmini bromidum.....	168
2.25. Quetiapinum .....	169
2.26. Rasagilinum.....	170
2.27. Rivastigminum .....	170
2.28. Ropinirolum .....	171
2.29. Rotigotinum .....	172
2.30. Selegilini hydrochloridum.....	172
2.31. Sertralinum.....	173
2.32. Sildenafilum .....	174
2.33. Tolcaponum .....	175
2.34. Toxinum botulinicum A.....	176
2.35. Trihexyphenidyli hydrochloridum .....	177
2.36. Venlafaxinum.....	178
2.37. Zopiclonum.....	179

**Literatūras saraksts ..... 181**

**Pielikumi**

1.pielikums	
Nemotoro simptomu aptaujas lapa ( <i>Non-motor symptoms questionnaire</i> ).....	196
2.pielikums	
Monreālas kognitīvās izvērtēšanas tests (MoCA)( <i>Montreal Cognitive Assessment</i> ).....	197
3.pielikums	
Parkinsona slimības ārstēšana slimības agrīnajā stadijā – kopsavilkums par izmantojamo medikamentu efektivitāti motoro simptomu kontrolē un komplikāciju aizkavēšanā .....	198
4.pielikums	



Parkinsona slimības un Parkinsona-plus sindromu ārstēšanā biežāk izmantojamo preparātu blakusefekti.....	199
5.pielikums	
Vadlīnijās ietvertu Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts.....	245
6.pielikums	
Ar Parkinsona slimību saistīto bojājumu, aktivitāšu un līdzdalības ierobežojumu vispārējs pārskats. Starptautiskā funkcionēšanas, nespējas un veselības klasifikācija ( <i>SFK</i> ) ( <i>International Classification of Functioning, Disability and Health</i> )	250

## Lietotie saīsinājumi

**AAD** – aromātisko aminoskābju dekarboksilāze

**AAN** – Amerikas Neirologu Akadēmija (*American Academy of Neurology*)

**ACE-R** – *Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised*

**AChE** – acetilholīnesterāze

**AFT** – autonomās nervu sistēmas izmeklēšanas testi

**ALAT** – alanīnaminotransferāze

**ALS/PDC** – amiotrofā laterālā skleroze/parkinsonisma-demences komplekss

**ANA** – antinukleārās antivielas

**ANCA** – antineitrofilo leikocītu citoplazmas antivielas

**ANS** – autonomā nervu sistēma

**anti-HCV** – antivielas pret hepatīta C vīrusu

**AOS** – runas apraksija (*Apraxia Of Speech*)

**AP** – *anterior-posterior*

**ASAT** – aspartātaminotransferāze

**ASV** – Amerikas Savienotās Valstis

**ATP** – adenoziņa trifosfāts (*adenosine triphosphate*)

**BiPAP** – elpceļu bifāziska pozitīva spiediena ventilācija (*Biphasic Positive Airway Pressure*)

**CBD** – kortikobazāla deģenerācija (*Corticobasal Degeneration*)

**CBS** – kortikobazāls sindroms

**cMRI** – konvencionāla magnētiskā rezonanse

**CNS** – centrālā nervu sistēma

**COMT** – katehol-O-metil-transferāze

**CPAP** – pastāvīga pozitīva spiediena ventilācija (*Continuous Positive Airway Pressure*)

**CSŠ** – cerebrospinālais šķidrums

**CT** – kompjūtertomogrāfija

**Cu** – varš (*cuprum*)

**DAS** - diastoliskais asinsspiediens

**DAT** – dopamīna transporters

**DBS** – dziļā smadzeņu stimulācija (*Deep Brain Stimulation*)

**DDS** – dopamīna disregulācijas sindroms

**DGN** – Vācu Neurologu Biedrība (*Deutsche Gesellschaft für Neurologie*)

**DNS** – dezoksiribonukleīnskābe

**DOPAC** – 3,4-dihidroksi-feniletīkskābe

**dsDNS** – dubultspirāles DNS

**DSM** – Mentālo slimību diagnostikas un statistikas rokasgrāmata (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)

**DWI** – difūzijas uzsvērtie attēli (*Diffusion Weighted Imaging*)

**EDS** – pārmērīga miegainība dienas laikā (*Excessive Daytime Sleepiness*)

**EEG** – elektroencefalogrāfija

**EFNS** – Eiropas Neurologu Biedrību Federācija (*European Federation of Neurological Societies*)

**EFNS/MDS-ES** – Eiropas Neurologu Biedrību Federācijas/Starptautiskās Parkinsona slimības un Kustību Traucējumu Biedrības Eiropas Sekcija (*European Federation of Neurological Societies/ The Movement Disorder Society – European Section*)

**EGĀ** – eritrocītu grimšanas ātrums

**EhoKG** – ehokardiogrāfija

**EMG** – elektromiogrāfija

**FBS** – frontāls uzvedības–telpiskais sindroms (*Frontal Behavioral-Spatial syndrome*)

**FDG** - 18F-fluorodeoksiglikoze, PET ligands

**FOG** – “piesalšanas” fenomēns (*Freezing Of Gait*)

**FT3** – brīvais trijodtironīns

**FT4** – brīvais tiroksīns

**FTD** – frontotemporālā demence

**FTD-P** – frontotemporālā demence ar parkinsonismu

**g.v.** – gadu vecumā

**GASS** –  $\gamma$ -aminosviestskābe

**GBA** – glikocerebrozidāze

**GCI** – gliālie (oligodendroglīālie) citoplazmatiskie ieslēgumi

**GPI** – *globus pallidus pars interna*

**HIV** – cilvēka imūndeficīta vīruss (*Human Immunodeficiency Virus*)

**HY** – Hoēna & Jāra skala (*Hoehn & Yahr scale*)

**Hz** – herci

**IBZM** – [<sup>123</sup>I] jodobenzamīds, SPECT ligands

**ICD** – impulsu kontroles traucējumi (*Impulse Control Disorder*)

**LBD** – Levī ķermenīšu demence (*Lewy bodies dementia*)

**MAO** – monoamīna oksidāze

**MCP** – vidējā smadzenīšu kājiņa (*Middle Cerebellar Peduncle*)

**MDS-UPDRS** – Starptautiskās Kustību traucējumu un Parkinsona slimības asociācijas papildinātā Vienotā Parkinsona slimības novērtējuma skala (*Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*)

**mg** – miligrami (-i)

**mg/d** – miligrami dienā

**MIBG** – [<sup>123</sup>I] metajodobenzilguanidīns, SPECT ligands

**min.** – minūtes

**ml** – mililitri

**MoCA** – Monreālas kognitīvās izvērtēšanas tests (*Montreal Cognitive Assessment*)

**MPTP** – 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridīns

**MRI** – magnētiskās rezonanses izmeklējums

**MRPI** – MRI parkinsonisma indekss

**ms** – milisekundes

**MSA** – multipla sistēmiska atrofija

**MSA-C** – multipla sistēmiska atrofija, cerebellārais tips

**MSA-P** – multipla sistēmiska atrofija, parkinsonisma tips

**n.** – *nervus*

**NF-H** – neurofilamenta smagā ķēde (*Neurofilaments – Heavy*)

**NFTs** – *neurofibrillary tangles*

**nvPPA** – primāri progresējošas afāzijas ne-fluents/agramatiskais variants

**ng/ml** – nanogrami mililitrā

**NINDS** – *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*

**NMDA** – N-metil-D-aspartāta antagonists

**NMS** – nemotorie simptomi

**„OFF”** – periods, beidzoties medikamenta darbībai

**OH** – ortostatiska hipotensija

**OMA** – obstruktīva miega apnoja

**„ON”** – periods, darbojoties medikamentam

**PCR** – polimerāzes ķēdes reakcija (*Polymerase Chain Reaction*)

**PDD** – Parkinsona slimības demence (*Parkinson Disease Dementia*)

**PEG** – perkutāna endoskopiska gastrostomija

**PET** – pozitrona emisijas tomogrāfija

**plkst.** – pulksten

**PLMS** – periodiskas ekstremitāšu kustības miegā (*Periodic Limb Movement of Sleep*)

**PPFG** – primāri progresējoša gaitas piesalšana (*Primary Progressive Freezing Gait*)

**PS** – Parkinsona slimība

**PSG** – polisomnogrāfija

**PSP** – progresējoša supranukleāra oftalmoplēģija (*Progressive Supranuclear Palsy*)

**PSP-C** – PSP ar cerebellāru ataksiju

**PSP-CBS** – PSP-kortikobazāls sindroms

**PSP-FTD** – PSP-frontotemporāla disfunkcija

**PSP-P** – PSP-parkinsonisms

**PSP-PAGF** – PSP - izolēta akinēzija ar gaitas piesalšanas fenomenu (*Pure Akinesia with Gait Freezing*)

**PSP-PLS** – PSP ar primāru laterālu sklerozi

**PSP-PNFA** – PSP - progresējoša neplūstoša afāzija (*PSP Progressive Non-Fluent Aphasia*)

**PSP-RS** – PSP - *Richardson* sindroms

**PSPS** – progresējošas supranukleārās paralīzes sindroms

**QSBB** - Lielbritānijas Biedrības Smadzeņu banka (*Queen Square Brain Bank*)

**RAC** – *11C-raclopride*, PET ligands

**RBD** – REM miega uzvedības traucējumi (*REM sleep Behavior Disorder*)

**REM** – *Rapid Eye Movement*

**RF** – reimatoīdais faktors

**RLS** – nemierīgo kāju sindroms (*Restless Leg Syndrome*)

**RPR** – *Rapid Plasma Reagin*

**RTG** – rentgenogrāfija

**SAS** – sistoliskais asinsspiediens

**SCA** – spinocerebellāra ataksija

**SCP** – augšējā smadzenīšu kājiņa (*Superior Cerebellar Peduncle*)

**SDD** – striatālā dopamīna deficīts

**SN** – *substantia nigra*

**SPECT** – viena fotona emisijas tomogrāfija (*Single-Photon Emission Computed Tomography*)

**SPSP** – *Society for PSP*

**SSRI** – serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori

**STN** – *nucleus subthalamicus*

**SWI** – *Susceptibility Weighted Imaging*

**T** – tesla

**t.sk.** – tajā skaitā

**TCS** – transkraniāla sonogrāfija (*transcranial sonography*)

**TSH** – tireoīdstimulējošais hormons

**UMSARS** – vienotā multiplas sistēmiskas atrofijas novērtējuma skala (*Unified Multiple System Atrophy Rating Scale*)

**UPDRS** – vienotā Parkinsona slimības novērtējuma skala (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*)

**UPS** – ubikvitīna proteasomu sistēma

**UPSIT** – *University of Pennsylvania Smell Identification Test*

**VIM** – *nucleus ventralis intermedius thalami*

**VMAT2** – *vesicular monoamine transporter 2*

„**wearing OFF**” – izsīkšanas fenomēns

**x/d** – reizes dienā

**µg/ml** – mikrogrami mililitrā

**µm** – mikrometri

**18F-DOPA** – L-6-[18F] fluoro-3,4-dihidroksifenilalanīns, PET ligands

**3-OMD** – 3-O-metildopa

# Ievads

Termins parkinsonisms attiecas uz neiroloģisko slimību kategoriju, kas izpaužas ar kustību lēnumu. Šajā slimību kategorijā ietilpst klasiskā Parkinsona slimība, daži atipiskie slimības varianti – tā saucamie Parkinsona-Plus sindromi un citas smadzeņu slimības, kas klīniski var līdzināties Parkinsona slimībai, piemēram, hidrocefālija vai medikamentu izraisīts parkinsonisms [1,2].

Visos slimības gadījumos, neatkarīgi no iemesla, konstatē traucējumus bazālo gangliju dopamīnerģiskajā sistēmā, kas klīniski izraisa raksturīgo simptomu kombināciju – trīci, kustību lēnumu, rigiditāti un posturālu nestabilitāti [2].

Klasiskā (idiopātiska) Parkinsona slimība ir visizplatītākā parkinsonisma forma un sastāda vidēji 80% [3] no visiem parkinsonisma gadījumiem. Retāk attīstās kāds no Parkinsona-plus sindromiem - multipla sistēmiska atrofija, progresējoša supranukleāra oftalmoplēģija jeb progresējoša supranukleāra paralīze vai kortikobazāla deģenerācija [2]. Minētās slimības pēc patoģenētiskā mehānisma iedalāmas divās grupās. Idiopātiska Parkinsona slimība un multipla sistēmiska atrofija pieskaitāmas pie sinukleinopātijām, kuru patoģenētiskajā kaskādē smadzeņu audos uzkrājas  $\alpha$ -sinukleīna olbaltums. Savukārt progresējošas supranukleāras oftalmoplēģijas un kortikobazālas deģenerācijas gadījumā smadzeņu audos uzkrājas mikrotubuļu asociētais *tau* olbaltums. Pēdējie divi Parkinsona-plus sindromi pieder pie tauopātijām [4].

Kopš 1915. gada pasaules literatūrā publicēti vairāk nekā 85 000 raksti par Parkinsona slimību un ar to saistītām saslimšanām. Ar prevalenci no 35.8 līdz 12 500 gadījumu uz 100 000 iedzīvotāju un gada incidenci no 1.5 līdz 346 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju dažādās valstīs, Parkinsona slimība kļūst par noteiktu sabiedrības veselības problēmu [5].

Pasaulē ar Parkinsona slimību slimo vairāk nekā 10 miljoni cilvēku [6]. ASV katru gadu šo slimību diagnosticē vairāk nekā 60 000 iedzīvotājiem, bet šis skaitlis neatspoguļo tūkstošiem neatklātu PS gadījumu [6].

Parkinsona slimības un Parkinsona-plus sindromu epidemioloģiskie dati Latvijā nav apkopoti, taču vispārējā populācijā:



- Parkinsona slimības prevalence sastāda 41 gadījumu uz 100 000 iedzīvotāju vecuma grupā no 40 līdz 49 gadiem; 173 gadījumus uz 100 000 iedzīvotāju vecuma grupā no 55 līdz 64 gadiem un līdz pat 1087 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotājiem vecuma grupā no 70 līdz 79 gadiem [5];
- Progresējošas supranukleāras oftalmoplēģijas prevalence sastāda no 5 līdz 10 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotājiem [7];
- Multiplas sistēmiskas atrofijas prevalence ir no 1.9 līdz 4.9 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotājiem [8];
- Kortikobazālas deģenerācijas prevalence sastāda 5 līdz 7 gadījumus uz 100 000 iedzīvotājiem [9,10].

Parkinsona slimības pacientu ar medicīnisko un sociālo aprūpi saistītie izdevumi rada finansiālu slogu kā pacientam un viņa ģimenei, tā veselības sistēmai kopumā [2,6].

Kopējās tiešās un netiešās ar Parkinsona slimību saistītās izmaksas, ieskaitot ārstēšanu, sociālās apdrošināšanas maksājumus un ienākumu zaudējumus sakarā ar darba nespēju ASV vien sastāda gandrīz 25 miljardus dolāru gadā [6].

Epidemioloģiskajos pētījumos Parkinsona slimībai noskaidroti nemodificējamie un potenciāli modificējamie riska faktori kā vides faktori un galvas traumas. Pēc literatūras datiem, daži medikamenti var samazināt PS attīstības risku, piemēram, kalcija kanāla blokatori, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi un statīni [11]. Iespējamo vides faktoru ietekmi uz slimības attīstības risku novēro arī multiplai sistēmiskai atrofijai un progresējošai supranukleārai oftalmoplēģijai [8,12,13,14].

Klīniskajās vadlīnijās aprakstīts Parkinsona slimības un Parkinsona-plus sindromu raksturojums, sniegti ieteikumi to diagnostikā, ārstēšanā, rehabilitācijā un pacientu novērošanas taktikā.

Klīniskajās vadlīnijās sniegtie ieteikumi Parkinsona slimības un Parkinsona-plus sindromu diagnostikā, ārstēšanā, rehabilitācijā un pacientu novērošanas taktikā pielietojami arī Latvijā.

# 1. Parkinsona slimība un Parkinsona-plus sindromi

## 1.1. Parkinsona slimība

Idiopātiska (klasiska) Parkinsona slimība<sup>1</sup> (PS) ir hroniska, lēni progresējoša neurodeģeneratīva saslimšana, ko izraisa dopamīna deficīts smadzeņu nigrostriatālajās struktūrās, izmaiņas citās neuroanatomiskajās struktūrās un neurotransmiteru (serotonīnērgiskā, holīnērgiskā u.c) sistēmās [15].

Parkinsona slimības prevalence sastāda vidēji 0,25% indivīdu 60 gadu vecuma grupā un 0,5% indivīdu 65 gadu vecuma grupā [16]. Palielinoties vecumam, slimības prevalence pieaug, 85 gadu vecumā sasniedzot 5,0% [17]. Pēc literatūras datiem, vīrieši slimo 1,5 reizi biežāk nekā sievietes [6].

### 1.1.1. Etioloģija un patoģenēze

PS neiropatoloģija raksturojas ar selektīvu dopamīnērgisko neironu zudumu galvas smadzeņu *substantia nigra* (SN) *pars compacta* rajonā un Levī (*Lewy*) ķermenīšu [5] un *Lewy neurītes* veidošanos [5,18]. Jau pacientiem ar viegli izteiktu PS simptomātiku novēro ap 60% dopamīnērgisko neironu zudumu, kā arī atlikušo neironu disfunkciju, kas veido apmēram 80% no dopamīna zuduma *corpus striatum* [18,19].

Levī ķermenīši ir apaļas formas, histoloģiski ar eozinofilu serdi un apkārt bālu halo zonu, tie sastāv galvenokārt no  $\alpha$ -sinukleīna olbaltuma un ubikvitīna un ir no 5 līdz 25  $\mu$ m diametrā. Levī ķermenīši parasti tiek konstatēti smadzeņu reģionos, kur PS gadījumā novēro neironu bojāeju - *substantia nigra*, *locus coeruleus*, *nucleus dorsalis n.vagi*, *nucleus basalis Meynert*, kā arī *neocortex*, *diencephalon*, muguras smadzenēs un autonomās nervu sistēmas ganglijos [18,19].

---

<sup>1</sup> Literatūrā sastopamie apzīmējumi: Idiopātiska Parkinsona slimība, Idiopātisks Parkinsona sindroms, Parkinsona slimība

Pamatojoties uz PS pacientu autopsiju datiem, vācu patologs H.Braak ar kolēģiem ziņoja, ka Levī ķermenīšu un *Lewy neurites* veidošanai ir topogrāfiski prognozējama attīstība, kuru iedalīja sešās stadijās [18]:

- 1.stadija** – izmaiņas *medulla oblongata* līmenī – bojājums skar *n.glossopharyngeus* un *n.vagus* motoros kodolus un/vai vidējo retikulāro zonu, ožas kodolus;
- 2.stadija** – izmaiņas *medulla oblongata* un *pons* līmenī – 1.stadijai raksturīgās izmaiņas plus skarti kaudālie *nuclei raphe*, retikulārās formācijas *nucleus gigantocellularis* un *coeruleus-subcoeruleus* komplekss;
- 3.stadija** – izmaiņas *mesencephalon* līmenī – 2. stadijai raksturīgās izmaiņas plus skartas vidussmadzenes, it īpaši *substantia nigra pars compacta*;
- 4.stadija** – izmaiņas skar *prosencephalon* un *mesocortex* – 3. stadijai raksturīgās izmaiņas plus izmaiņas *prosencephalon* rajonā, temporālajā *mesocortex* un *allocortex*;
- 5.stadija** – izmaiņas *neocortex* – 4. stadijai raksturīgās izmaiņas plus skarti *neocortex* sensorie asociatīvie un prefrontālie lauki;
- 6.stadija** – izmaiņas skar *neocortex* – 5. stadijai raksturīgās izmaiņas plus bojāti sensorie asociatīvie un premotorie lauki, reizēm izmaiņas attīstās arī primārajos sensorajos un motorajos laukos.

#### **Parkinsona slimības patoģenētiskie mehānismi [5,17]**

- Oksidatīvais stress
  - Lai gan oksidatīvais stress saistīts ar skābekļa brīvo radikāļu veidošanos mitohondrijos, tiek uzskatīts, ka SN neironi pakļauti papildus oksidatīvā stresa iedarbībai sakarā ar dopamīna metabolismu tajos. Galvenais dopamīnerģisko neironu protektors pret oksidatīvo stresu ir dopamīna transporters (DAT), kurš iesaistās dopamīna atpakaļuzņemšanā nervu terminālā, kur tas tiek uzkrāts vezīkulās ar VMAT2 (*vesicular monoamine transporter 2*) palīdzību.
  - DAT ekspresijas samazināšanos, ko normālas novecošanās procesa rezultātā konstatē SN dorsālajā daļā, novēro arī PS gadījumā SN ventrālajā daļā.

- Kalcija metabolisms
  - SN neironi izstrādā autonomu, stimulatoram līdzīgu aktivitāti, kas ir svarīga, lai uzturētu nepieciešamo dopamīna līmeni *striatum*. Šī aktivitāte tiek nodrošināta, pateicoties specifiskiem kalcija kanāliem.
  - Mitohondriji atbildīgi par kalcija līmeņa uzturēšanu intracelulārajā telpā, lai nodrošinātu neironālu uzbudināmību.
  - Kalcija vielmaiņa un kalcija noteiktas koncentrācijas uzturēšana šūnās, kā arī mitohondriju iesaiste šo procesu nodrošināšanā ir atslēga šūnas dzīvotspējai. Mitohondriālās DNS mutāciju uzkrāšanās rezultātā rodas adenozīna trifosfāta (ATP) līmeņa izmaiņas, kas noved pie kalcija līmeņa pieauguma šūnās, mitohondriju permeabilitātes un bioenerģētisko funkciju izmaiņām.
- Dzelzs koncentrācijas izmaiņas un neiromelanīna uzkrāšanās *substantia nigra* neironos
  - SN pigmentācija saistīta ar neiromelanīna izgulsnēšanos tajos. Šī pigmenta uzkrāšanās palielinās ar vecumu un tas sastāv no dažādiem proteīniem un molekulām, kas pasargā neironus no oksidatīvā stresa iedarbības. Neiromelanīns strādā kā brīvo radikāļu „savācējs” un regulē intracelulāro dzelzs līmeni.
  - Neiromelanīna samazinātu koncentrāciju konstatē SN ventrālās daļas neironos, kur novēro šūnu zudumu PS gadījumā.
- Mitohondriju disfunkcija saistīta ar respiratoru (mitohondriālā kompleksa I un IV) nepietiekamību, mitohondriālas DNS delēciju uzkrāšanos, specifisku proteīnu inhibēšanu, kuru rezultātā tiek nomākta ATP produkcija.
  - $\alpha$ -sinukleīna, *PINK1* un *Parkin* gēnu mutācijas rada mitohondriālā tīkla fragmentāciju un mitohondriju strukturālas izmaiņas.
  - *DJ-1* gēna mutācija izraisa mitohondriju membrānas potenciāla samazināšanos un palielina tās fragmentāciju.
  - Mitohondriju izmaiņas konstatē arī *LRRK2* gēna mutāciju gadījumā.
- Olbaltumu degradācijas procesa traucējumi

- Ubikvitīna proteasomu sistēma (UPS) izvada šķīstošus intracelulārus proteīnus. UPS realizētam proteolīzes procesam nepieciešams liels ATP enerģijas daudzums visās tā norises stadijās, tādēļ mitohondriju disfunkcija tiešā veidā ietekmē UPS darbību.
- Autofāgijas (autofagosomu, lizosomu, lizosomālas hidrolāzes) traucējumi noved pie  $\alpha$ -sinukleīna proteīna un bojāto mitohondriju uzkrāšanās.

### 1.1.2. Riska faktori

- PS ir lēni progresējoša neurodeģeneratīva saslimšana ar biežu sastopamību gados vecāku cilvēku populācijā [17].

Novecošana tiek uzskatīta par riska faktoru PS attīstībai [17,20], un populācijā virs sešdesmit gadiem slimības incidence palielinās eksponenciālā veidā [21].

Novecošana tiek uzskatīta arī par noteicošu faktoru slimības progresijā un tā ietekmē arī ārstēšanas iespējas [21].

Novecošanās ir cēlonis stresoru kaskādei, kas būtiski novājina neironus SN rajonā un samazina to spēju atbildēt uz tālākiem nelabvēlīgiem faktoriem, ko uzskata par daļu no slimības procesa [17,19,21].

- Paaugstināts PS attīstības risks ir saistīts ar vairākiem faktoriem [11]:
  - pesticīdu iedarbība (īpaši *Rotenone* un *Paraquat*);
  - nodarbinātība lauksaimniecībā;
  - dzīvošana laukos;
  - akas ūdens lietošana uzturā;
  - smagie metāli, piemēram, mangāns – PS attīstības risks metinātāju profesijā nodarbinātajiem un efedrona lietotājiem;
  - atkārtotas galvas traumas, it īpaši sportistiem, piemēram, bokseri, žokeji, amerikāņu futbola un regbija spēlētāji.

### 1.1.3. Ģenētiskie riski [11,22]

5-10% pacientu ar PS atzīmē pozitīvu ģimenes anamnēzi. Šajā gadījumā PS saslimšanas risks palielinās 3-4.5 reizes, salīdzinājumā ar vispārēju populāciju, ja asinsradnieku vidū ir indivīdi ar PS.

- **Autosomāli dominantās PS formas**

Alfa-sinukleīna (*SNCA*) gēna mutācija izraisa  $\alpha$ -sinukleīna intraneironālu uzkrāšanos. *SNCA* punktveida mutācijas, kā arī pilna gēna lokusa duplikācijas un triplikācijas var radīt PS. Punktveida mutācijas *E46K* un *A53T*, kā arī gēna triplikācijas rada agresīvu PS formu ar relatīvi agrīnu sākumu. Lielākajā daļā gadījumu tās identificētas ģimenēs ar vairākiem skartiem indivīdiem. Gēna *A30P* mutācija, tāpat kā *SNCA* duplikācijas izraisa vairāk tipisku PS ar vēlīnu sākumu.

Mutācijas gēnā *LRRK2* (*leucine-rich repeat kinase 2*) ir biežākais PS iemesls ar autosomāli dominantu pārmantojamību. Šobrīd ir zināmas 6 patoģenētiskas mutācijas (*N1437H*, *R1441C*, *R1441G*, *Y1699C*, *G2019S* un *I2020T*). Kopumā *LRRK2* mutāciju sastop 4-15% ģimenes pārmantotās un 1-3% sporādiskās PS gadījumos. Klīniski ar *LRRK2* saistīta PS nav atšķirama no sporādiskas tipiskas PS.

Heterogēnas mutācijas *GBA* (glikocerebrozidāzes) gēnā ir biežs un vērā ņemams PS attīstības riska faktors, it īpaši atsevišķās populācijās. Atsevišķas mutācijas ir biežāk sastopamas noteiktās etniskajās grupās, piemēram, *N370S* mutācija Aškenazi ebrejiem. *GBA* patoģenētiskās mutācijas klīniski izpaužas ar tipisku PS ar iespējamu agrīnu slimības sākumu.

- **Autosomāli recesīvās PS formas**

Mutācijas *Parkin* (*PARK2*), *PINK1* (*PARK6*) un *DJ-1* (*PARK7*) gēnos var radīt autosomāli recesīvās PS formas.

Mutācijas *Parkin* gēnā sastop visbiežāk. Līdz pat pusei ģimeņu novēro PS sākumu pirms 45 gadiem un recesīvu pārmantošanas tipu. *Parkin* gēna sporādiskas mutācijas ir sastopamas 15% PS gadījumu ar slimības sākumu vecumā pirms 45 gadiem. Mutācijas *PINK1* un *DJ-1* gēnos ir retāk sastopamas, attiecīgi 1-8% un 1-2% sporādiskās PS gadījumos ar agrīnu sākumu. *PINK1* un *DJ-1* mutācijas varbūtība ir apgriezti proporcionāla PS sākuma vecumam:

jo agrāks slimības sākums, jo augstāka varbūtība. Šajos 3 gēnos visā pasaulē ir noteikts liels mutāciju skaits, gan punktveida un mazās mutācijas, gan arī lielās genomu pārgrupēšanās (delēcijas un multiplikācijas). Pēdējo īpaši bieži sastop *Parkin* gēnā.

Klīniskais fenotips, kas saistīts ar *Parkin* mutācijām, tiek raksturots kā agrīna sākuma parkinsonisms ar labu un ilgstošu atbildi uz *Levodopum* terapiju un kopumā labvēlīgu gaitu. Slimības sākums vidēji ir ap 30 gadiem, bet tiek aprakstīti arī vēlīna sākuma gadījumi. Bieži tiek novērotas motoro simptomu fluktuācijas un *Levodopum* inducētas diskinēzijas, savukārt izteikti kognitīvie un autonomās nervu sistēmas traucējumi attīstās reti.

- **Atipiskas autosomāli recesīvās formas**

Mutācijas *ATP13A2* (*PARK9*), *PLA2G6* (*PARK14*), *FBX07* (*PARK15*) un citos gēnos ir iemesls retām autosomāli recesīvām parkinsonisma formām, kuras parasti norit ar ļoti agrīnu simptomu sākumu (pirms 30 g.v.) un ar atipiskām pazīmēm (piramidāliem, distoniskiem, acu kustību un kognitīviem traucējumiem).

#### **1.1.4. Prognoze [23]**

Slimībai raksturīga progradienta un stadiju veida norise, ar dažādiem motoriem, uzvedības un psiholoģiskiem traucējumiem.

Slimības progresēšana pēc Hoēna & Jāra (*Hoehn and Yahr scale, HY*) skalas, izvērtējot „OFF” periodā:

- HY 2 – vidēji 2.9 gadi no slimības sākuma;
- HY 3 – vidēji 5.5 gadi no slimības sākuma;
- HY 4 – vidēji 7.5 gadi no slimības sākuma;
- HY 5 – vidēji 9.7 gadi no slimības sākuma.

### 1.1.5. Klīniskā aina

Parkinsona slimība ir hroniska, progresējoša neiroloģiska saslimšana, kura izpaužas ar četriem kardināliem simptomiem – bradikinēziju, miera tremoru, rigiditāti un posturālu nestabilitāti. Ne visiem pacientiem slimības sākumā konstatē visus klasiskus simptomus, biežāk tie ir tikai viens vai divi [19,24].

- **Bradikinēzija** ir kustību lēnums, uzsākot kustību un progresējošs kustību ātruma vai amplitūdas samazinājums pie atkārtotām darbībām [25].
- **Miera tremors** ir raksturīgākā PS klīniskā izpausme, ko konstatē 70% pacientu [19]. Trīcei raksturīgā frekvence ir 4-6 Hz, un to konstatē ekstremitātēs miera laikā [25].
- **Rigiditāte** ir motors simptoms, kas galvenokārt tiek konstatēts, veicot pacienta neiroloģisko izmeklēšanu [19]. Tas izpaužas kā ātruma neatkarīga rezistence pasīvai kustībai ekstremitāšu lielajās locītavās un kaklā [25], tā ir vienmērīga, veicot gan fleksijas, gan ekstenzijas kustības; rigiditātei var uzslāņoties “zobrata fenomēns” [19].
- **Posturāla nestabilitāte** ir potenciāli bīstamākais simptoms, jo tas provocē kritienus ar augstu kaulu traumatizācijas, t.sk., lūzumu risku. Šis simptoms arī mazāk reaģē uz *Levodopum* terapiju [19] un biežāk parādās slimības vēlīnā stadijā [25].

**Nemotorie simptomi** (NMS) ir PS klīniskās ainas neatņemama sastāvdaļa. Tie var parādīties pat vairākus gadus pirms klasiskajiem motorajiem slimības simptomiem. NMS konstatē lielai PS pacientu daļai [26].

NMS attīstās visās slimības stadijās. Ņemot vērā Braak hipotēzi, ka pirmās patoloģiskās izmaiņas parādās ožas sistēmā, smadzeņu stumbra apakšējā daļā un perifērajā nervu sistēmā – pirmie nemotorie simptomi ir ožas traucējumi, aizcietējumi, depresija un REM (*rapid eye movement*) miega uzvedības traucējumi [27-29]. Slimības vēlīnajā stadijā lielākai pacientu daļai NMS pastāv līdzās motorām fluktuācijām [30].

NMS sastopamības biežums, slimībai progresējot, palielinās [31]. PS diagnosticēšanas laikā NMS prevalence sastāda 21% (sāpes, urinācijas traucējumi, depresija, trauksme) un 7 slimības gadu laikā pieaug līdz 88% [32].



- **Ožas traucējumus** konstatē apmēram 80%-90% pacientu ar PS [33,34]. Pacienti rodas aromātu sajaušanas, identifikācijas un/vai atšķiršanas traucējumi [33].

Indivīdiem ar ožas traucējumiem par 10% palielinās PS attīstības risks divu gadu laikā no simptomu parādīšanās sākuma [33].

Pacienti ar PS ožas traucējumiem apstiež motoro simptomu sākumu līdz pat 4 gadiem [35].

- Indivīdiem ar **depresiju** pastāv 2.2 līdz 3.2 reizes lielāks risks attīstīties PS nekā cilvēkiem bez depresīviem traucējumiem [36].

Depresija var sākties 3 līdz 6 gadus pirms PS motoro simptomu sākuma [37] un attīstīties jebkurā slimības stadijā. Tās biežums sastāda līdz 27.6% pacientu slimības agrīnajā stadijā [38]. Depresija izpaužas ar smagiem depresīviem traucējumiem (17%), viegliem depresīviem traucējumiem (22%) un distīmiju (13%). Nozīmīgus depresīvus simptomus konstatē 35 % PS pacientu [39].

Depresija asociējas ar miega traucējumiem, samazinātu libido un sliktu ārējā izskata sajūtu. Pacienti ar depresiju saskaras ar grūtībām izteikt savas emocijas un priekšplānā izvirza savus kustību traucējumus [33].

- **Generalizēta trauksme, fobijas, sociālā fobija un panika** ir PS pacientiem bieži sastopami simptomi. Trauksmi šo slimnieku grupā sastop divas reizes biežāk nekā vispārējā populācijā, tās prevalencei sasniedzot 20-46%. Slimības laikā 30-50% pacientu saskaras ar trauksmi, kas tiek raksturota kā apgrūtināša slimības izpausme [36].

Trauksmes attīstības riska faktori ir sieviešu dzimums, motorās fluktuācijas un trauksme anamnēzē. Biežāk tā attīstās gados jauniem pacientiem un var novest līdz sociālai izolācijai un agresivitātei [33].

Trauksme bieži saistīta ar motoro simptomu fluktuācijām, parādoties tieši pirms „OFF” perioda vai pastāvot visu „OFF” laiku. Nereti trauksme konstatējama jau ilgu laiku pirms slimības motoro simptomu parādīšanās, izpaūžoties pastāvīgas trauksmes, panikas lēkmju vai fobiju veidā [33].

- **Apātiju** kā motivācijas trūkumu konstatē 30-40% pacientu ar PS [40]. Apātija ir viens no noteicošajiem faktoriem pacienta dzīves kvalitātes samazināšanai, sevišķi slimības agrīnajā stadijā. PS sākumā apātija ir dopamīnatkarīgs simptoms, taču vēlīnajā stadijā kognitīvie traucējumi sekmē apātiskas uzvedības attīstību caur grūtībām plānot darbības un sakarā ar domāšanas procesa palēnināšanos [33].
- **Dopamīna disregulācijas sindroms (DDS)** un **impulsu kontroles traucējumi (ICD)** – DDS tiek definēts kā kompulsīva dopamīnerģisku medikamentu lietošana, asociēta ar smagām uzvedības izmaiņām un traucētu socializāciju. DDS izpaužas ar tieksmi vai intensīvu vēlmi lietot medikamentus, pat ja nav motoro parkinsonisma simptomu. DDS prevalence sastāda 4% [41].

ICD ir uzvedības izmaiņas, kas raksturojas ar patoloģisku tieksmi, nespēju samazināt vai nesekmīgu mēģinājumu kontrolēt specifisku uzvedību. ICD ietver patoloģisku tieksmi spēlēt azārtspēles (5%), pastiprinātu dzimumtieksmi (3.5%), hiperseksualitāti, kompulsīvu izšķērdību vai tieksmi iepirkties (5.7%) un kompulsīvu pārēšanos (4.3%). ICD sastop 15-20% PS pacientu un to prevalence pieaug pacientu grupā, kuri tiek ārstēti ar dopamīna agonistiem, it īpaši kombinācijā ar *Levodopum* medikamentiem [42].

Riska faktori ICD attīstībai ir gados jaunie pacienti, vīriešu dzimums, depresija, atkarību problēmas anamnēzē, trauksme un tādas specifiskas rakstura iezīmes kā impulsivitāte un pārgalvība [33].

- **Minimāli kognitīvie traucējumi** attīstās slimības pirmajos gados, bet tie neietekmē pacienta ikdienas dzīvi. Slimībai progresējot, traucējumu īpatsvars palielinās [33].

Kognitīvie traucējumi sākumā izpaužas kā intelektuāls lēnīgums, grūtības organizēt un plānot intelektuālo darbu; globālas kognitīvās funkcijas tiek saglabātas [33].

**Demence** attīstās slimības vēlīnajā stadijā, un tās prevalence sasniedz 20-30% [33].

Demences attīstības riska faktori – slimība attīstās vēlākā vecumā, vīriešu dzimums, smagāk izteikti neiroloģiskie simptomi, ilgāka slimības norise, smagāka funkcionālā nespēja [33].

- **Halucinācijas** attīstās normālā apziņas stāvoklī, bez murgiem, un tām ir raksturīga hroniska norise [44]. Komplekso redzes halucināciju prevalence svārstās no 22 līdz 38% [43].

Labdabīgas halucinācijas kā gaismas vai vīzijas redzes perifērajos laukos tiek distancētas un labāk tolerētas. Turpretīm komplicētās halucinācijas parasti rada indivīdu nespēju saistībā ar šo halucināciju traucējošu dabu (mežonīgi dzīvnieki, fantastiski cilvēkveidīgi radījumi). Ilūzijas veidojas reālo bilžu pārveidošanas rezultātā un parādās biežāk dienas tumšajā laikā. Dzirdes, ožas un taktīlās halucinācijas ir retāk sastopamas [44]. Halucinācijas ir riska faktors kognitīvo traucējumu un demences attīstībai [45].

Riska faktori – lielāks pacienta vecums, ilgāka slimības gaita, kognitīvie traucējumi, izteikti PS simptomi, miega traucējumi (somnia), redzes traucējumi [33].

Psihotisku simptomu attīstības risks palielinās PS vēlīnajā stadijā tiem pacientiem, kuri terapijā saņem dopamīnerģiskus medikamentus lielās devās un kuri cieš no REM miega uzvedības traucējumiem (RBD) [33].

- **Sāpes** ir biežākais nemotorais simptoms PS agrīnajā stadijā, un to prevalence pieaug, slimībai progresējot. Hroniskas sāpes attīstās 30-85% pacientu [46], un 46% tās tieši saista ar PS [33].

*Sāpju klasifikācija [33]:*

- muskuloskeletālas sāpes: krampju sajūtas, artralģiskas, mialģiskas sajūtas locītavās un muskuļos; pastiprina rigiditāte, stīvums, imobilitāte un posturālā nestabilitāte; asociējas ar reimatoloģiskām un ortopēdiskām slimībām;
- distoniskas sāpes: saistībā ar ilgstošām savilkšanas kustībām un pozu, muskuļu kontrakcijas bieži ir ļoti sāpīgas; var fluktuēt atkarībā no medikamentu devas: izsīkšanas fenomena distonija, “agrā rīta distonija”, pīķa devas distonija;

- radikulāras/neiropātiskas sāpes: sāpes saknītes vai nerva inervācijas zonā, izpaužas ar motoriem un jušanas traucējumiem;
  - centrālas vai primāras sāpes: dedzināšana, tirpšana, “skudriņu skraidīšana”; sāpēm var būt veģetatīvas īpašības, viscerālās sajūtas vai dispnoja; var mainīties atkarībā no medikamentu devas;
  - akatīzija: subjektīva nemiera sajūta, ko bieži pavada vajadzība kustēties; var fluktuēt atkarībā no medikamentu devas, uzlabojums, saņemot *Levodopum* terapiju;
  - citas sāpes: orālās vai genitālās sāpes; dedzināšanas sajūta mutē; var izpausties kā sensorais izsīkšanas fenomens.
- **Miega traucējumus** sastop 1.5 līdz 3.5 reizes biežāk pacientiem ar verificētu PS nekā veselo cilvēku populācijā vai pacientiem ar citām hroniskām slimībām. Miega traucējumus konstatē 66-90% pacientu ar PS, un no tiem vairāk cieš pacienti vēlīnajā slimības stadijā [33].

Nakts traucējumi tiek iedalīti trīs tipos [31]:

- saistīti ar PS motorajiem simptomiem – nakts akinēzija, „agrā rīta distonija”, sāpīgi krampji, trīce, grūtības pagriezties gultā;
  - nakts uzvedības traucējumi (uzbudinājums, apjukums) saistīti ar psihiatrisku simptomu esamību un/vai ārstēšanu (halucinācijas, depresija, trauksme);
  - citi miega traucējumi: 37% insomnija (miega fragmentācija), 30% REM miega uzvedības traucējumi, 15% nemierīgo kāju sindroms, 21% periodiskās locekļu kustības miegā un pārmērīga miegainība dienas laikā.
- *Insomnija* izpaužas ar grūtībām aizmigt, miega fragmentāciju, biežām pamošanās epizodēm un agru piecelšanos no rītiem. Insomnijas prevalence sastāda 40 līdz 80% un to ietekmē slimības motorie simptomi – akinēzija (grūtības pagriezties gultā), rigiditāte, distonija („agrā rīta distonija”) un sāpes „OFF” periodā, kā arī nakts urinācijas traucējumi (*nocturia*), RLS un elpošanas ceļu saslimšanas. Vidēji 20% PS pacientu cieš no obstruktīvas miega apnojas sindroma [47].

Riska faktori – depresija un trauksme, *Levodopum* terapijas ilgums, slimības ilgums [33].

Abnormālas kustības miega laikā var būt vienkāršas (mioklonijas) un kompleksas (nemierīgo kāju sindroms un periodiskas locekļu kustības miegā), kas var radīt biežas pamošanās epizodes [33].

- *Periodiskas locekļu kustības miegā* (PLMS) izpaužas kā ritmiskas kustības – pēdas lielā pirksta ekstenzija vai kājas fleksija potītes un ceļa locītavā. PLMS sastop 15% PS gadījumos, tās mazina *Levodopum* terapija [33].
- *Nemierīgo kāju sindroms* (RLS) – raksturīgas traucējošas sajūtas dziļi kājās, radot nepieciešamību tās kustināt; pēc kustībām diskomforts īslaicīgi mazinās. RLS izskaidro iemigšanas problēmas un bieži asociējas ar PLMS [33].
- *REM miega uzvedības traucējumi* (RBD) – izpaužas ar atonijas (normāla muskuļu tonusa samazinājuma) zudumu REM miega fāzē ar tiešu sasaisti ar sapņa saturu un darbību sapnī. Šīs nestereotipiskās ātrās kustības miega laikā rada savainošanās un krišanas risku [33].

RBD ir riska faktors PS attītibai [48].

- *Parasomnija* ietver spilgtus sapņus, izmainītu sapņu saturu, nakts murgus, šausmas, nakts vokalizācijas, RBD, nakts halucinācijas, runāšanu miegā, somnambulismu un panikas lēkmes. Biežākās parasomnijas ir RBD un nakts halucinācijas. Parasomnijas mazāk traucē pašu pacientu, bet ievērojami ietekmē viņa dzīvesbiedru [33].
- *Pārmērīga miegainība dienas laikā* (EDS) raksturojas ar biežām iemigšanas lēkmēm, kuru iemesls ir insomnija, depresija, disautonija (nakts hiperhidroze un *nocturia*) un atsevišķu medikamentu pielietošanu terapijā. EDS biežāk sastopama PS vēlīnajā stadijā, pacientiem ar kognitīviem traucējumiem un depresiju, ilgstošu *Levodopum* terapiju un halucinācijām [33].
- ***Disautonija*** sevī ietver ortostatisku hipotensiju, aizcietējumus, urinācijas un seksuālus traucējumus, svīšanas izmaiņas [49].

Autonomā disfunkcija korelē ar slimības ilgumu un smagumu, papildus riska faktori ir vīrieša dzimums, pacienta vecums, lielas *Levodopum* devas [50].

- *Ortostatiska hipotensija* tiek definēta kā SAS samazināšanās par  $\geq 20$  mm/Hg un/vai DAS samazināšanās par  $\geq 10$  mmHg trešajā minūtē pēc piecelšanās kājās [33].

Ortostatisku hipotensiju konstatē 20-58% PS pacientu [33].

- *Apakšējo urīnceļu problēmas* izpaužas kā bieža urinācija, *nocturia* un urīna nesaturēšana [33].
- *Seksuāla disfunkcija* novērojama pusei līdz divām trešdaļām pacientu ar PS. Biežākie funkciju traucējumi – samazināts libido, erekcijas un ejakulācijas problēmas [33, 294]. Sievietēm var būt arī samazināta maksts lubrikācija, involuntāra urinācija dzimumakta laikā [295].
- *Aizcietējumi* ir biežs simptoms pacientiem ar PS, kas var parādīties slimības sākumā un pat apsteigt klasiskos parkinsonisma simptomus par 10 līdz 18 gadiem [33]. Traucējoši aizcietējumi attīstās 45-60% gadījumos (galvenokārt slimības vēlīnajā stadijā) un izpaužas kā defekācijas grūtības un samazināta zarnu motilitāte [51].

**Parkinsona slimības vēlīnajā stadijā** pēc ilgstošas un efektīvas *Levodopum* terapijas attīstās motorās fluktuācijas, kas izpaužas kā bradikinēzijas, rigiditātes un tremora simptomu svārstības, nereti kombinācijā ar diskinēzijām. Kaut arī šīs problēmas parasti neparādās, uzsākot *Levodopum* terapiju, tās kļūst par arvien lielāku apgrūtinājumu aptuveni 75-80% PS pacientu pēc 5 līdz 10 gadu ilgas terapijas ar *Levodopum*. Motorās komplikācijas biežāk sastopamas pacientiem ar slimības agrīnu sākumu (pirms 60 gadu vecuma) [52].

Parkinsona slimības agrīnajā stadijā terapeitiskā atbildes reakcija uz *Levodopum* ir pastāvīga un ilgstoša, kas paredz medikamenta vienkāršu lietošanas režīmu - 2 vai 3 reizes dienā. Galveno motoro simptomu un dzīves kvalitātes uzlabojums ir acīmredzams un vairākums pacientu neatzīmē simptomu atgriešanos pat vairākas stundas pēc medikamenta darbības laika. Šis periods pazīstams kā *Levodopum* "medusmēneša" periods [52].

- I) Pirmā motorā komplikācija ir *Levodopum* darbības laika saīsināšanās, tā saucamais “wearing OFF” jeb izsīkšanas fenomens. Šis fenomens raksturojas ar atkārtotu parkinsonisma simptomu parādīšanos mazāk kā 4 stundu laikā pēc *Levodopum* devas ieņemšanas. Motoro simptomu pastiprināšanos pirms pirmās *Levodopum* rīta devas apzīmē ar terminu „agrā rīta akinēzija” [52].
- II) Slimībai progresējot, svārstības no “ON” perioda (darbojoties medikamentam) uz “OFF” periodu (beidzoties medikamenta darbībai) notiek biežāk, radot vairākus „OFF-ON-OFF” ciklus visas dienas garumā. Tajā pašā laikā *Levodopum* ieņemšana saistīta ar diskinēziju (gribai nepakļautu kustību) attīstību, kas izpaužas galvenokārt ar horejai līdzīgām kustībām, bet var būt arī distoniskas, miokloniskas vai stereotipas kustības [52].
- III) Pīķa devas jeb “ON” perioda diskinēzijas attīstās laikā, kad *Levodopum* efekts parkinsonisma simptomu mazināšanā sasniedz maksimumu, bet ne vienmēr tas sakrīt ar *Levodopum* plazmas koncentrācijas virsotni. Tiek uzskatīts, ka pīķa devas diskinēziju laikā *Levodopum* pīķa koncentrācija ir galvas smadzenēs. Gribai nepakļautās kustības biežāk skar galvu, ķermeni un ekstremitātes, bet sākas pēdās [52].
- IV) Divfāziskas diskinēzijas attīstās *Levodopum* darbības sākumā un beigās, bet minimāli izpaužas motoro simptomu labas kompensācijas laikā. Diskinēziju tipiskā izpausme ir relatīvi pēkšņs sākums, atkārtotas kustības apakšējās ekstremitātēs un gribai nepakļautu kustību kombinācija ar parkinsonisma simptomiem ķermeņa augšējā daļā „ON” perioda beigās. Šis diskinēziju veids ir rets, tas neparādās katrā *Levodopum* devas ciklā un attīstās Parkinsona slimības vēlīnajā stadijā, pirms tam pastāvot pīķa devas diskinēzijām [52].
- V) „OFF” perioda distonija bieži skar pēdas un apakšējās ekstremitātes. Tā mēdz būt lokāla, segmentāra vai ģeneralizēta, bet biežāk izpaužas kā sāpīgi distoniski krampji pēdās vai kāju pirkstos. Distonija attīstās, pacientam nesaņemot *Levodopum* terapiju nakts laikā („agrā rīta distonija”) vai „OFF” periodos dienas laikā. „OFF” perioda distonija

gandrīz vienmēr ir sāpīga un biežāk to novēro ar parkinsonisma simptomiem vairāk skartajā ķermeņa pusē [52].

- VI) Parkinsona slimības vēlīnajā stadijā sašaurinās medikamentu terapeitiskais logs un samazinās diskinēziju manifestēšanās sliekšnis. Šajā stadijā grūti piemeklēt *Levodopum* devu, kura vienlaikus būtu gan efektīva, gan neizraisītu diskinēzijas. Turklāt pacienti var saskarties ar ātru un neparedzamu pāreju starp "ON" un "OFF" periodiem. *Levodopum* devas darbības ilgumam saīsinoties (mazāk par 90-120 min.) un pagarinoties „OFF” periodam, parādās nepieciešamība palielināt devu skaitu, kas provocē “devu kļūdu” jeb aizkavētās atbildes rašanos. „ON/OFF” fenomens raksturojas ar neparedzamām fluktuācijām, kad „OFF” periods iestājas pēkšņi, jebkurā laikā un nav atkarīgs no medikamenta devas. Šīs problēmas bieži rodas pēcpusdienā vai vakara pusē un atspoguļo *Levodopum* uzsūkšanās aizkavēšanos un pagarinātu laiku, lai šķērsotu hematoencefālo barjeru. „OFF” perioda neparedzamība ievērojami palielina pacienta funkcionālo nespēju un pielietotā medikamentozā terapija sniedz tikai īslaicīgu efektu, nespējot pilnībā mazināt motoros simptomus [52].
- VII) “Piesalšanas” fenomens jeb *freezing of gait* (FOG) tiek definēts kā īsa, epizodiska nespēja paiet uz priekšu, neskatoties uz vēlmi staigāt. Pacients pēkšņi pāris sekundes vai minūtes zaudē spēju kustēties, kas biežāk attīstās, uzsākot iešanu vai ejot cauri ierobežotai telpai kā durvju aile, lifts. Tas ir viens no potenciāli bīstamākajiem Parkinsona slimības motorajiem simptomiem, jo var novest pie kritieniem un funkcionālās neatkarības samazinājuma vai zuduma [52,53].
- VIII) Nemotoro simptomu fluktuācijas var parādīties kā „OFF”, tā arī „ON” periodā un biežāk izpaužas ar neiropsihiatriskiem (trauksme, depresija), veģetatīviem traucējumiem (arteriālā asinsspiediena izmaiņas, urinācijas traucējumi, termoregulācijas izmaiņas) un sensorām sūdzībām (sāpes, nogurums, akatīzija)[29,54].



### 1.1.6. Diagnostiskie kritēriji

Parkinsona slimības savlaicīga diagnostika ir būtiska slimības efektīvai terapijas vadībai un pacienta dzīves kvalitātes saglabāšanai. Slimības diagnostika, sevišķi agrīnajā stadijā, var radīt grūtības un 10-30% pacientu ar sākumā diagnosticētu Parkinsona slimību vēlāk diagnoze tiek pārskatīta [22].

**Lielbritānijas PS Biedrības Smadzeņu bankas** (*Queen Square Brain Bank, QSBB*) **klīniskie kritēriji** ir visplašāk izmantotie PS diagnostikā [55]:

**1.solis** – pazīmes, kurām **ir jābūt**, parkinsonisma sindroma diagnostikā:

- bradikinēzija (lēnums uzsākot kustību ar progresējošu ātruma un amplitūdas samazināšanos pie atkārtotām darbībām) un vismaz viens no sekojošiem simptomiem:
  - muskuļu rigiditāte (stīvums, neelastība);
  - 4-6 Hz miera trīce;
  - posturāla nestabilitāte, ko neizraisa primāri redzes, vestibulāri, cerebellāri vai dziļās jušanas traucējumi.

**2.solis** – pazīmes, kurām nevajadzētu būt jeb PS **izslēgšanas kritēriji**:

- anamnēze par atkārtotiem cerebrāliem infarktiem ar pakāpeniski progresējošiem parkinsonisma simptomiem;
- anamnēze par atkārtotām galvas traumām;
- encefalīts anamnēzē;
- okulogīrās krīzes;
- simptomu sākšanās pēc ārstēšanas ar neiroleptiskiem preparātiem;
- vairāk kā viens slims radnieks;
- ieilgusi remisija;
- tikai vienpusējas slimības pazīmes 3 gadu garumā un ilgāk;
- supranukleāra skata parēze;
- cerebellāras pazīmes;
- agrīni izteikti autonomās nervu sistēmas traucējumi;
- agrīna izteikta demence ar atmiņas, valodas traucējumiem un apraksiju;
- pozitīvs Babinska simptoms;
- smadzeņu tumors vai komuniscējoša hidrocefālija kompjūtertogrammā (CT);

- nav efekta (negatīva atbilde) uz lielām *Levodopum* devām;
- MPTP (*1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridīns*) iedarbība.

### 3.solis – Parkinsona slimības **papildus** (atbalstošie) **kritēriji**

Nepieciešami 3 vai vairāk kritēriji, lai tiktu apstiprināta galīgā PS diagnoze:

- vienpusējs sākums;
- ir miera trīce;
- progresējoša slimības norise;
- persistējoša skartās puses asimetrija;
- teicama atbilde uz *Levodopum* (70-100%);
- *Levodopum* inducēta izteikta horeja;
- atbilde uz *Levodopum* 5 gadus un vairāk;
- slimības klīniskā norise 10 gadus un vairāk;
- ožas traucējumi (pievienots nesens);
- redzes halucinācijas (pievienots nesens).

## 1.1.7. Diagnostika

Korekta Parkinsona slimības diagnostika ir priekšnoteikums sekmīgai terapijai un pacienta dzīves kvalitātes uzlabošanai. Neskatoties uz visiem nesensajiem atklājumiem PS attēldiagnostikā un ģenētiskā, PS ir klīniski nosakāma diagnoze [22].

### 1.1.7.1. Neuroloģiskā stāvokļa izmeklēšana

Pacientam ar aizdomām par PS ieteicams konsultēties pie neirologa ar pieredzi parkinsonisma sindroma diferenciāldiagnostikā (**2+ līmenis**, DGN, 2016 [23]).

Klīniskai neiroloģiskai izvērtēšanai, diagnozes pārskatīšanai un terapijas efektivitātes kontrolei pacientu atkārtoti ir jākonsultē pēc 3 mēnešiem, pēc tam - pamatojoties uz klīnisko nepieciešamību, bet ne retāk kā 1 reizi gadā (**ekspertu viedoklis**, DGN, 2016 [23]).

## PS diagnostika.

QSBB klīniskie diagnostiskie kritēriji tiek rekomendēti kā iespējami efektīvi (**B līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013[22]) klīniskajā praksē (sk. sadaļu „Diagnostiskie kritēriji” 41. lpp).

## PS dinamiskā izvērtēšana.

- **Vienotā Parkinsona slimības novērtējuma skala** UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) [56]:
  - I daļa – kognitīvo un neiropsihiatrisko simptomu izvērtēšana;
  - II daļa – ikdienas aktivitāšu izvērtēšana;
  - III daļa – motoro simptomu izvērtēšana;
  - IV daļa – terapijas komplikāciju izvērtēšana.
- **Nemotoro simptomu izvērtēšanas skala** pacientiem ar PS (*Non-Motor Symptom assessment scale for Parkinson's Disease*) [57].
- **Starptautiskās Kustību traucējumu un Parkinsona slimības asociācijas papildinātā Vienotā Parkinsona slimības novērtējuma skala** MDS-UPDRS (*Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale*)[58]:
  - I daļa – izvērtē nemotoro simptomu ietekmi uz ikdienas dzīvi;
  - II daļa – izvērtē motoro simptomu ietekmi uz ikdienas dzīvi;
  - III daļa – motoro simptomu izvērtēšana;
  - IV daļa – motoro komplikāciju izvērtēšana.
- **Nemotoro simptomu aptaujas lapa** (*Non-motor symptoms questionnaire*)[59] – sk. 1. pielikumu.
- **Modificētā Hoēna & Jāra skala** (*Hoehn & Yahr scale*)[60].
- Funkcionālo traucējumu pakāpes, darba nespējas procentuāla izvērtēšana pēc **Švāba un Inglenda ikdienas aktivitāšu skalas** (*Schwab and England activities of daily living scale*) [61].
- Ar Parkinsona slimību saistīto bojājumu, aktivitāšu un līdzdalības ierobežojumu vispārējs pārskats atbilstoši **Starptautiskās funkcionēšanas, nespējas un veselības klasifikācijai** SFK (*International Classification of Functioning, Disability and Health*)[89,296] – sk. 6. pielikumu.

- **Multifaktoriāls kritiena riska izvērtējums**, kas ietver motorās funkcijas, līdzsvara, vides un personālo faktoru izvērtējumu. Pacienti pēc 65 g.v., ja bijuši vairāk nekā 2 kritieni 12 mēnešu laikā, piemērojams augsts risks, ja mazāk - seko gaitas un līdzsvara pārbaude [297,298].
- Gaitas un līdzsvara traucējumu izvērtēšanā rekomendē izmantot:
  - Sešu minūšu iešanas testu** (*Six-minute walk test*) - pacienti bez piesalšanas fenomena, kombinējot ar *Borg* skalu (subjektīvs pašsajūtas mērījums fiziskās aktivitātes laikā) [89].
  - Desmit metru iešanas testu** (*Ten-meter walk*) - komfortabla iešanas ātruma izvērtējumam, kombinējot ar *Borg* skalu [89].
  - Timed Up and Go test (TUG)** mobilitātes un **Berga balansa skalu** līdzsvara izvērtējumam, iespējams kombinēt ar duālām aktivitātēm un *Borg* skalu [298,299].

#### 1.1.7.2. Laboratoriskā diagnostika

- Nav rutīnas analīžu, kas apstiprinātu PS diagnozi [23].
- Būtiski ir noteikt laboratoro analīžu minimumu, lai verificētu citas ārstējamas patoloģijas, kas mēdz izpausties ar parkinsonisma simptomiem [22, 23, 62]:
  - TSH, FT4, FT3, urea, kreatinīns, elektrolītu līmenis (t.sk. kalcijs), parathormons, tukšas dūšas glikēmija, B12 vitamīns, folskābe, pilna asins aina, EGĀ, ferritīns, transferīns, ceruloplazmīns, ALAT, ASAT, bilirubīna frakcijas, kopējais olbaltums;
  - varš (Cu) diennakts urīnā;
  - ANA, ANCA, RF, dsDNS antivielas, antifosfolipīdu un antikardioliopīnu antivielas, *lupus* antikoagulants;
  - RPR, *Borrelia burgdorferi* antivielu titrs, HIV, anti-HCV;
  - CSŠ analīze – citoze, glikozes līmenis un kopējais olbaltuma daudzums;
  - progresējošas demences gadījumā CSŠ nosakāms 14-3-3 proteīns, lai izslēgtu Kreicfelda-Jākoba slimību.

#### 1.1.7.3. Funkcionālā diagnostika

- a) Autonomās nervu sistēmas izmeklēšanas testi.

Simptomi, kas raksturo autonomo disfunkciju, ir bieži sastopami PS gadījumā. Līdz ar slimības progresēšanu, pieaug to prevalence un smaguma pakāpe. Parkinsona slimības pacientiem attīstās tādi autonomie simptomi kā ortostatiska hipotensija, agrīni uroģenitālie traucējumi vai aizcietējumi, dažreiz pat pirms motoro simptomu parādīšanās [22].

Autonomo disfunkciju PS gadījumā ir svarīgi noteikt gan diagnostiskos, gan terapeitiskos nolūkos. To nosaka, izmantojot atbilstošus autonomās nervu sistēmas izmeklēšanas testus (AFT), no kuriem lielākā daļa PS gadījumā atbilst pierādījuma IV klasei (EFNS/MDS-ES, 2013 [22]).

- *Termoregulatoro sviedru testu* izmantošana PS un MSA gadījumā līdz šim uzrādīja pretrunīgus rezultātus. Tiek uzskatīts, ka ādas temperatūras un asins plūsmas mērījumi atšķir MSA no PS (aukstās rokas pazīme), lai gan šīm slimībām ir uzskatāms pārklājums[22].
- *Ortostatiskās hipotensijas* izvērtēšana – arteriālā asinsspiediena un sirdsdarbības frekvences noteikšana, apguļoties un atrodoties guļus – 5. minūtē. Atkārtotie mērījumi, pieceļoties stāvus un stāvot – 1. un 3. minūtē. Tests pozitīvs, ja stāvot trešajā minūtē SAS samazinās par  $\geq 20$  mmHg vai DAS samazinās par  $\geq 10$  mmHg [63].
- *Ewing and Clarke testa* pielietojums autonomās disfunkcijas diagnostikā [64].
- *Pēcмикcijas atlieku urīna* daudzuma palielināšanos (normāls atlieku urīna daudzums  $< 100$  ml [65,66]) konstatē pacientiem ar PS, MSA un PSP [67].

AFT palīdz noteikt autonomo disfunkciju pacientiem ar PS. Dažas autonomās disfunkcijas pazīmes, piemēram, ortostatiska hipotensija vai palielināts atlieku urīna daudzums ir svarīgi aspekti tālākas terapeitiskās taktikas noteikšanai. Šajā brīdī tomēr vēl nav pietiekošo pierādījumu, lai PS gadījumā noteiktu AFT rekomendācijas līmeni (EFNS/MDS-ES, 2013 [22]).

#### b) Ožas testi.

Ožas traucējumu prevalence PS gadījumā variē no 73% līdz 90%. Vislabāk validētais un visplašāk lietotais kvantitatīvais skrīninga tests smaržu identificēšanai

ir *UPSIT* (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*) tests. Ožas testi ir pieejami arī ar etniski specifiskām smaržām [22]. The *Sniffin' Sticks* ožas izvērtēšanas tests palīdz PS diferencāldiagnostikā no Parkinsona-plus sindromiem [68].

Atšķirībā no Parkinsona slimības, MSA, esenciāla tremora, progresējošas supranukleāras oftalmoplēģijas un kortikobazālas deģenerācijas gadījumā ožas funkcija ir normāla vai viegli traucēta [22].

Vaskulāra parkinsonisma un medikamentu inducēta parkinsonisma gadījumā ožas funkcija biežāk ir neskarta [22].

Monogēnas PS, īpaši recesīvas formas gadījumā, ožas funkcija ir izmainīta mazāk, salīdzinot ar idiopātisku PS [22].

Ožas traucējumi tiek vērtēti kā Parkinsona slimības nemotorais simptoms, tie var būt nosakāmi pat slimības pre-motorā stadijā. Atbilstoši populācijā veiktajiem pētījumiem hiposmijas sensitivitāte, lai identificētu indivīdus, kuriem pastāv PS attīstības risks, ir augsta (>80%), bet specifitāte ir zema – līdz pat vienai trešdaļai gados veciem indivīdiem vispārējā populācijā konstatē ožas zudumu [22].

Ožas funkcijas izvērtēšana palīdz diferencēt Parkinsona slimību no:

- atipiska un sekundāra parkinsonisma sindroma (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [22]);
- Parkinsona slimības recesīvām formām (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [22]);
- ožas testēšana PS gadījumā var tikt apsvērta kā diagnostiska skrīninga procedūra (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [22]), bet ne kā slimības progresijas indikators (**B līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [22]). Ožas testēšana ir jutīgs skrīninga tests PS pre-motorā stadijā (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [22]), taču tas nav specifisks. Ja ir konstatēta hiposmija, tad būtu jāveic arī citi specifiski PS diagnostiskie testi [22].

#### c) Neirofizioloģiskie testi.

Rutīnas EEG izmeklējums būtu lietderīgs PS pacientiem ar aizdomām par demenci, bet tas nevar diferencēt PS no citiem parkinsonisma sindromiem [22].

Polisomnogrāfija (PSG) ir zelta standarts REM miega uzvedības traucējumu diagnostikā un pielietojama arī citu miega traucējumu gadījumos, piemēram, pie

pārmērīgas miegainības dienas laikā, ko bieži sastop pacientiem ar PS un MSA, taču retāk – citu neirodeģeneratīvu parkinsonisma sindromu gadījumos [22].

Tremora analīze var palīdzēt diferencēt parkinsonisma miera un posturālu tremoru no citiem tremora iemesliem [22].

#### **1.1.7.4. Medikamentu lietošanas testi**

Par korekti noteiktu PS diagnozi liecina arī laba atbildes reakcija uz dopamīnērgisko medikamentu terapiju, savukārt slikta atbildes reakcija kalpo par diagnozes izslēgšanas kritēriju [22].

Visaptverošs sistemātisks ziņojums par pētījumiem tika publicēts 2000. gadā [69], kurā noteica medikamentu (*Levodopum* un/vai *Apomorphini hydrochloridum*) lietošanas testu precizitāti PS diagnostikā no citiem parkinsonisma sindromiem. Ziņojumā tika secināts, ka medikamentu lietošanas testu precizitāte ir līdzīgā kā hroniskas *Levodopum* terapijas gadījumā [22].

Ja pacientam ar parkinsonismu, kurš pirms tam nav lietojis medikamentus, vai pašā terapijas sākumā iztrūkst motoro simptomu uzlabojums pēc medikamenta lietošanas testa, ne vienmēr tiek izslēgta pozitīva atbildes reakcija uz preparāta ilgstošāku lietošanu. Viltus negatīvu medikamentu lietošanas testu rezultātu gadījumos pozitīva atbildes reakcija uz ilgstošu medikamenta lietošanu var rasties līdz pat 40% gadījumu. Ja seko negatīva atbilde uz *Apomorphini hydrochloridum*, tad varētu papildus izmantot *Levodopum* lietošanas testu, jo dažkārt tiek ziņots, ka pacienti, kuri neatbild uz *Apomorphini hydrochloridum*, varētu atbildēt uz *Levodopum* [22].

Amerikas Neirologu Akadēmijas jeb *American Academy of Neurology* (AAN) komitejas paziņojumā [70] tika atzīts, ka *Levodopum* un *Apomorphini hydrochloridum* lietošanas testi visticamāk ir lietderīgi, lai atšķirtu PS no citiem parkinsonisma sindromiem. AAN Komitejas locekļi secināja, ka diagnostiskais ieguvums starp abiem testiem ir līdzīgs, bet pastāv augsts viltus pozitīvu un viltus negatīvu rezultātu biežums [22].

Medikamentu lietošanas testi netiek rekomendēti *de novo* parkinsonisma pacientu diagnostikai un nav pietiekamu pierādījumu, kas atbalstītu to nozīmi PS un citu parkinsonisma sindromu diferencēšanā [22].

### 1.1.7.5. Neiropsiholoģiskā kognitīvo spēju izpēte

Kognitīvo un neiropsiholoģisko funkciju izvērtēšanai PS diagnostikā galvenokārt ir nozīme citu parkinsonisma sindromu izslēgšanā. Viegļus kognitīvus traucējumus konstatē 25.8% pacientu ar diagnosticētu Parkinsona slimību [22].

Nacionālais Neiroloģisko slimību un Cerebrāla infarkta Institūts (*The National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) rekomendē skalas, kuras var tikt lietotas datu apkopošanai klīniskos pētījumos un piemērojamas visām PS stadijām [22].

Mattis Demences novērtēšanas skala (*Dementia Rating Scale-2*) ir validēta PS demences diagnosticēšanai un tiek vērtēta visaugstāk, bet nepraktiska ikdienas klīniskajā lietošanā, jo izpilde prasa daudz laika [22].

Citas rekomendētās skrīninga skalas [22] – *Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R)* un *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*[71] – sk. 2.pielikumu. Abas skalas ir brīvi pieejamas.

Attiecībā uz neiropsiholoģisko funkciju izvērtēšanu rekomendē veikt īsu miega, garastāvokļa un psihozes novērtējumu, jo šīm pazīmēm PS gadījumā var būt diagnostiska nozīme [22].

MDS-UPDRS I daļa satur apstiprinātus skrīninga jautājumus par halucinācijām, psihozēm, kā arī nomāktu garastāvokli, un tiek rekomendēta kā „speciālistam-draudzīgs” skrīninga instruments (**I klase**, EFNS/MDS-ES, 2013 [22]).

Neiropsiholoģiskās funkcijas izvērtēšana ir rekomendēta (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [22]) pacientiem ar aizdomām par PS, un tai jāietver:

- papildus anamnēzes dati no uzticama informācijas avota (aprūpētājs);
- īss kognitīvās funkcijas novērtējums;
- skrīnings – RBD, psihozes un smagas depresijas noteikšanai.

### 1.1.7.6. Attēldiagnostika

#### a) Transkraniāla sonogrāfija.

*Substantia nigra* (SN) hiperehogenitāti transkraniālajā sonogrāfijā (TCS) PS gadījumā pirmo reizi aprakstīta pirms vairāk nekā 15 gadiem [22].

Diagnostiskajā izmeklēšanā tiek izmantotas 2 standarta skenēšanas plaknes [22]:



- Mesencephalic skenēšanas plakne, kur redzami SN, *nucleus ruber* un hiperehogēna viduslīnija (smadzeņu stumbra kodoli);
- trešā ventrikula plakne, kur var redzēt ventrikulāro sistēmu un normāli hipoehogēnus bazālos ganglijus.

Planimetriskie mērījumi hiperehogēniem laukiem anatomiskajā SN vietā dod iespēju iedalīt SN ehogenitāti normālā un izmainītā, atbilstoši vērtībām, kas noteiktas, atsaucoties uz procentīļu skalām. SN lauki tiek klasificēti kā izteikti hiperehogēni (virs 90. percentīles veselā populācijā) un vidēji hiperehogēni (starp 75. un 90. percentīli). Ventrikulārās sistēmas mērījumi un semikvantitatīvi bazālo gangliju novērtējumi ir svarīgi PS diferenciāldiagnostikā [22].

TCS ir lietderīga parkinsonisma sindromu diagnosticēšanā, īpaši attiecībā uz:

- atipisku parkinsonisma sindromu (Parkinsona-Plus sindromu) diferencēšanu (**I klase, A līmenis** [72]);
- sekundāru parkinsonisma sindromu diferencēšanu (**I un II klase, A līmenis** [73]– jutībai, specifitātei un paredzamo parametru vērtībām);
- agrīnu PS diagnostiku klīniski neskaidros gadījumos (**II klase** [74]);
- PS riska grupas indivīdu noteikšanu (**I klase**) ieskaitot asimptomātiskus mutāciju nēsātājus monogēnām PS formām [72,74, 75-79].

### **Ieteikumi.**

Transkraniāla sonogrāfija tiek rekomendēta (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013[22]), lai:

- atšķirtu PS no Parkinsona-Plus sindromiem, kā arī sekundāra parkinsonisma;
- noteiktu agrīnu PS diagnozi;
- noteiktu riska indivīdus PS attīstībai.

#### b) Magnētiskās rezonanses izmeklēšana.

Klīniskajā praksē noderīga izmeklēšanas metode, lai izslēgtu parkinsonisma sindromu, ir konvencionāla magnētiskā rezonanse (cMRI), izvērtējot T2 uzsvērtos attēlus (sensitīva sekvenca uz audu īpašību izmaiņām, t.sk., audu bojājuma noteikšanai) un T1 uzsvērtos attēlus (svarīgi anatomisko detaļu noteikšanai pelēkās/baltās vielas kontrastā) [22].

## **Ieteikumi.**

1.5 T cMRI ir galvenokārt lietderīgs, lai izslēgtu parkinsonisma sindromu citu patoloģiju rezultātā (**B līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [22]).

### c) SPECT

Viena fotona emisijas tomogrāfija jeb SPECT ar selektīviem radioligandiem striatālajām dopamīnērgiskā neirona terminālēm ļauj veikt objektīvu nigrostriatālās dopamīnērgiskās sistēmas mērījumu [22].

Pieejamie presinaptiskie radioligandi nigrostriatālajā ceļā selektīvi piesaistās pie dopamīna transportera (DAT), padarot to par slimības biomarķeri. Visi veiksmīgie DAT saistošie aģenti pieder tropāna derivātu grupai. Eiropā un ASV PS agrīnai diagnostikai un diferenciāldiagnostikai no esenciāla tremora izmanto [<sup>123</sup>I] iofluopānu (FP)-CIT [22].

Dopamīna transportera SPECT izmeklējumā nav iespējams atšķirt PS no Parkinsona-plus sindromiem (piemēram, MSA vai PSP) [22].

Pierādīta SPECT izmantošanas lietderība neuroleptiķu inducēta parkinsonisma gadījumā, diferencējot medikamentu inducētus gadījumus (normāla radioliganda piesaiste) no gadījumiem ar paralēli noritošu dopamīnērgisko deģenerāciju [22].

SPECT attēldiagnostikai ar radioliganda piesaisti pie dopamīna D2 receptoriem nav klīniskas nozīmes, lai apstiprinātu PS diagnozi. Galvenais klīniskais ieguvums post-sinaptiskai SPECT attēldiagnostikai, ir PS diferencēšana no Parkinsona-plus sindromiem. Tomēr [<sup>123</sup>I] IBZM ([<sup>123</sup>I] jodobenzamīds) SPECT nespēj savstarpēji diferencēt Parkinsona-plus sindromus [22].

Metajodobenzilguanidīnu (MIBG) kā norepinefrīna analogu, iezīmētu ar <sup>131</sup>I ([<sup>123</sup>I] MIBG) arī pielieto PS diagnostikā. Parkinsona-plus sindromi un vaskulārs parkinsonisms parasti parāda normālu vai tikai viegli samazinātu sirds [<sup>123</sup>I] MIBG uzņemšanu, kas ir pretējs PS gadījumā, kur [<sup>123</sup>I] MIBG uzņemšana ir ievērojami samazināta vai pilnībā iztrūkst. Galvenais [<sup>123</sup>I] MIBG SPECT trūkums ir zema specifitāte (37.4%), bet jutība ir relatīvi augsta (87.7%) [22].

## Ieteikumi.

DAT SPECT ir reģistrēts Eiropā un ASV, lai varētu atšķirt neurodeģeneratīvu parkinsonismu no esenciāla tremora (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013[12]). DAT SPECT ir indicēts, kad ir izteikta diagnostiska neskaidrība un īpaši pacientiem, kuriem ir atipiska tremora izpausme [22].

Sirds [<sup>123</sup>I] MIBG SPECT attēldiagnostika var palīdzēt, lai atšķirtu PS no Parkinsona-plus sindromiem (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013[22]).

Visi citi SPECT attēldiagnostikas izmeklējumi neatbilsts reģistrācijas standartiem un nevar tikt rekomendēti rutīnas klīniskai izmantošanai [22].

### d) Pozitrona emisijas tomogrāfija.

Pozitrona emisijas tomogrāfiju (PET) PS diagnostikā galvenokārt izmanto 2 mērķiem:

- I. striatālā dopamīna deficīta (SDD) noteikšanai, kas saistīts ar neurodeģeneratīviem parkinsonisma sindromiem, t.sk. PS, MSA, PSP un CBD un atšķirtu tos no esenciāla un distoniska tremora, kā arī medikamentu inducēta un psihogēna parkinsonisma [22].

18F-DOPA (L-6-[18F] fluoro-3,4-dihidroksifenilalanīns) ligands- tiek noteikta aromātisko aminoskābju dekarboksilāzes (AAD) aktivitāte presinaptiskajā terminālā. PS gadījumā samazinās radioaktīvā liganda piesaiste *putamen* un *nucleus caudatus* rajonā [80, 81].

DTBZ (11C-dihidotetrabenazīns) ligands palīdz izvērtēt dopamīna sintēzes un izdalīšanas izmaiņas, sasaistoties ar VMAT2 (*vesicular monoamine transporter 2*) presinaptiskās membrānas pūslīšiem. PS gadījumā novēro samazinātu liganda piesaisti *striatum* [80, 81].

PET liganda *11C-raclopride* (RAC) piesaiste pie postsinaptiskās membrānas D2 receptoriem PS gadījumā ir nedaudz samazināta *putamen*, praktiski neskarot *nucleus caudatus* [80].

- II. Ar PET palīdzību nosaka smadzeņu audu glikozes metabolismu konkrētos smadzeņu rajonos [22].

18F-fluorodeoksiglikozes (FDG) PET ļauj noteikt PS gadījumā palielinātu metabolismu *globus pallidus* un *putamen, thalamus, pons* un *cerebellum*, samazinātu metabolismu frontālajā daļā, premotorajos un parietālajos asociatīvajos laukos [82].

#### 1.1.7.7. Ģenētiskā testēšana

Tā kā nav pieejama specifiska ārstēšana ģenētiski pierādītajos gadījumos, ģenētiskās testēšanas mērķis PS gadījumā ir orientēts uz pacientu un viņa ģimenes locekļiem ar mērķi noteikt slimības prognozi un ģenētisko risku PS neskartajiem radniekiem [22].

Pieejami pierādījumi sniedz **B līmeņa** (EFNS/MDS-ES, 2013 [22]) rekomendācijas ģenētiskai testēšanai Parkinsona slimības diagnostikā. Specifisku mutāciju ģenētiskā testēšana ir rekomendēta individuālā kārtā, ja ir pozitīva ģimenes anamnēze (konstatēta PS vismaz diviem pirmās pakāpes radniekiem) vai attīstās sporādiska PS ar sākumu pirms 45 gadu vecuma (**ekspertu viedoklis**, DGN, 2016 [23]).

#### Ieteikumi.

- Testēšana *SNCA* punktveida mutāciju un gēna multiplikāciju noteikšanai tiek rekomendēta tikai ģimenēm, kur skarti vairāki ģimenes locekļi un vairāk nekā vienā paaudzē – ar paredzamu autosomāli dominantu pārmantojamību, ar agrīna vai vēlīna sākuma PS (**B līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [22]).
- *LRRK2* ģenētiskā testēšana tiek rekomendēta pacientiem ar klīniski tipisku PS ainu un pozitīvu ģimenes anamnēzi, kas paredz autosomāli dominantu pārmantojamību (**B līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [22]).
- Noteiktās populācijās pacientiem ar sporādisku saslimšanu vajadzētu ierobežot ģenētisko testēšanu, lai meklētu *LRRK2* mutācijas (piemēram, populācijā ar zināmu augstu mutāciju biežumu) [22].
- Ģenētiskā testēšana *GBA* gēna mutāciju noteikšanai tiek rekomendēta pacientiem ar tipisku PS ar vai bez pozitīvas ģimenes anamnēzes, kurām precizēta patoģenētiskā nozīme attiecīgajā populācijā [22].

- Ģenētiskā testēšana *Parkin*, *PINK1* un *DJ-1* ģēnu mutāciju noteikšanai tiek rekomendēta pacientiem ar tipisku PS un pozitīvu ģimenes anamnēzi, kas paredz recesīvu pārmantojamību, īpaši, kad slimības sākums ir pirms 50 gadu vecuma (**B līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [22]). Sporādiskos gadījumos *Parkin*, *PINK1* un *DJ-1* ģenētiskā testēšana tiek rekomendēta, kad ir ļoti agrīns slimības sākums [83], būtībā pirms 40 gadu vecuma (**B līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [22]).
- *ATP13A2* (*PARK9*), *PLA2G6* (*PARK14*) un *FBX07* (*PARK15*) ģēnu testēšana var tikt apsvērta gadījumos ar ļoti agrīnu PS sākumu (<30 g.v.) un, ja netiek konstatētas mutācijas *Parkin*, *PINK1* un *DJ-1* ģēnos (**B līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [22]).

### 1.1.8. Profilakse

- Daļa no riska faktoriem nav modificējami (vecums, dzimums, genotips). Epidemioloģiskajos pētījumos noteiktie potenciāli modificējamie riska faktori ir vides faktori un izvairīšanās no galvas traumu gūšanas [11].
- Krasā pretstatā ar citām biežām hroniskām saslimšanām tādi dzīvesveida faktori kā smēķēšana, kofeīna un alkohola lietošana samazina PS attīstības risku [11,20].
- PS attīstības riska mazinoša efektivitāte novērota arī dažiem medikamentiem, piemēram, kalcija kanāla blokatoriem, nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem un statīniem [11].
- Negatīva saistība pastāv starp PS un palielinātu urātu līmeni asinīs, jo daži pētījumi liecina par urātu līmeņa protektīvu ietekmi [11].

### 1.1.9. Ārstēšana

Parkinsona slimības ārstēšanas stratēģija atkarīga no pacienta vecuma, slimības stadijas, visvairāk traucējošiem simptomiem, līdzsvara starp nozīmētās terapijas efektivitāti un blakusparādību attīstības risku, kā arī citiem faktoriem [84].

### 1.1.9.1. Parkinsona slimības ārstēšana agrīnajā stadijā

1.1.9.1.1. Ieteikumi terapijas uzsākšanai pacientiem, kuri iepriekš nesaņēma Parkinsona slimības ārstēšanu.

Medikamentu izvēle atkarīga no spējas uzlabot motoros simptomus (labāk *Levodopum*) salīdzinājumā ar risku attīstīties motorām komplikācijām (daudz biežāk gados jauniem pacientiem; dopamīna agonisti aizkavē komplikāciju attīstību) un neiropsihiatriskām komplikācijām (daudz biežāk gados veciem pacientiem un pacientiem ar kognitīviem traucējumiem; biežāk provocē dopamīna agonisti)[84].

#### Terapijas izvēle

- MAO-B inhibitori (*Selegilini hydrochloridum, Rasagilinum*) (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).
- Perorālie vai transdermālie dopamīna agonisti. Pierādīta efektivitāte ir *Pramipexolum, Piribedilum, Ropinirolum* un *Rotigotinum* (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]). Iniciāla terapija ar dopamīna agonistiem būtu rekomendējama gados jauniem pacientiem (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

Ne-ergota dopamīna agonisti ir jāitrē līdz klīniski efektīvai devai (**1++ līmenis**, DGN, 2016 [23]).

Lai novērstu blakusparādības, ieteicams izmantot citu ne-ergota dopamīna agonistu vai citas klases medikamentu (**1+ līmenis**, DGN, 2016 [23]).

Ergota atvasinājuma dopamīna agonisti netiek rekomendēti kā pirmās rindas medikamenti, jo pastāv fibrotisku izmaiņu attīstības risks [84]. Ergota dopamīna agonistus var izmantot, ja terapija ar ne-ergota dopamīna agonistiem nav pietiekami efektīva, vai netiek tolerēta. Uzsākot terapiju ar ergota dopamīna agonistiem un ar ik 12 mēnešu intervālu nepieciešams izvērtēt sirds vārstuļu funkciju, veicot EhoKG izmeklējumu, bet pirms terapijas uzsākšanas jāizvērtē nieru funkcionālie rādītāji, jānosaka EGĀ un jāveic plaušu pārskata rentgenogramma (RTG) (**ekspertu viedoklis**, DGN, 2016 [23]).

- *Levodopum* ir PS simptomātiskai ārstēšanai efektīvākais pieejamais medikaments (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

*Levodopum* jālieto iespējami zemā, bet pietiekami efektīvā devā, lai aizkavētu motoro komplikāciju attīstību (**1++ līmenis**, DGN, 2016 [23]).

Medikamenta ilgstošas darbības formas vai kombinācija ar *Entacapomum* nav efektīva motoro komplikāciju aizkavēšanā (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

Medikamenta ilgstošas darbības formas neiesaka lietot kā pirmās izvēles terapiju pacientiem ar PS slimības agrīnajā stadijā (**1+ līmenis**, DGN, 2016 [23]).

Medikamenta ilgstošas darbības formas un dopamīna agonistus var izmantot nakts motoro simptomu terapijā (**ekspertu viedoklis**, DGN, 2016 [23]).

- MAO-B inhibitori, dopamīna agonisti vai *Levodopum* ir jāizmanto PS simptomātiskai terapijai slimības agrīnajā stadijā (**1++ līmenis**, DGN, 2016 [23]).
- *Amantadini hydrochloridum* vai antiholīnērgiskie līdzekļi (**B līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

*Amantadini hydrochloridum* iesaka apsvērt kā otrās izvēles medikamentu PS ārstēšanai slimības agrīnajā stadijā (**ekspertu viedoklis**, DGN, 2016 [23]).

- Rehabilitācija – saistībā ar pierādījumu trūkumu slimības agrīnajā stadijā, ieteikumu nav (EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

#### 1.1.9.1.2. Ieteikumi sākotnējās terapijas korekcijai Parkinsona slimības pacientiem bez motorām komplikācijām.

##### Pacients nesāņem dopamīnērgisku terapiju.

- Ja pacientam tika uzsākti MAO-B inhibitori, antiholīnērgiskie līdzekļi, *Amantadini hydrochloridum* vai šo medikamentu kombinācijas – pienāk stadija, kad nepieciešams pievienot *Levodopum* vai dopamīna agonistus (**laba prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

### Pacients saņem dopamīnēģisku terapiju.

- Ja saņem dopamīna agonistus
  - Palielināt devu (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84])
  - Mainīt uz citu dopamīna agonistu (**C līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84])
  - Pievienot *Levodopum* (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84])
- Ja saņem *Levodopum*
  - Palielināt devu (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84])
  - Pievienot dopamīna agonistus (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84])
  - Pievienot COMT inhibitorus (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84])

### Pacientiem ar dominējošu trīci.

- Ja pastāv izteikts tremors
  - Antiholīnēģiskie līdzekļi (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84])
  - *Clozapinum* (**B līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84])
  - Beta blokatori (*Propranololum*) - var pielietot PS agrīnajā stadijā posturāla tremora terapijai, bet tas nevar būt pirmās izvēles līdzeklis (**ekspertu viedoklis**, DGN, 2016 [23])
  - Dziļā smadzeņu stimulācija (DBS) [84]

Parkinsona slimības ārstēšana slimības agrīnajā stadijā - kopsavilkums par izmantojamo medikamentu efektivitāti motoro simptomu kontrolē un komplikāciju aizkavēšanā (EFNS/MDS-ES, 2013 [84]) - skat. 3.pielikumu.

### **1.1.9.2. Parkinsona slimības ārstēšana vēlīnajā stadijā (Parkinsona slimība ar motorām komplikācijām)**

1.1.9.2.1. „Wearing OFF” ārstēšana (beigu devas akinēzija, paredzams „ON-OFF”).

- Pielāgot *Levodopum* devas: pielāgot devu biežumu, lai mazinātu „Wearing OFF” jeb izsīkšanas fenomenu (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).



- Terapijā pievienot COMT vai MAO-B inhibitorus: nevar rekomendēt, kura medikamenta izvēlei jādod priekšroka – abi samazina „OFF” laiku par apmēram 1-1.5 stundu/dienā (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]). Lai gan *Tolcaponum* ir efektīvāks par *Entacaponum*, tas ir potenciāli hepatotoksisks un tiek rekomendēts tikai pacientiem ar neefektīvu citu medikamentozo terapiju [84].

*Rasagilinum* var kombinēt ar *Levodopum* pie motorām fluktuācijām, lai mazinātu „OFF” perioda laiku. Efekts salīdzināms ar COMT inhibitoru *Entacaponum* (**1++ līmenis**, DGN, 2016 [23]).

- Terapijā pievienot dopamīna agonistu: ne-ergota dopamīna agonisti ir pirmās izvēles medikamenti. Dopamīna agonisti samazina „OFF” perioda ilgumu. Neviens no medikamentiem nav pierādījis savu pārākumu, bet var būt lietderīga viena dopamīna agonista nomaiņa uz citu (**B/C līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

Dopamīna agonisti jāpielieto progresējošās PS terapijā, lai mazinātu motorās fluktuācijas (**1++ līmenis**, DGN, 2016 [23]).

Dopamīna agonisti ir jātitrē līdz klīniski efektīvai devai (**1++ līmenis**, DGN, 2016 [23]).

Ergota dopamīna agonistus var izmantot, ja terapija ar ne-ergota dopamīna agonistiem nav pietiekami efektīva, vai netiek tolerēta. Saistībā ar ergota dopamīna agonistu risku izraisīt fibrotiskās izmaiņas (piemēram, sirdī, retroperitoneālajā telpā un plaušās), uzsākot terapiju ar ergota dopamīna agonistiem un ar ik 12 mēnešu intervālu nepieciešams izvērtēt sirds vārstuļu funkciju, veicot EhoKG izmeklējumu, bet pirms terapijas uzsākšanas jāizvērtē nieru funkcionālie rādītāji, jānosaka EGĀ un jāveic plaušu pārskata rentgenogramma (RTG) (**ekspertu viedoklis**, DGN, 2016 [23]).

PS pacientiem ar kognitīviem traucējumiem, demenci un/vai psihotiskām izmaiņām dopamīna agonistu lietošana nav ieteicama (**ekspertu viedoklis**, DGN, 2016 [23]).

- Ja *Levodopum* monoterapija nenodrošina pietiekamu motoro fluktuāciju kontroli, terapijā jāpievieno COMT inhibitoru vai dopamīna agonistu (**1++ līmenis**, DGN, 2016 [23]).

Ilgstošas darbības Levodopum formas: var uzlabot „wearing OFF” (**C līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]) un nakts laika akinēziju (**laba prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

Ilgstošas darbības *Levodopum* formas iesaka pielietot terapijā pacientiem ar progresējošu PS, bet ne kā pirmās izvēles medikamentu (**1+ līmenis**, DGN, 2016 [23]).

- Terapijā pievienot Amantadini hydrochloridum vai holīnērgiskus līdzekļus: papildus antiholīnērgiskie līdzekļi (gados jauniem pacientiem) vai *Amantadini hydrochloridum* var uzlabot stāvokli, mazinot simptomus (**laba prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

#### 1.1.9.2.2. Smagu motoro komplikāciju ārstēšana.

- Dzilā smadzeņu stimulācija (DBS jeb *deep brain stimulation*) *nucleus subthalamicus* vai *globus pallidus pars interna* ir efektīva terapijas metode motoro fluktuāciju un diskinēziju gadījumā (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]), bet saistībā ar blakusparādību risku procedūra tiek rekomendēta pacientiem līdz 70 g.v., kuriem nav nozīmīgu psihiatrisku un kognitīvu problēmu [84].

Bilaterāla elektriska *nucleus subthalamicus* (STN) stimulācija būtu ieteicama pacientiem ar noteiktu idiopātisku PS (**1++ līmenis**, DGN, 2016 [23]) pie sekojošām slimības izpausmēm:

- motorās fluktuācijas un diskinēzijas, kas nepadodas medikamentozai terapijai VAI
- tremors, kas nepadodas medikamentozai terapijai

UN

- minētie simptomi reaģē uz *Levodopum* (>33% uzlabojums pēc UPDRS motorās daļas, tremors nereaģē);
- nav agrīnu demences simptomu (MoCa > 26 balles);
- nav nozīmīgu psihisku vai somatisku blakussaslimšanu;
- nav neiroķirurģisku kontrindikāciju.

Nemot vērā operatīvo iejaukšanos un ar to saistītajiem riskiem, terapijas ieguvumus jāvērtē individuāli [23].

Bilaterālu elektrisku STN stimulāciju var ieteikt pacientiem jaunākiem par 60 gadiem ar noteiktu idiopātisku PS jau pirmajos trīs gados no fluktuāciju un diskineziju sākuma (**1++ līmenis**, DGN, 2016 [23]), ja:

- minētie simptomi reaģē uz *Levodopum* (> 50% uzlabojums pēc UPDRS motorās daļas, tremors nereaģē);
- nav agrīnu demences simptomu (MoCa > 26 balles);
- nav nozīmīgu psihisku vai somatisku blakussaslimšanu;
- nav neiroķirurģisku kontrindikāciju.

Bilaterālu elektrisku *globus pallidus pars interna* (GPi) stimulāciju var ieteikt kā alternatīvu STN stimulācijai pie medikamentozī refraktārām motorām komplikācijām (**1++ līmenis**, DGN, 2016 [23]).

STN stimulācija nodrošina iespēju vairāk reducēt medikamentozo terapiju, salīdzinājumā ar GPi stimulāciju [23].

Uni- vai bilaterālu *nucleus ventralis intermedius thalami* (VIM) stimulāciju var uzskatīt kā terapijas izvēli PS pacientiem ar dominējošu tremoru, ja pastāv kontrindikācijas STN stimulācijai (**2++ līmenis**, DGN, 2016 [23]).

DBS ir invazīva ārstēšanas metode, tāpēc nepieciešams izvērtēt terapijas ieguvumus un riskus. Stimulācija var atšķirties pēc operatīviem un tehniskiem nosacījumiem [23].

*Ar procedūru saistītie blakusefekti* [23]:

- mirstība 0.12-0.4%;
- paliestošs bojājums 1.0-1.1%;
- simptomātiska asiņošana 1.6-5%;
- stimulācijas sistēmas infekcijas risks - 4.5-15% vairāk kā piecos gados, bet intracerebrālas infekcijas risks konstatēts reti.

*Ar stimulāciju saistītie blakusefekti* [23]:

- apātija;
- depresija;
- valodas plūduma ierobežojums;
- īslaicīgas atmiņas izmaiņas;
- suicidālas domas un darbības;
- svara pieaugums, kas pēc diviem gadiem var būt reversibls.

- Subkutānas *Apomorphini hydrochloridum* injekcijas (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [62]) vai pumpis (**C līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

Subkutānas *Apomorphini hydrochloridum* injekcijas var pievienot perorālai terapijai, lai mazinātu „OFF” perioda ilgumu pacientiem ar smagām motorām fluktuācijām (**1+ līmenis**, DGN, 2016 [23]).

Subkutānu *Apomorphini hydrochloridum* pumpi var izmantot, lai mazinātu „OFF” perioda ilgumu un diskinēzijas pacientiem ar smagām motorām komplikācijām (**3 līmenis**, DGN, 2016 [23]).

Šo terapijas formu iesaka uzsākt pie ārsta ar pieredzi šajā jomā, un veicot atbilstošu monitoringu (**3 līmenis**, DGN, 2016 [23]).

- Intrajejunāls *Levodopum/Carbidopum intestinal gel* nozīmējams, izmantojot perkutānu endoskopisku gastrostomiju (PEG) (**C līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

Intrajejunālu *Levodopum/Carbidopum intestinal gel* var pielietot, lai mazinātu „OFF” perioda ilgumu un diskinēzijas pacientiem ar smagām motorām komplikācijām (**ekspertu viedoklis**, DGN, 2016 [23]).

Šo terapijas formu iesaka uzsākt pie ārsta ar pieredzi šajā jomā, ieskaitot kompetenci neiroloģijā un gastroenteroloģijā (**ekspertu viedoklis**, DGN, 2016 [23]).

#### 1.1.9.2.3. Neparedzama „ON-OFF” ārstēšana.

- DBS *nucleus subthalamicus* ir efektīva terapijas metode (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).
- Terapijā pielietot taktiku kā pie diskinēzijām un „Wearing OFF” (**laba prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).
- Terapijā pielietot šķīstošo *Levodopum* un *Apomorphini hydrochloridum* subkutānas injekcijas, lai pagarinātu „ON” perioda laiku (**C līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).
- Var palīdzēt, samazinot vai pārdalot uzturā uzņemto olbaltumvielu apjomu, bet daudz praktiskāka pieeja ir lietot *Levodopum* tukšā dūšā 1 stundu pirms vai 1 stundu pēc katras ēdienreizes (**IV klase**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

#### 1.1.9.2.4. Piesalšanas fenomena ārstēšana.

- Taktika pie piesalšanas „OFF” perioda laikā ir līdzīga kā pie „Wearing OFF” [84].
- Piesalšana „ON” periodā bieži nepadodas dopamīnērgiskai terapijai [84].
- Vizuālie un verbālie palīglīdzekļi empīriski var palīdzēt motoro kustību uzsākšanā (**C līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

#### 1.1.9.2.5. Piķa devas diskinēziju ārstēšana.

- Samazināt *Levodopum* devu, „OFF” laika pagarināšanas risku kompensējot ar pieliecinātu *Levodopum* devu skaitu vai dopamīna agonista devu (**C līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).
- Pārtraukt/samazināt MAO-B vai COMT inhibitorus, pat pastāvot riskam pasliktināties „Wearing OFF” (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

*Rasagilinum* neiesaka lietot diskinēziju terapijā (**ekspertu veidoklis**, DGN, 2016 [23]).

- *Amantadini hydrochloridum* (200-400 mg/dn) (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

*Amantadini hydrochloridum* iesaka PS pacientiem, lai mazinātu *Levodopum* izraisītas diskinēzijas (**1++ līmenis**, DGN, 2016 [23]).

- DBS *nucleus subthalamicus* ļauj samazināt dopamīnērgisko terapiju (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

DBS *globus pallidus pars interna* var reducēt smagas diskinēzijas (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

- Terapijā pievienot atipiskus antipsihotiskus medikamentus, piemēram, *Clozapinum* vai *Quetiapinum* (**C līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).
- *Apomorphini hydrochloridum* subkutānas injekcijas ļauj samazināt *Levodopum* devu (**C līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).
- *Levodopum/Carbidopum intestinal gel* intrahejunāla infūzija (**C līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

#### 1.1.9.2.6. Divfāzisko diskinēziju ārstēšana.

- DBS *nucleus subthalamicus* ir efektīva terapijas metode (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).
- Apsverama stratēģija kā pie pīķa devas diskinēzijām (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).
- Terapijā iesaka palielināt *Levodopum* reizes devu un devu skaitu, pat pastāvot riskam attīstīties pīķa devas diskinēzijām [84].
- Terapijā iesaka mēģināt *Apomorphini hydrochloridum* un intrajejunālo *Levodopum/Carbidopum intestinal gel* infūziju (**C līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

#### 1.1.9.2.7. „OFF” perioda un „agrā rīta distonijas” ārstēšana.

- Pielietot stratēģiju kā pie „Wearing OFF” (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).
- Terapijā iesaka papildus *Levodopum* vai dopamīna agonista devu uz nakti (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).
- DBS *nucleus subthalamicus* vai *globus pallidus pars interna* (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).
- „OFF” perioda un „agrā rīta distonijas” terapijā var pielietot *Toxinum botulinicum* injekcijas (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

#### 1.1.9.3. Parkinsona slimības norisi modulējošie medikamenti.

- MAO-B inhibitoru slimības norises modulējošs efekts nav skaidrs. Indikācija ar mērķi modulēt slimības norisi MAO-B inhibitoriem nav pieļaujama (**1+ līmenis**, DGN, 2016 [23]).
- Dopamīna agonistiem nav pierādīta neuroprotektīva darbība (**1+ līmenis**, DGN, 2016 [23]).
- *Levodopum* nevar lietot kā slimību modificējošu vai neuroprotektīvu ārstēšanu pacientiem ar PS (**ekspertu viedoklis**, DGN, 2016 [23]).

- *Coenzyme Q10* nav ieteicams kā neiroprotektīva terapija pacientiem ar PS (**1++ līmenis**, DGN, 2016 [23]).
- Vitamīns E nav ieteicams kā neiroprotektīva terapija pacientiem ar PS (**1++ līmenis**, DGN, 2016 [23]).

#### 1.1.9.4. Parkinsona slimības nemotoro simptomu ārstēšana.

##### 1.1.9.4.1. Depresijas simptomu ārstēšana.

- Tricikliskus antidepresantus jāpielieto depresijas ārstēšanā pacientiem ar PS (**1++ līmenis**, DGN, 2016 [23]).
- Jaunākās paaudzes antidepresantus, piemēram, serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitorus (SSRI) un *Venlafaxinum* iesaka lietot depresijas ārstēšanā pacientiem ar PS (**1++ līmenis**, DGN, 2016 [23]).
- Alternatīvu terapiju kā *Omega-3* taukskābes var pielietot depresijas ārstēšanā pacientiem ar PS (**1+ līmenis**, DGN, 2016 [23]).
- Atkārtotu transkraniālu magnētisku stimulāciju var nozīmēt depresijas ārstēšanai pacientiem ar PS (**1+ līmenis**, DGN, 2016 [23]).
- Psihoterapiju iesaka pielietot depresijas ārstēšanā pacientiem ar PS (**1++ līmenis**, DGN, 2016 [23]).

##### 1.1.9.4.2. Kognitīvo traucējumu ārstēšana.

- Pārstat lietot potenciālos demenci provocējošos medikamentus: antiholīnērgiskus līdzekļus (**B līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]), *Amantadini hydrochloridum* (**C līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]), tricikliskos antidepresantus (**C līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]), *Tolterodine tartrate* un *Oxybutyninum* (**C līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]), un benzodiazepīnus (**C līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).
- Terapijā pievienot holīnesterāzes inhibitorus: *Rivastigminum* (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]), *Donepezili hydrochloridum* (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]) un *Galantamini hydrochloridum* (**C līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

- *Rivastigminum* iesaka lietot kognitīvu simptomu ārstēšanā pacientiem ar PS demenci (PDD) (**1++ līmenis**, DGN, 2016 [23]).
- *Donepezili hydrochloridum* var pielietot kognitīvu simptomu ārstēšanā pacientiem ar PDD (**1++ līmenis**, DGN, 2016 [23]).
- Pievienot/aizvietot ar *Memantini hydrochloridum*, ja holīnesterāzes inhibitori netiek tolerēti vai iztrūkst to efekts (**C līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).
- Kognitīvo funkciju treniņi (atkārtota uzdevumu veikšana, izmantojot datoru vai zīmuli un papīru, kas vērsti uz apziņas funkcijas trenēšanu) var uzlabot darba atmiņu, informācijas apstrādes ātrumu un izpildes funkciju pacientiem ar PS [300].
- *Thai Chi* nodarbības vismaz 3 reizes nedēļā un sastādīts vingrojumu komplekss darbam dzīves vietā ar pārraudzību (veikts vairāk par 3 mēnešiem) var uzlabot kognitīvās funkcijas un mazināt kritienu risku pacientiem ar amnestiskiem, viegliem kognitīviem traucējumiem [301].

#### 1.1.9.4.3. Psihozes ārstēšana.

- Kontrolēt provocējošus faktoros (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]): ārstēt infekcijas un metabolās slimības, koriģēt šķidruma/elektrolītu disbalansu un miega traucējumus.
- Samazināt polifarmāciju (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]): samazināt/pārtraukt antiholīnērgisko preparātu, antidepressantu, anksiolītisku vai sedatīvu medikamentu lietošanu.
- Samazināt pretparkinsonisma medikamentu lietošanu (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]): pārstāt lietot *Amantadini hydrochloridum*; samazināt/pārstāt lietot dopamīna agonistus; samazināt/pārtraukt lietot MAO-B un COMT inhibitorus, samazināt *Levodopum* devu.
- Pievienot terapijai atipiskus antipsihotiskus medikamentus: *Clozapinum* (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84], **1++ līmenis**, 2013, DGN, 2016 [23]) (nepieciešama monitorēšana saistībā ar iespējamu blakusparādību attīstības risku).



- *Quetiapinum* var izmantot psihožu terapijā pacientiem ar PS (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013[84]; **ekspertu viedoklis**, DGN, 2016 [23]).
- *Olanzapinum* neiesaka izmantot psihožu terapijā pacientiem ar PS (**1++ līmenis**, DGN, 2016 [23]).

*Olanzapinum* (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]), *Risperidonum* (**C līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]) un *Aripripazolum* (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]) var pasliktināt parkinsonisma simptomus.

- Tipiskus antipsihotiskus medikamentus neiesaka lietot, jo tie var pasliktināt parkinsonisma simptomus [84].
- Terapijā pievienot holīnesterāzes inhibitorus – *Rivastigminum* (**B līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]) un *Donepezili hydrochloridum* (**C līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

PS pacientiem ar psihozi un pavadošu demenci holīnesterāzes inhibitoru terapija var būt kā alternatīva (**ekspertu viedoklis**, DGN, 2016 [23]).

#### 1.1.9.4.4. Pārmērīgas miegainības dienas laikā un pēkšņas iemigšanas ārstēšana.

- Nakts miega traucējumu izvērtēšana (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).
- Uzlabot nakts miegu, samazinot akinēziju, tremoru un urinācijas biežumu (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

Nakts laika akinēziju un „agrā rīta distoniju” iesaka ārstēt ar transdermālu *Rotigotinum* vai *Ropinirolum* prolongēto formu (**1+ līmenis**, DGN, 2016 [23]).

- Rekomendē pārstāt vadīt automašīnu (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).
- Samazināt/pārstāt lietot sedatīvus medikamentus (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).
- Reducēt dopamīnērgisko medikamentu lietošanu (lielākoties dopamīna agonistus) (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

Visi dopamīnērgiskie līdzekļi var veicināt miegainības attīstību dienas laikā [84].

Terapijā pielietotu dopamīna agonistu nomainīt uz citu dopamīna agonistu (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

- Terapijā pievienot *Modafinil* (**B līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).
- Terapijā pievienot citus pamošanos veicinošus aģentus, piemēram, *Methylphenidati hydrochloridum* (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

#### 1.1.9.4.5. Insomnijas ārstēšana.

- Terapijā iesaka *Zopiclonum* (**1+ līmenis**, DGN, 2016 [23]).

#### 1.1.9.4.6. Nemierīgo kāju sindroma un periodisko ekstremitāšu kustību miegā ārstēšana.

- Dopamīna agonistus (*Pramipexolum*, *Ropinirolum*) varētu pielietot RLS terapijā [85].
- PLMS terapijā iesaka *Levodopum* [85,86].

#### 1.1.9.4.7. REM miega fāzes uzvedības traucējumu ārstēšana.

- Terapijā apsvērt *Clonazepamum* [85].

#### 1.1.9.4.8. Ortostatiskas hipotensijas ārstēšana.

- Izvairīties no tādiem provocējošiem faktoriem, kā lielas maltītes, alkohola lietošana, atrašanās siltumā, diurētisko medikamentu, antihipertensīvu medikamentu, triciklisku antidepresantu, nitrātu un alfa-blokatoru (pielieto prostatas hipertrofijas ārstēšanā) lietošanas [84].

Dopamīnērgisko medikamentu lietošana var veicināt ortostatiskas hipotensijas attīstību [84].

- Palielināt sāls uzņemšanu uzturā [84].
- Gulēt ar 30-40 grādu leņķī paceltu gultas galvgali [84].
- Valkāt garās, elastīgās zeķes un/vai abdominālas korsetes [84].
- Veikt tādas darbības kā kāju sakrustošanu, pēdas pirkstu saliekšanu/ekstenziju, augšstilbu muskuļu sasprindzināšanu [84].
- Terapijā pievienot *Midodrinum* (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

- Terapijā pievienot *Fludrocortisoni acetat* (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]) (iespējami efektīvs, bet pastāv blakusefektu attīstības risks).

#### 1.1.9.4.9. Disfāģijas ārstēšana.

- Slimības motoro simptomu kontroles optimizēšana [84].
- PS pacientiem ar hipokinētisku disfāģiju var uzlabot rīšanas funkciju, optimizējot dopamīnerģisku terapiju (**ekspertu viedoklis**, DGN, 2016 [23]).
- PS pacientiem ar rīšanas traucējumiem iesaka audiologopēda konsultācijas rīšanas funkcijas uzlabošanai (**1+ līmenis**, DGN, 2016 [23]).
- Rīšanas funkcija pacientiem būtu jāizvērtē vismaz 6 mēnešus [302].
- Ar PS saistīto rīšanas traucējumu agrīnai diagnostikai var izmantot standartizētas aptaujas lapas un regulāru rīšanas funkciju izvērtēšanu, kas nosaka tās efektivitāti, kā arī ļauj izvērtēt aspirācijas attīstības risku (**ekspertu viedoklis**, DGN, 2016 [23]).
- Rīšanas traucējumu smaguma pakāpes noteikšanā, t.sk. slēptās aspirācijas, kā arī detalizētai traucējuma analīzei var izmantot fleksiblu endoskopisku rīšanas novērtēšanu vai videofluoroskopiju (**ekspertu viedoklis**, DGN, 2016 [23]).
- Enterālās barošanas iespējas (īstermiņa nazogastrāla zonde vai perkutāna endoskopiska gastrostomija)[84].

#### 1.1.9.4.10. Aizcietējumu ārstēšana.

- Rekomendē palielināt šķidruma un šķiedrvielu uzņemšanu (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).
- Būtu lietderīgi palielināt fizisko aktivitāti (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).
- Rekomendē polietilēna glikola šķīdumu (*Macrogolum*) (**A līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).
- Šķiedrvielu papildinājums kā *Psyllium* (diētiskās šķiedrvielas)(**B līmenis**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]) vai metilceluloze un osmotiskie vēdera izeju stimulējošie līdzekļi (piemēram, *Lactulosum*) (**labā prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).

#### 1.1.9.4.11. Urinācijas traucējumu ārstēšana.

- Ja pēkšņi attīstās traucējumi, nepieciešams izslēgt urīnceļu infekciju [84].
- *Nocturia* gadījumā: samazināt šķidruma uzņemšanu pēc plkst. 18:00, gulēt ar paceltu gultas galvgali, lai samazinātu urīna produkciju [84].
- Būtu jāoptimizē nakts laika dopamīnērgiskā terapija (**laba prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]).
- Terapijā lietot antiholīnērgiskus medikamentus (**laba prakse**, EFNS/MDS-ES, 2013 [84]): *Trospium chloride* (10-20 mg 2 – 3 reizes dienā) un *Tolterodine tartrate* (2mg 2 reizes dienā).
- *Toxinum botulinicum A* tipa injekcijas detrusora muskulī [84].
- Intermitējoša katetrizācija un detrusora muskuļa aktivitātes nomākšana ar *Toxinum botulinicum A* tipa injekciju, pamatojoties uz urodinamiskajiem izmeklējumiem, ir pielietojamas apakšējo urīnceļu disfunkcijas vadīšanā [303-305].
- Iegurņa pamatnes muskulatūras nostiprināšana kombinācijā ar urīnpūšļa trenēšanu (nodarbojas fizioterapeits ar pieredzi minētās terapijas pielietošanā) kā arī *biofeedback* metode var mazināt simptomus [306].

#### 1.1.9.4.12. Seksuālas disfunkcijas ārstēšana.

- Terapijā var apsvērt *Sildenafilum* [85,86].
- Seksuālā disfunkcija Parkinsona slimības gadījumā prasa multidisciplināru pieeju pacienta novērtēšanā, izmeklēšanā un ārstēšanā. Seksuālas disfunkcijas ārstēšanu ieteicams veikt slimības agrīnās stadijās [295,307].

#### 1.1.9.4.13. Sāpju sindroma ārstēšana.

- Muskuloskeletālas sāpes [85]:
  - vienkāršie analgētiķi;
  - fizioterapija, ergoterapija kontraktūru profilaksei un funkcijas uzlabošanai.
- Neiropātiskas un radikulāras sāpes [85]:
  - apsvērt klīnisku un neurofizioloģisku papildus izmeklējumu veikšanu;

- fizioterapija un ergoterapija.
- Distonija un diskinēzijas [85]:
  - optimizēt dopamīnerģisku terapiju un distoniju ārstēšanu;
  - apsvērt *Baclofenum*, *Apomorphini hydrochloridum*, *Amantadini hydrochloridum*, antiholīnerģisku līdzekļu lietošanu;
  - atsevišķos gadījumos indicētas *Toxinum botulinicum* injekcijas.
- Centrālas sāpes [85]:
  - var palīdzēt neiropātisku sāpju medikamenti, tādi kā *Carbamazepinum*, *Gabapentinum* un tricikliskie antidepresanti.
- Akatīzija [85]:
  - optimizēt dopamīnerģisku terapiju;
  - opiātu pielietošana terapijā;
  - izvairīšanās no neiroleptisko preparātu lietošanas.

### **1.1.10. Rehabilitācija.**

Parkinsona slimība ir daudz vairāk nekā kustību traucējumu saslimšana. Tā pacientam rada ne tikai gaitas un līdzsvara traucējumus, bet ietekmē arī domāšanu un runas funkciju, emocijas un uzvedību, rakstīšanu un pašaprūpes iemaņas [87]. Šī slimība ierobežo personas funkcionēšanu dažādos līmeņos, un medicīniskai aprūpei jābalstās uz pacienta vajadzībām, kas nosaka nepieciešamo speciālistu iesaisti un sekojošu multidisciplināras komandas darbu [308]. Plašākas iespējas terapijas un rehabilitācijas jomā dod cerību pacientiem un viņu ģimenēm sadzīvot ar šo progresējošu neiroloģisku saslimšanu [87].

Parkinsona slimība katram indivīdam noris citādāk, tāpēc gan terapijā gan rehabilitācijā nepieciešama individuāla pieeja [84, 88].

#### **1.1.10.1. Fizioterapija.**

Fizioterapijas mērķis ir uzlabot pacienta dzīves kvalitāti, saglabāt un palielināt pacienta neatkarību, drošību un labklājību. Tas tiek panākts ar mazkustīguma un kritienu profilaksi, uzlabojot indivīda funkcionālo aktivitāti un samazinot ikdienas aktivitāšu ierobežojumus [89].

Pacientiem ar PS jābūt pieejamai fizioterapijai (**1++ līmenis**, DGN, 2016 [23]).

Fizioterapija kā labas prakses rādītājs ir nepieciešama Parkinsona slimības pacientiem (gaitas stereotipa uzlabošanai, līdzsvara uzlabošanai, kritienu riska mazināšanai) un tā samazina veselības aprūpes izmaksas. Tomēr nav pierādījumu tam, ka kāda no fizioterapijā izmantotajām tehnoloģijām būtu pārāka par citām [309].

Nodarbības ir indicētas tikai tad, ja nav kontraindikāciju fizioterapijai un nav personālo vai sociālo faktoru, kas varētu ietekmēt pacienta līdzestību [89, 310].

Tādas specifiskās fizikālās modalitātes kā aukstuma, siltuma terapijas, masāžas un manipulatīvas tehnikas nav ieteicamas Parkinsona slimības pacientiem [89].

Darbības plāns [23]:

- gaitas treniņš;
- uzlabot / uzturēt līdzsvaru;
- izturības un stiepšanās vingrinājumi;
- uzlabot / uzturēt aerobo jaudu;
- uzlabot / uzturēt kustību amplitūdu;
- uzlabot / uzturēt kustību uzsākšanu;
- uzlabot / uzturēt mobilitāti un neatkarību ikdienas aktivitātēs;
- kustību stratēģijas apmācība;
- kritienu profilakse.

Fizioterapijas mērķi atbilstoši slimības stadijai [89]:

*Hoehn&Yahr 1-2.5 stadija*

Nespējas pakāpe: nav vai nelieli kustību ierobežojumi.

Fizioterapijas mērķi:

- mazkustīguma profilakse;
- novērst bailes kustēties un bailes no kritieniem;
- saglabāt vai uzlabot fiziskās spējas (aerobā jauda, muskuļu spēks un locītavu kustīgums).

### *Hoehn&Yahr 2-4 stadija*

Nespējas pakāpe: kustības kļūst ierobežotākas, parādās līdzsvara traucējumi, paaugstinās kritienu risks.

Fizioterapijas mērķi: saglabāt vai veicināt fizisko aktivitāti, pievēršot uzmanību sekojošām problēmām:

- pārvietošanās;
- stāja;
- priekšmetu aizsniegšana un satvēriens;
- līdzsvars;
- gaita.

Fizioterapijas procesā var iesaistīt aprūpētāju.

### *Hoehn&Yahr 5 stadija*

Nespējas pakāpe: pacienti piesaistīti pie ratiņkrēsla vai gultas.

Fizioterapijas mērķi: saglabāt vitālās funkcijas un novērst komplikācijas (izgulējumi un kontraktūras).

Fizioterapijas procesā jāiesaista aprūpētājs.

#### **1.1.10.2. Ergoterapija.**

Pacientiem ar PS iesaka ergoterapiju (**1++ līmenis**, DGN, 2016 [23]).

Parkinsona slimības gadījumā ergoterapija tiek uzskatīta kā laba prakse, jo trūkst kvalitatīvu pētījumu un pētījumu salīdzinājumu. Lai izvērtētu, vai pacients iegūst no pielietotās terapijas, to nepieciešams turpināt vismaz 6 mēnešus [311].

Darbības plāns [23]:

- profesionālās un ģimenes lomas saglabāšana (darba vide un brīvā laika aktivitātes);
- uzlabot un uzturēt pārvietošanās spējas un mobilitāti;
- uzlabot un uzturēt neatkarību ikdienas pamataaktivitātēs (ēšana, dzeršana, mazgāšanās un apģērbšanās) un tādās ikdienas darbībās kā ēdiena gatavošana, mājas uzkopšana un iepirkšanās;

- vides pielāgošana, lai uzlabotu drošību un mobilitāti;
- kognitīva pieeja specifisku ikdienas aktivitāšu uzlabošanai.

### **1.1.10.3. Audiologopēda konsultācijas.**

PS pacientiem ar runas traucējumiem iesaka audiologopēda konsultācijas (**1++ līmenis**, DGN, 2016 [23]).

Lai uzlabotu balss stiprumu un toņu diapazonu iesaka izmantot *Lee Silverman Voice Treatment* (LSVT® LOUD) ārstēšanas programmu (**1++ līmenis**, DGN, 2016 [23]).

Ārstēšanas stratēģija ir pielietojama, lai uzlabotu runas saprotamību (**ekspertu viedoklis**, DGN, 2016 [23]).

Runas terapija var palīdzēt uzturēt komunikācijas prasmes pienācīgā līmenī visas slimības laikā, papildus var izmantot arī tehniskus palīgīdzekļus kā alternatīvās komunikācijas ierīces (**ekspertu viedoklis**, DGN, 2016 [23]).

### **1.1.10.4. Tehniskie palīgīdzekļi**

Pacientiem ar kustību un komunikācijas traucējumiem bieži ir nepieciešami palīgīdzekļi pašaprūpes un ikdienas aktivitāšu veikšanas uzlabošanai un kritienu riska mazināšanai [89]:

staigāšanas palīgierīces (piemēram, rollators vai staigāšanas rāmis) – līdzsvara vai mobilitātes traucējumu un palielināta kritienu riska gadījumā;

citi mobilitātes palīgīdzekļi (ratiņkrēsls vai skūteris);

tualetes poda paaugstinājums, piecelšanās krēsls (*stand-up-chair*), palīgierīces, kas palīdz iekāpt gultā vai izkāpt no tās, pārvietošanās vai ķermeņa pozas maiņas traucējumu gadījumā.

gūžu locītavu aizsargi, apavi ar atbilstošu atbalsta virsmu un zoles ar pietiekošu saķeri, palielināta kritienu riska gadījumā.

### **1.1.10.5. Psihoterapija un mākslu terapija.**

Pacientiem ar PS individuālā kārtā iesaka neiropsiholoģisku ārstēšanu (pastāvot izpildfunkcijas traucējumiem) (**1++ līmenis**, DGN, 2016 [23]).



PS pacienti var apmeklēt mūzikas, dejas, mākslas un drāmas terapiju. Terapija var uzlabot motoro funkciju, balsi vai pat aktivizēt sociālo līdzdalību un uzlabot emocionālu labsajūtu (**ekspertu viedoklis**, DGN, 2016 [23]).

### 1.1.11. Kopsavilkums.

Ieteikumi	Klase/Līmenis EFNS/MDS- ES DGN	Noteikumi Nr.469
Pacientam ar aizdomām par PS ieteicams konsultēties pie neirologa ar pieredzi parkinsonisma sindroma diferenciāldiagnostikā.	<b>2+</b>	<b>C</b>
Klīniskai neiroloģiskai izvērtēšanai, diagnozes pārskatīšanai un terapijas efektivitātes kontrolei pacientu atkārtoti ir jākonsultē pēc 3 mēnešiem, pēc tam - pamatojoties uz klīnisko nepieciešamību, bet ne retāk kā 1 reizi gadā.	<b>ekspertu viedoklis</b>	<b>D</b>
QSBB klīniskie diagnostiskie kritēriji tiek rekomendēti kā iespējami efektīvi klīniskajā praksē.	<b>B</b>	<b>B</b>
Ožas funkcijas izvērtēšana palīdz diferencēt Parkinsona slimību no atipiska un sekundāra parkinsonisma sindroma.	<b>A</b>	<b>A</b>
Ožas funkcijas izvērtēšana palīdz diferencēt idiopātisku Parkinsona slimību no PS recesīvām formām.	<b>A</b>	<b>A</b>
Ožas funkcijas izvērtēšana var tikt apsvērta kā diagnostiska skrīninga procedūra.	<b>A</b>	<b>A</b>
Ožas testēšana ir jutīgs skrīninga tests PS pre-motorā stadijā.	<b>A</b>	<b>A</b>
Neiropsiholoģiskās funkcijas izvērtēšana ir rekomendēta pacientiem ar aizdomām par PS.	<b>A</b>	<b>A</b>
MDS-UPDRS I daļa tiek rekomendēta kā „speciālistam-draudzīgs” skrīninga instruments.	<b>I</b>	<b>I</b>
Transkraniāla SN sonogrāfija tiek rekomendēta, lai atšķirtu PS no Parkinsona-Plus sindromiem, kā arī sekundāra parkinsonisma.	<b>A</b>	<b>A</b>

Transkraniāla SN sonogrāfija tiek rekomendēta, lai noteiktu agrīnu PS diagnozi.	<b>A</b>	<b>A</b>
Transkraniāla SN sonogrāfija tiek rekomendēta, lai noteiktu riska indivīdus PS attīstībai.	<b>A</b>	<b>A</b>
1.5 T cMRI ir galvenokārt lietderīgs, lai izslēgtu parkinsonisma sindromu citu patoloģiju rezultātā.	<b>B</b>	<b>B</b>
DAT SPECT palīdz atšķirt neurodeģeneratīvu parkinsonismu no esenciāla tremora.	<b>A</b>	<b>A</b>
Sirds [ <sup>123</sup> I] MIBG/SPECT attēldiagnostika palīdz atšķirt PS no Parkinsona-plus sindromiem.	<b>A</b>	<b>A</b>
Ģenētiskā testēšana <i>SNCA</i> punktveida mutāciju un gēna multiplikāciju noteikšanai tiek rekomendēta tikai ģimenēm, kur skarti vairāki ģimenes locekļi un vairāk nekā vienā paaudzē – ar paredzamu autosomāli dominantu pārmantojamību, ar agrīna vai vēlīna sākuma PS.	<b>B</b>	<b>B</b>
LRRK2 ģenētiskā testēšana tiek rekomendēta pacientiem ar klīniski tipisku PS ainu un pozitīvu ģimenes anamnēzi, kas paredz autosomāli dominantu pārmantojamību.	<b>B</b>	<b>B</b>
Ģenētiskā testēšana <i>Parkin</i> , <i>PINK1</i> un <i>DJ-1</i> gēnu mutāciju noteikšanai tiek rekomendēta pacientiem ar tipisku PS un pozitīvu ģimenes anamnēzi, kas paredz recesīvu pārmantojamību, īpaši, kad slimības sākums ir pirms 50 gadu vecuma.	<b>B</b>	<b>B</b>
Sporādiskos gadījumos <i>Parkin</i> , <i>PINK1</i> un <i>DJ-1</i> ģenētiskā testēšana tiek rekomendēta, kad ir ļoti agrīns slimības sākums, būtībā pirms 40 gadu vecuma.	<b>B</b>	<b>B</b>
<i>ATP13A2</i> ( <i>PARK9</i> ), <i>PLA2G6</i> ( <i>PARK14</i> ) un <i>FBX07</i> ( <i>PARK15</i> ) gēnu testēšana var tikt apsvērta gadījumos ar ļoti agrīnu PS sākumu (<30 g.v.) un, ja netiek konstatētas mutācijas <i>Parkin</i> , <i>PINK1</i> un <i>DJ-1</i> gēnos.	<b>B</b>	<b>B</b>
Pacientiem, kuri iepriekš nesaņēma Parkinsona slimības ārstēšanu, terapijas uzsākšanai iesaka MAO-B inhibitorus.	<b>A</b>	<b>A</b>
Pacientiem, kuri iepriekš nesaņēma Parkinsona slimības ārstēšanu, terapijas uzsākšanai ir efektīvi <i>Pramipexolum</i> , <i>Piribedilum</i> , <i>Ropinirolum</i> un <i>Rotigotinum</i> .	<b>A</b>	<b>A</b>
Pacientiem, kuri iepriekš nesaņēma Parkinsona slimības ārstēšanu, iniciala terapija ar	<b>laba prakse</b>	<b>D</b>

dopamīna agonistiem būtu rekomendējama gados jauniem pacientiem.		
Ne-ergota dopamīna agonisti ir jātitrē līdz klīniski efektīvai devai.	<b>1++</b>	<b>A</b>
Lai novērstu blakusparādību attīstību ieteicams izmantot citu ne-ergota dopamīna agonistu vai citas klases medikamentu.	<b>1+</b>	<b>A</b>
<i>Levodopum</i> ir PS simptomātiskai ārstēšanai efektīvākais pieejamais medikaments.	<b>A</b>	<b>A</b>
<i>Levodopum</i> PS ārstēšanā jālieto iespējami zemā, bet pietiekami efektīvā devā, lai aizkavētu motoro komplikāciju attīstību.	<b>1++</b>	<b>A</b>
<i>Levodopum</i> ilgstošas darbības formas vai kombinācija ar <i>Entacaponum</i> nav efektīva motoro komplikāciju aizkavēšanā.	<b>A</b>	<b>A</b>
<i>Levodopum</i> ilgstošas darbības formas neiesaka lietot kā pirmās izvēles terapiju pacientiem ar PS slimības agrīnajā stadijā.	<b>1+</b>	<b>A</b>
<i>Levodopum</i> ilgstošas darbības formas un dopamīna agonistus var izmantot nakts motoro simptomu terapijā.	<b>ekspertu viedoklis</b>	<b>D</b>
MAO-B inhibitori, dopamīna agonisti vai <i>Levodopum</i> ir jāizmanto PS simptomātiskai terapijai slimības agrīnajā stadijā.	<b>1++</b>	<b>A</b>
Pacientiem, kuri iepriekš nesaņēma Parkinsona slimības ārstēšanu, terapijas uzsākšanai iesaka <i>Amantadini hydrochloridum</i> vai antiholīnērgiskus līdzekļus.	<b>B</b>	<b>B</b>
Pacientiem, kuri iepriekš nesaņēma Parkinsona slimības ārstēšanu, <i>Amantadini hydrochloridum</i> iesaka apsvērt kā otrās izvēles medikamentu PS ārstēšanai slimības agrīnajā stadijā.	<b>ekspertu viedoklis</b>	<b>D</b>
Pacientiem ar dominējošu trīci terapijā iesaka antiholīnērgiskos līdzekļus.	<b>laba prakse</b>	<b>D</b>
Pacientiem ar dominējošu trīci terapijā iesaka <i>Clozapinum</i> .	<b>B</b>	<b>B</b>
PS agrīnajā stadijā posturāla tremora terapijai var pielietot beta blokatorus ( <i>Propranololum</i> ), bet tas nevar būt pirmās izvēles līdzeklis.	<b>ekspertu viedoklis</b>	<b>D</b>
„Wearing OFF” ārstēšanā iesaka pielāgot <i>Levodopum</i> devu biežumu.	<b>laba prakse</b>	<b>D</b>
„Wearing OFF” ārstēšanā iesaka pievienot COMT vai MAO-B inhibitorus.	<b>A</b>	<b>A</b>

„Wearing OFF” ārstēšanā <i>Rasagilinum</i> var kombinēt ar <i>Levodopum</i> , lai mazinātu „OFF” perioda laiku.	<b>1++</b>	<b>A</b>
„Wearing OFF” ārstēšanā iesaka pievienot dopamīna agonistus: ne-ergota dopamīna agonisti ir pirmās izvēles medikamenti.	<b>B/C</b>	<b>B/C</b>
Dopamīna agonisti jāpielieto progresējošās PS terapijā, lai mazinātu motorās fluktuācijas.	<b>1++</b>	<b>A</b>
„Wearing OFF” ārstēšanā, ja <i>Levodopum</i> monoterapija nenodrošina pietiekamu motoro fluktuāciju kontroli, jāpievieno COMT inhibitori vai dopamīna agonistu.	<b>1++</b>	<b>A</b>
Ilgstošas darbības <i>Levodopum</i> formas var uzlabot „Wearing OFF”.	<b>C</b>	<b>C</b>
Ilgstošas darbības <i>Levodopum</i> formas var uzlabot nakts laika akinēziju.	<b>laba prakse</b>	<b>D</b>
Ilgstošas darbības <i>Levodopum</i> formas iesaka pielietot terapijā pacientiem ar progresējošu PS, bet ne kā pirmās izvēles medikamentu.	<b>1+</b>	<b>A</b>
„Wearing OFF” ārstēšanā iesaka pievienot <i>Amantadini hydrochloridum</i> vai holīnērgiskus līdzekļus.	<b>laba prakse</b>	<b>D</b>
Dziļā smadzeņu stimulācija <i>nucleus subthalamicus</i> vai <i>globus pallidus pars interna</i> ir efektīva terapijas metode motoro fluktuāciju un diskinēziju gadījumā.	<b>A</b>	<b>A</b>
Bilaterālu elektrisku <i>globus pallidus pars interna</i> (GPi) stimulāciju var ieteikt kā alternatīvu STN stimulācijai pie medikamentozi refraktārām motorām komplikācijām.	<b>1++</b>	<b>A</b>
Uni- vai bilaterālu <i>nucleus ventralis intermedius thalami</i> (VIM) stimulāciju var uzskatīt kā terapijas izvēli PS pacientiem ar dominējošu tremoru, ja pastāv kontrindikācijas STN stimulācijai.	<b>2++</b>	<b>C</b>
Smagu motoro komplikāciju ārstēšanā iesaka izmantot subkutānas <i>Apomorphini hydrochloridum</i> injekcijas.	<b>A</b>	<b>A</b>
Smagu motoro komplikāciju ārstēšanā iesaka izmantot <i>Apomorphini hydrochloridum</i> pumpi.	<b>C</b>	<b>C</b>
Subkutānas <i>Apomorphini hydrochloridum</i> injekcijas var pievienot perorālai terapijai, lai mazinātu „OFF” perioda ilgumu pacientiem ar smagām motorām fluktuācijām.	<b>1+</b>	<b>A</b>

Subkutānu <i>Apomorphini hydrochloridum</i> pumpi var izmantot, lai mazinātu „OFF” perioda ilgumu un diskinēzijas pacientiem ar smagām motorām komplikācijām.	<b>3</b>	<b>D</b>
Smagu motoro komplikāciju ārstēšanā iesaka intrajejunālu <i>Levodopum/Carbidopum intestinal gel</i> , izmantojot perkutānu endoskopisku gastrostomiju.	<b>C</b>	<b>C</b>
Intrajejunālu <i>Levodopum/Carbidopum intestinal gel</i> var pielietot, lai mazinātu „OFF” perioda ilgumu un diskinēzijas pacientiem ar smagām motorām komplikācijām.	<b>ekspertu viedoklis</b>	<b>D</b>
Neparedzama „ON-OFF” ārstēšanai DBS <i>nucleus subthalamicus</i> ir efektīva terapijas metode.	<b>A</b>	<b>A</b>
Neparedzama „ON-OFF” ārstēšanai iesaka pielietot šķīstošo <i>Levodopum</i> un <i>Apomorphini hydrochloridum</i> subkutānas injekcijas, lai pagarinātu “ON” perioda laiku.	<b>C</b>	<b>C</b>
Neparedzama „ON-OFF” ārstēšanā iesaka samazināt vai pārdalīt uzturā uzņemto olbaltumvielu apjomu, bet daudz praktiskāka pieeja lietot <i>Levodopum</i> tukša dūšā 1 stundu pirms vai 1 stundu pēc katras ēdienreizes.	<b>IV</b>	<b>IV</b>
Piesalšanas fenomena ārstēšanā vizuālie un verbālie palīglīdzekļi empīriski var palīdzēt motoro kustību uzsākšanā.	<b>C</b>	<b>C</b>
Pīķa devas diskinēziju ārstēšanā iesaka samazināt <i>Levodopum</i> devu, „OFF” laika pagarināšanas risku kompensējot ar palielinātu <i>Levodopum</i> devu skaitu vai dopamīna agonista devu.	<b>C</b>	<b>C</b>
Pīķa devas diskinēziju ārstēšanā iesaka pārtraukt/samazināt MAO-B vai COMT inhibitorus, pat pastāvot riskam pasliktināties „Wearing OFF”.	<b>laba prakse</b>	<b>D</b>
Pīķa devas diskinēziju ārstēšanā iesaka <i>Amantadini hydrochloridum</i> (200-400 mg/dn).	<b>A</b>	<b>A</b>
Pīķa devas diskinēziju ārstēšanā pielietotā DBS <i>nucleus subthalamicus</i> ļauj samazināt dopamīnērgisko terapiju.	<b>A</b>	<b>A</b>
Pīķa devas diskinēziju ārstēšanā pielietotā DBS <i>globus pallidus pars interna</i> var reducēt smagas diskinēzijas.	<b>A</b>	<b>A</b>
Pīķa devas diskinēziju ārstēšanā iesaka pievienot atipiskus antipsihotiskus medikamentus, piemēram, <i>Clozapinum</i> vai <i>Quetiapinum</i> .	<b>C</b>	<b>C</b>

Piķa devas diskinēziju ārstēšanā pielietotās <i>Apomorphini hydrochloridum</i> subkutānas injekcijas ļauj samazināt <i>Levodopum</i> devu.	<b>C</b>	<b>C</b>
Piķa devas diskinēziju ārstēšanā iesaka intrajejunālu <i>Levodopum/Carbidopum intestinal gel</i> infūziju.	<b>C</b>	<b>C</b>
Divfāzisko diskinēziju ārstēšanā DBS <i>nucleus subthalamicus</i> ir efektīva terapijas metode.	<b>A</b>	<b>A</b>
Divfāzisko diskinēziju ārstēšanā iesaka mēģināt <i>Apomorphini hydrochloridum</i> un intrajejunālu <i>Levodopum/Carbidopum intestinal gel</i> infūziju.	<b>C</b>	<b>C</b>
„OFF” perioda un „agrā rīta distonijas” ārstēšanā iesaka papildus <i>Levodopum</i> vai dopamīna agonista devu uz nakti.	<b>laba prakse</b>	<b>D</b>
„OFF” perioda un „agrā rīta distonijas” ārstēšanā iesaka DBS <i>nucleus subthalamicus</i> vai <i>globus pallidus pars interna</i> .	<b>A</b>	<b>A</b>
„OFF” perioda un „agrā rīta distonijas” ārstēšanā var pielietot <i>Toxinum botulinicum</i> injekcijas.	<b>laba prakse</b>	<b>D</b>
MAO-B inhibitoru PS norises modulējošs efekts nav skaidrs. Indikācija ar mērķi modulēt slimības norisi MAO-B inhibitoriem nav pieļaujama.	<b>1+</b>	<b>A</b>
Dopamīna agonistiem nav pierādīta neiroprotektīva darbība.	<b>1+</b>	<b>A</b>
<i>Levodopum</i> nevar lietot kā slimības modificējošu vai neiroprotektīvu ārstēšanu pacientiem ar PS.	<b>ekspertu viedoklis</b>	<b>D</b>
<i>Coenzyme Q10</i> nav ieteicams kā neiroprotektīva terapija pacientiem ar PS.	<b>1++</b>	<b>A</b>
Vitamīns E nav ieteicams kā neiroprotektīva terapija pacientiem ar PS.	<b>1++</b>	<b>A</b>
Tricikliskus antidepresantus jāpielieto depresijas ārstēšanā pacientiem ar PS.	<b>1++</b>	<b>A</b>
Jaunākās paaudzes antidepresantus, piemēram, serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitorus (SSRI) un <i>Venlafaxinum</i> iesaka lietot depresijas ārstēšanā pacientiem ar PS.	<b>1++</b>	<b>A</b>
Alternatīvu terapiju kā <i>Omega-3</i> taukskābes var pielietot depresijas ārstēšanā pacientiem ar PS.	<b>1+</b>	<b>A</b>

Atkārtotu transkraniālu magnētisku stimulāciju var nozīmēt depresijas ārstēšanai pacientiem ar PS.	<b>1+</b>	<b>A</b>
Psihoterapiju iesaka pielietot depresijas ārstēšanā pacientiem ar PS.	<b>1++</b>	<b>A</b>
Kognitīvo traucējumu ārstēšanā iesaka pārstāt lietot potenciālos demenci provocējošos medikamentus - antiholīnērgiskus līdzekļus.	<b>B</b>	<b>B</b>
Kognitīvo traucējumu ārstēšanā iesaka pārstāt lietot potenciālos demenci provocējošos medikamentus - <i>Amantadini hydrochloridum</i> , tricikliskus antidepresantus, <i>Tolterodine tartrate</i> un <i>Oxybutyninum</i> , benzodiazepīnus.	<b>C</b>	<b>C</b>
Kognitīvo traucējumu ārstēšanā iesaka pievienot holīnesterāzes inhibitorus: <i>Rivastigminum</i> , <i>Donepezili hydrochloridum</i> .	<b>A</b>	<b>A</b>
Kognitīvo traucējumu ārstēšanā iesaka pievienot holīnesterāzes inhibitorus: <i>Galantamini hydrochloridum</i> .	<b>C</b>	<b>C</b>
<i>Rivastigminum</i> iesaka lietot kognitīvu simptomu ārstēšanā pacientiem ar PS demenci (PDD).	<b>1++</b>	<b>A</b>
<i>Donepezili hydrochloridum</i> var pielietot kognitīvu simptomu ārstēšanā pacientiem ar PDD.	<b>1++</b>	<b>A</b>
Kognitīvo traucējumu ārstēšanā iesaka pievienot/aizvietot ar <i>Memantini hydrochloridum</i> , ja holīnesterāzes inhibitori netiek tolerēti vai iztrūkst to efekts.	<b>C</b>	<b>C</b>
Psihozes ārstēšanā iesaka samazināt polifarmāciju, samazinot/pārtraucot antiholīnērgisku līdzekļu, antidepresantu, anksiolītisku vai sedatīvu medikamentu lietošanu.	<b>laba prakse</b>	<b>A</b>
Psihozes ārstēšanā iesaka pievienot terapijai atipiskus antipsihotiskus medikamentus - <i>Clozapinum</i> .	<b>A</b> <b>1++</b>	<b>A</b> <b>A</b>
<i>Quetiapinum</i> var izmantot psihožu terapijā pacientiem ar PS.	<b>laba prakse</b> <b>ekspertu viedoklis</b>	<b>D</b> <b>D</b>
Psihozes ārstēšanā iesaka pievienot holīnesterāzes inhibitoru – <i>Rivastigminum</i> .	<b>B</b>	<b>B</b>

Psihozes ārstēšanā iesaka pievienot holīnesterāzes inhibitoru - <i>Donepezili hydrochloridum</i> .	<b>C</b>	<b>C</b>
Pārmērīgas miegainības dienas laikā un pēkšņas iemigšanas ārstēšanā iesaka samazināt/pārstāt lietot sedatīvus medikamentus.	<b>laba prakse</b>	<b>D</b>
Pārmērīgas miegainības dienas laikā un pēkšņas iemigšanas ārstēšanā iesaka reducēt dopamīnerģisko medikamentu lietošanu (lielākoties dopamīna agonistus).	<b>laba prakse</b>	<b>D</b>
Nakts laika akinēziju un „agrā rīta distoniju” iesaka ārstēt ar transdermālu <i>Rotigotinum</i> vai <i>Ropinirolum</i> prolongēto formu.	<b>1+</b>	<b>A</b>
Pārmērīgas miegainības dienas laikā un pēkšņas iemigšanas ārstēšanā iesaka pievienot terapijā <i>Modafinil</i> .	<b>B</b>	<b>B</b>
Pārmērīgas miegainības dienas laikā un pēkšņas iemigšanas ārstēšanā iesaka pievienot terapijā pamošanos veicinošus aģentus - <i>Methylphenidati hydrochloridum</i>	<b>laba prakse</b>	<b>D</b>
Insomnijas ārstēšanā iesaka <i>Zopiclonum</i> .	<b>1+</b>	<b>A</b>
Ortostatiskas hipotensijas ārstēšanā iesaka pievienot terapijā <i>Midodrinum</i> .	<b>A</b>	<b>A</b>
Ortostatiskas hipotensijas ārstēšanā iesaka pievienot terapijā <i>Fludrocortisoni acetat</i> .	<b>laba prakse</b>	<b>D</b>
PS pacientiem ar hipokinētisku disfāgiju var uzlabot rīšanas funkciju, optimizējot dopamīnerģisku terapiju.	<b>ekspertu viedoklis</b>	<b>D</b>
PS pacientiem ar rīšanas traucējumiem iesaka audiologopēda konsultācijas rīšanas funkcijas uzlabošanai.	<b>1+</b>	<b>A</b>
Ar PS saistīto rīšanas traucējumu agrīnai diagnostikai var izmantot standartizētas aptaujas lapas un regulāru rīšanas funkciju izvērtēšanu, kas nosaka rīšanas efektivitāti, kā arī ļauj izvērtēt aspirācijas attīstības risku.	<b>ekspertu viedoklis</b>	<b>D</b>
Rīšanas traucējumu smaguma pakāpes noteikšanā, t.sk., slēptās aspirācijas, kā arī detalizētai traucējuma analīzei, var izmantot fleksiblu endoskopisku rīšanas novērtēšanu vai videofluoroskopiju.	<b>ekspertu viedoklis</b>	<b>D</b>
Aizcietējumu ārstēšanā iesaka palielināt šķidruma un šķiedrvielu uzņemšanu.	<b>laba prakse</b>	<b>D</b>



Aizcietējumu ārstēšanā būtu lietderīgi palielināt fizisko aktivitāti.	<b>laba prakse</b>	<b>D</b>
Aizcietējumu ārstēšanā iesaka polietilēna glikola šķīdumu ( <i>Macrogolum</i> ).	<b>A</b>	<b>A</b>
Aizcietējumu ārstēšanā iesaka šķiedrvielu papildinājumu kā <i>Psyllium</i> (diētiskās šķiedrvielas).	<b>B</b>	<b>B</b>
Aizcietējumu ārstēšanā iesaka metilcelulozi un osmotiskus vēdera izeju stimulējošus līdzekļus (piemēram, <i>Lactulosum</i> ).	<b>laba prakse</b>	<b>D</b>
Urinācijas traucējumu ārstēšanā būtu jāoptimizē nakts laika dopamīnērgiskā terapija.	<b>laba prakse</b>	<b>D</b>
Urinācijas traucējumu ārstēšanā iesaka lietot antiholīnērgiskus medikamentus: <i>Trospium chloride</i> un <i>Tolterodine tartrate</i> .	<b>laba prakse</b>	<b>D</b>
Pacientiem ar PS jābūt pieejamai fizioterapijai.	<b>1++</b>	<b>A</b>
Pacientiem ar PS iesaka ergoterapiju.	<b>1++</b>	<b>A</b>
PS pacientiem ar runas traucējumiem iesaka audiologopēda konsultācijas.	<b>1++</b>	<b>A</b>
Lai uzlabotu balss stiprumu un toņu diapazonu iesaka izmantot <i>Lee Silverman Voice Treatment (LSVT® LOUD)</i> ārstēšanas programmu.	<b>1++</b>	<b>A</b>
Runas terapija var palīdzēt uzturēt komunikācijas prasmes pienācīgā līmenī visas slimības laikā, papildus var izmantot arī tehniskus palīg līdzekļus kā alternatīvās komunikācijas ierīces.	<b>ekspertu viedoklis</b>	<b>D</b>
Pacientiem ar PS individuālā kārtā iesaka neiropsiholoģisku ārstēšanu (pastāvot izpildfunkcijas traucējumiem).	<b>1++</b>	<b>A</b>
PS pacienti var apmeklēt mūzikas, dejas, mākslas un drāmas terapiju. Terapija var uzlabot motoro funkciju, balsi vai pat aktivizēt sociālo līdzdalību un uzlabot emocionālu labsajūtu.	<b>ekspertu viedoklis</b>	<b>D</b>

## 1.2 Progresējoša supranukleāra oftalmoplēģija

Progresējoša supranukleāra oftalmoplēģija<sup>2</sup> jeb progresējoša supranukleāra paralīze (PSP) ir viens no Parkinsona-plus sindromu variantiem. Literatūrā tas pazīstams arī kā *Steele-Richardson-Olszewski* sindroms [90].

PSP izpaužas ar posturālu nestabilitāti, krišanas epizodēm un atmiņas traucējumiem. Klasiskajā klīniskajā ainā ir predominējošs aksiāls parkinsonisms ar rigiditāti, supranukleāru skata parēzi un posturālu nestabilitāti ar agrīniem kritieniem anamnēzē, kā arī *Levodopum* rezistentu akinēziju [90]. PSP ir zināmi vairāki fenotipiskie varianti, no kuriem biežākie ir klasiskais *Richardson sindroms* (PSP-RS) un PSP-parkinsonisms (PSP-P) [91].

PSP ir biežākais no Parkinsona-plus sindromu variantiem [92,93]. Populācijas prevalences ASV ir 1.39 gadījumi uz 100 000 [94]. Citās valstīs pat augstāka, piemēram, Lielbritānijā PSP prevalences sasniedz 6.4 gadījumus uz 100 000 [93,95] un 5.8 gadījumus uz 100 000 rietumu Japānā [96]. Vidējā slimības prevalences ir 5-10 gadījumi uz 100 000 [7].

Saslimšanas incidence variē dažādos pētījumos, bet vidēji tā sastāda 5 gadījumus uz 100 000 iedzīvotājiem gadā vecuma grupā no 50-99 gadi [92]. Incidence lielā mērā ir atkarīga no pacientu vecuma – no 1.7 gadījumiem uz 100 000 indivīdu vecuma grupā no 50 līdz 59 gadiem, līdz pat 14.7 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotājiem vecuma grupā no 80 līdz 89 gadiem [97].

PSP saslimšana ir nepietiekami diagnosticēta – uz vienu diagnosticētu gadījumu ir 3 pacienti ar nenoteiktu diagnozi [7].

Vidējais saslimšanas vecums ir 63 gadi [98-101]. Agrākie pētījumi uzrādīja izteiktu vīriešu predominanci saslimšanai [102], tomēr jaunajos pētījumos šie dati ir pretrunīgi.

---

<sup>2</sup> Literatūrā sastopamie apzīmējumi: Progresējoša supranukleāra paralīze, *Steele-Richardson-Olszewski* sindroms

### 1.2.1. Etioloģija un patoģenēze

PSP ir reta neurodeģeneratīva saslimšana ar neskaidru etioloģiju [90].

Makroskopiskas galvas smadzeņu izmeklēšanas laikā pacientiem ar PSP konstatē vidussmadzeņu, mazākā mērā arī lielo smadzeņu pusložu garozas atrofiju, hipopigmentāciju *substantia nigra* un *locus coeruleus*, kā arī trešā vēderiņa un Silvija ūdensvada paplašināšanos [102,103].

Mikroskopiski izmeklējot smadzeņu audus, biežāk patoloģija lokalizējas subkortikālajās struktūrās – bazālajos ganglijos, īpaši *substantia nigra*, *nucleus subthalamicus*, *globus pallidus pars interna* un smadzenītēs, kā arī okulomotorā nerva kodola kompleksā, periakveduktāli, *colliculus superior*, *basis pontis*, *nucleus dentatus* un prefrontālajā garozā [103]. Histoloģiskās izmaiņas sevī ietver neironu zudumu, gliozu un *tau*-pozitīvu neurofilamentu ieslēgumu uzkrāšanos specifiskajās anatomiskajās struktūrās gan astrocītos un oligodendrocītos, gan neironos [103].

*Tau*-pozitīvi neurofibrillārie samezglojumi (NFTs, *neurofibrillary tangles*) ir īpaša, ūdenī nešķīstoša četru atkārtojumu *tau* izoforma. Minētie samezglojumi ir raksturīgi PSP, tomēr nav saslimšanai specifiski un aprakstīti arī pie citām neurodeģeneratīvām saslimšanām un stāvokļiem. Dažām tauopātijām neurofilamentu ieslēgumi citoplazmā ir atšķirīgi izvietoti, PSP gadījumā tie veido lodveida ķermenīšus (*coiled bodies*). Galvenais iemesls patoloģiskai *tau* proteīnu izgulsnēšanai šūnā ir patoloģiski fosforilēts *tau* proteīns. *Tau* ir proteīns, kas ir iesaistīts aksonālā transportā un neironu mikrotubuļu stabilizācijā. Tiek uzskatīts, ka patoloģiski fosforilēts *tau* proteīns traucē mikrotubuļu normālai funkcionēšanai, ietekmē aksonālo transportu un veido *tau* proteīna izgulsnējumus šūnās [104].

### 1.2.2. Riska faktori

Pašlaik nav pārliecinošu pierādījumu par identificētiem riska faktoriem. Ir pētījumi, kas uzrāda, ka indivīda izglītības līmenim un ārējās vides ietekmei (dzīvošana laukos, akas ūdens lietošana uzturā, pesticīdu iedarbība un smagie metāli) var būt nozīme slimības attīstībā [12,13].

### 1.2.3. Ģenētiskie riski

Lai gan PSP ir sporādiska saslimšana, daudzu novērojumu rezultāti liecina, ka ģenētiskai predispozīcijai ir nozīme slimības attīstībā:

- literatūrā pieejami pārskati par pozitīvu ģimenes anamnēzi un saslimšanas gadījumiem citās paaudzēs ar PSP vai kādu citu no parkinsonisma variantiem [105-107];
- pētījumos uzrādīts, ka pacientiem raksturīgs *H1 haplotips* un *A0 alēle MAPT* gēnā (*microtubule-associated protein tau gene*) [108-110].

*Tau* proteīna gēna mutācijas, kas atrodas 17. hromosomā, asociētas ne tikai ar PSP, bet arī ar frontotemporālo demenci (FTD) ar parkinsonismu (FTDP-17)[104].

### 1.2.4. Prognoze

Slimības progresija parasti noris strauji un pacienti paliek pilnībā aprūpējami 3-4 gadu laikā, bet nāve iestājas vidēji 6-12 gadu laikā pēc diagnozes uzstādīšanas. Atipiskajām PSP formām (*ne-Richardson*) kopējā prognoze ir labāka. Atkārtotiem kritieniem ir nopietnas traumatiskas sekas un, līdztekus aspirācijai, kritieni ir galvenais nāves iemesls. Jo agrīnāk pacientam parādās krišanas epizodes, jo prognoze ir sliktāka [98,111].

### 1.2.5. Klīniskā aina

Vistipiskākās klīniskās pazīmes pacientiem ar „klasisko” PSP fenotipu jeb *Richardson* sindromu ir gaitas traucējumi, kas rezultējas atkārtotos kritienos, un supranukleāra oftalmoparēze vai plēģija. Tomēr pacientam raksturīgi arī citi klīniskie simptomi, tādi kā dizartrijs, disfāģija, pseidobulbāra parēze, rigiditāte, frontālās daivas kognitīvā disfunkcija un miega traucējumi [112-115].

## **Klīniskie simptomi.**

### Posturāla nestabilitāte un kritieni.

- Pacienti ar klasisko PSP fenotipu raksturīga tipiska gaita – stīva un ar platiem, nedrošiem soļiem. Pacienta poza ir ar iztaisnotu muguru un ceļa locītavām, kas maz piedalās gaitas veidošanā. Frontālās daivas disfunkcijas dēļ pacienti savās kustībās ir impulsīvi, mēdz svērties uz sāniem un grīloties. Soļu garums un platums ir ļoti variabls. Pacientiem ir tieksme pārvietoties ātri, kas vēl vairāk palielina kritiena risku un samazina stabilitāti [116].
- Pacienti parasti krīt at muguriski. Slimībai progresējot, atkārtoti kritieni palielina traumatizācijas risku [116].
- Sākotnēji posturāla nestabilitāte un atkārtoti kritieni var būt slimības vienīgās klīniskās pazīmes [114].

### Okulomotorās pazīmes.

- Supranukleāra parēze ir slimības galvenā pazīme, tomēr sākotnēji tā var neizpausties un var būt nepieciešami līdz pat desmit gadiem (vidēji 3-4 gadi), lai šis simptoms klīniski manifestētos. Vertikālā skata parēze sākotnēji īpaši apgrūtina pacientam lasīšanu [112].
- Tipiska okulāra atradne, kas tiek novērota vēl pirms oftalmoparēzes, ir vertikālo sakāžu palēnināšanās, kam seko sakāžu amplitūdas samazinājums [117].
- Acu ābolu kustības ir lēnas un saraustītas [117].
- Pacienti sākotnēji oftalmoparēzi pārvar, veicot okulocefālo refleksu jeb „*Doll's eyes*” (lelles acis) manevru, bet, slimībai progresējot un procesā iesaistoties arī smadzeņu stumbram, vestibulo-okulārais reflekss izzūd [114].
- Citas pazīmes: optiko-kinētiskā nistagma zudums (īpaši vertikālā plaknē), konverģences zudums, blefarospazms un acu plakstiņu atvēršanas apraksija [114].

- Ar laiku pacientam izveidojas tipiski sejas vaibsti – „mūžīgais izbrīns”, ko pavada reta mirkšķināšana, distonija sejas muskulatūrā un skata parēze [114].

#### Motorie traucējumi.

- Pacientiem ar PSP raksturīga rigiditāte, kas vairāk izteikta aksiālajā muskulatūrā, nevis ekstremitātēs – īpaši kakla daļā un augšējā krūšu daļā. Klīniskās izmeklēšanas laikā tā izpaužas kā rezistence pasīvām kustībām mugurkaula kakla daļā. Agrāk par tipisku pazīmi tika uzskatīts *retrocollis* [113], bet pēc pēdējiem datiem tas sastopams līdz 25% gadījumu [114].
- Pacientam var būt blefarospazms, distonijas sejas muskulatūrā un ekstremitātēs [114].
- Miera tremors sastopams reti; gaitas traucējumi ar nestabilitāti un piesalšanas fenomenu parādās slimības agrīnajās stadijās [114].
- Tipiskas parkinsonisma pazīmes pie PSP ir bradikinēzija un mikrogrāfija [114].
- Pacientam runājot, var būt novērojama stostīšanās jeb valodas raustīšanās un *palilalia* (vārdu vai frāžu gribai nepakļauta atkārtošana) [114].
- Klīniski raksturīga arī pseidobulbāra paralīze [113,114,116].
- Mēles kustības ir lēnas un neveiklas. Slimības vēlīnājā stadijā pacientam ir izteikta spastiska dizartrijs, disfonija un disfāģija [113,114].
- Apmēram trešdaļai no visiem pacientiem ar laiku parādās arī piramidāla trakta bojājuma pazīmes [114,116].
- Raksturīga arī tipiskā „aplāusu pazīme” – pacienta nespēja pārtraukt aplaudēšanu pēc tam, kad tiek lūgts atkārtot/imitēt izmeklētāja plaukstu plaudēšanu [114,116].

#### Kognitīvie un uzvedības traucējumi.

- Pacientiem raksturīgi uzvedības un domāšanas traucējumi, kas izpaužas kā izmainīta abstraktā domāšana, samazināts runas plūdums, motora aizkavēšanās un frontāla tipa uzvedības traucējumi [114].

- Agrīna un izteikta frontāla kognitīva disfunkcija ir tipiska pazīme pacientiem ar PSP. No uzvedības traucējumiem pacientiem visbiežāk raksturīga apātija (91%), impulsivitāte ar sabiedrības uzvedības normu neievērošanu, agresivitāti (36%) un disforija (18%) [115].
- Gandrīz pusei pacientu raksturīgi depresīvi traucējumi un vairāk nekā trešajai daļai - trauksme, kā arī var būt novērojami obsesīvi-kompulsīvi traucējumi [115].

#### Miega traucējumi.

Bezmiegs ar iemigšanas un miega noturības traucējumiem agrīni vai vēlīni slimības laikā raksturīgs vairums pacientu ar PSP [118,119].

### **Slimības fenotipi.**

PSP ir raksturīga izteikta klīniskā variabilitāte un vairumā gadījumu vienlaikus ir pazīmes no dažādiem fenotipiem. Klasiskais *Richardson* sindroma fenotips sastāda tikai 24% no visiem gadījumiem, turklāt lielākajai daļai (54%) ir klīniskie simptomi no dažādiem fenotipiem [120].

- ***Richardson* sindroms (PSP-RS)** – slimības klasiskais fenotips [120].
- **PSP - parkinsonisms (PSP-P)**[121]  
Galvenās klīniskās pazīmes ir bradikinēzija ar asimetrisku ekstrapiramidālu rigiditāti.  
Acu ābolu kustību traucējumi un posturāla nestabilitāte attīstās vēlīni vai neattīstās vispār, kognitīva disfunkcija sākotnēji arī nav raksturīga.  
Minēto klīnisko izpausmju dēļ šo fenotipu pirmajos saslimšanas gados var būt grūti atšķirt no idiopātiskas Parkinsona slimības.  
Ja pacientam ir arī citi pavadoši simptomi, tādi kā disfāģija, dizartrijs un acu simptomi (neskaidra redze, dubultošanās, acs plakstiņu apraksija) – tas var palīdzēt abu saslimšanu atšķiršanā.
- **PSP - izolēta akinēzija ar gaitas piesalšanas fenomenu (PSP-PAGF)**[122-124]

Fenotipam raksturīgi progresējoši gaitas uzsākšanas traucējumi ar piesalšanas fenomenu, runas un rakstišanas traucējumiem. Literatūrā to pazīst arī ar nosaukumu primāri progresējoša gaitas piesalšana (PPFG).

Gaitas piesalšana sākas agrīni, jau pirmā gada laikā. Rokraksts kļūst sīks un grūti salasāms (mikrogrāfija), runa grūti saprotama, gaita lēna un šļūcoša.

Atsevišķos gadījumos var konstatēt arī blefarospazmu, acs plakstiņu apraksiju un oftalmoparēzi.

Slimībai nav raksturīga rigiditāte (var būt aksiāla) un tremors, kā arī acu ābolu kustību traucējumi un kognitīva disfunkcija saslimšanas pirmajos piecos gados.

PAGF var būt pie ļoti daudzām neurodeģeneratīvām saslimšanām, tomēr PSP ir biežākais iemesls.

- **PSP - progresējoša neplūstoša afāzija (PSP-PNFA) un runas apraksija (AOS)[125,126]**

Runas apraksija izpaužas kā motors runas traucējums ar lēnu runu, ko pacients veido ar piepūli, un vaigu apraksiju.

PNFA raksturo neplūstoša, agramatiska runa ar kavēšanos un fonēmiskām kļūdām, bet ar saglabātu vārdu idejisko nozīmi.

Runas apraksija var izpausties kopā ar PNFA.

Minētie fenotipiskie varianti nav specifiski PSP un var būt arī pie frontotemporālās demences, CBD un Levī ķermenīšu demences.

Pārējās PSP saslimšanai tipiskās pazīmes vairumam pacientu parasti attīstās laika gaitā, slimībai progresējot.

- **PSP - kortikobazālais sindroms (PSP-CBS)[127]**

PSP-CBS ir progresējošs, asimetrisks *Levodopum* rezistents parkinsonisms ar akinēziju, distoniju, ekstremitāšu ideomotoro apraksiju, „*Alien limb*” fenomenu, reflektoru mioklonusu un kortikāliem sensoriem traucējumiem.

- **PSP - dominējoši frontotemporāla disfunkcija (PSP-FTD)[120,128-130]**

Frontotemporāla demence ir tipiska pazīme pacientiem ar PSP-RS, tomēr PSP-FTD asociējas ar dominējošu frontotemporālo disfunkciju.



Relatīvā prevalence starp visiem autopsijās pierādītajiem PSP gadījumiem, PSP-FTD sastāda 5-20%.

Visbiežākie pavadošie simptomi ir kritieni, bradikinēzija un tremors.

- **PSP ar cerebellāru ataksiju (PSP-C)[131]**

Klīniski raksturīga gaitas un ekstremitāšu ataksija, tomēr saslimšanai progresējot, visiem pacientiem attīstās parkinsonisms, supranukleāra skata parēze un posturāla nestabilitāte.

Salīdzinot klīniskās izpausmes pacientiem ar multiplo sistēmisko atrofiju cerebellāro formu (MSA-C) un PSP-C, secināts, ka PSP-C biežāk izpaužas vecāka gadagājuma indivīdiem, ir pavadoši kritieni un skata parēze, savukārt nav autonomās disfunkcijas.

- **PSP ar primāro laterālo sklerozi (PSP-PLS)[132,133]**

Primāro laterālo sklerozi raksturo augšējā motoneirona disfunkcija, t.sk. bulbārie simptomi ar dizartriju, disfāgiju, muskuļu vājumu, spasticitāti, paaugstinātiem cīpslu refleksiem un pozitīvu Babinska simptomu.

Motoneironu saslimšana, parkinsonisms un demence ir galvenās klīniskās pazīmes pacientiem ar retu tauopātiju – amiotrofā laterālā skleroze/parkinsonisma-demences komplekss (ALS/PDC). Patoloģiski apstiprinātos PSP gadījumos PLS tomēr ir reti sastopama pazīme.

## 1.2.6. Diagnostiskie kritēriji

PSP diagnoze galvenokārt ir klīniska [98].

Apstiprinātai diagnozei zelta standarts ir histopatoloģiskā galvas smadzeņu audu izmeklēšana – diagnoze ir balstīta uz tipisko neurofibrillāro lodīšu izgulsnējuma pierādīšanu smadzeņu histoloģiskajā materiālā [91].

1996. gadā *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)* un *Society for PSP (SPSP)* izstrādāja diagnostiskos kritērijus PSP diagnosticēšanai [98].

Kritēriji ir validēti un sadala visus pacientus divās grupās ar ticamu un iespējamu PSP. Jāuzsver, ka šie diagnostiskie kritēriji radīti pamatā klasiskā jeb PSP-RS diagnosticēšanai un mazāk noderīgi citām klīniskajām formām [98].

## Obligātie iekļaušanas kritēriji [98]

- Iespējama PSP
  - Pakāpeniski progresējoša saslimšana.
  - Slimības sākums  $\geq 40$  g.v.
  - Vai nu vertikāla (uz augšu un leju vērsta) supranukleāra skata parēze, vai abi no sekojošiem simptomiem:
    - vertikālo sakāžu palēnināšanās un
    - nozīmīga posturāla nestabilitāte ar kritieniem pirmā saslimšanas gada laikā.
  - Nav norādījumi par citu iespējamu saslimšanu, kas izskaidrotu pašreizējus klīniskus simptomus (norādīts ar obligātiem izslēgšanas kritērijiem).
- Ticama PSP
  - Pakāpeniski progresējoša saslimšana.
  - Slimības sākums  $\geq 40$  g.v.
  - Vertikāla (uz augšu un leju vērsta) supranukleāra skata parēze un nozīmīga posturāla nestabilitāte ar kritieniem pirmā saslimšanas gada laikā.
  - Nav pierādījumi par citu iespējamu saslimšanu, kas izskaidrotu pašreizējus klīniskus simptomus (norādīts ar obligātiem izslēgšanas kritērijiem).
- Definatīva (droša) PSP
  - Klīniski iespējama vai ticama PSP un histopatoloģiski pierādītas tipiskas izmaiņas kā pie PSP.

## Obligātie izslēgšanas kritēriji [98]

- Nesen pārceists encefalīts.
- „*Alien limb*” sindroms, kortikāli jušanas traucējumi, fokāla frontāla vai temporo-parietāla atrofija.

- Halucinācijas vai ilūzijas, kas nav saistītas ar dopamīnērgisku terapiju.
- Kortikāla demence pēc Alcheimera slimības tipa.
- Nozīmīgi, agrīni cerebellāri simptomi vai agrīna, neizskaidrojama disautonomija (izteikta hipotensija un urinācijas traucējumi). Jāuzsver, ka literatūrā ir dati par pacientiem ar PSP, kam raksturīga cerebellāra ataksija un, iespējams, PSP-C ir reta slimības izpausme – galvenokārt kaukāziešiem.
- Izteiktas un asimetriskas parkinsonisma pazīmes.
- Neiroradioloģiski konstatē nozīmīgu strukturālu bojājumu.
- *Whipple* slimība (pierādīta ar PCR).

#### **Papildus atbalstošie kritēriji PSP [98]**

- Simetriska akinēzija vai rigiditāte, proksimāli vairāk izteikta nekā distāli.
- Patoloģiska kakla poza, īpaši *retrocollis*.
- Parkinsonisma simptomu slikta vai iztrūkstoša atbildes reakcija uz *Levodopum* terapiju.
- Agrīna disfāģija vai dizartrijs.
- Agrīni sākušies kognitīvie traucējumi ar vismaz 2 no sekojošām pazīmēm:
  - apātija;
  - traucēta abstraktā domāšana;
  - samazināts runas ātrums, plūdums;
  - atdarināšanas uzvedība;
  - frontālās daivas bojājuma pazīmes.

Starptautiskā Parkinsona slimības un Kustību Traucējumu Biedrība (*The International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS)*) 2017. gadā izstrādāja jaunus PSP klīniskus diagnostiskus kritērijus (*Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear palsy: The Movement Disorder Society criteria*)[134].

Pacientiem ar aizdomām par PSP jābūt izpildītiem pamata kritērijiem neatkarīgi no PSP fenotipa un slimības stadijas. Obligātie iekļaušanas kritēriji (B1) norāda uz sporādisku, pakāpeniski progresējošu neurodeģeneratīvu saslimšanu ar

slimības sākumu pieaugušo indivīdu vecumā. Obligātie izslēgšanas kritēriji (B2) izslēdz PSP diagnozi, un tie jāizvērtē visiem pacientiem ar aizdomām par PSP. No klīniskās situācijas atkarīgie izslēgšanas kritēriji (B3) arī izslēdz PSP, bet tos pielieto pacientiem ar klīniskām norādēm par iespējamu citu saslimšanu, atipiskās klīniskās izpausmes gadījumā [134].

## **PSP pamata kritēriji**

### B1: Obligātie iekļaušanas kritēriji [134]

- Sporādiska saslimšana<sup>3</sup>
- Pirmo ar PSP-saistīto simptomu<sup>3</sup> parādīšanās 40 gadu vecumā vai vēlāk<sup>4</sup>
- Pakāpeniska ar PSP-saistīto simptomu progresēšana<sup>5</sup>

### B2: Obligātie izslēgšanas kritēriji<sup>a</sup> [134]

#### **Klīniskā atradne:**

- dominējoši, citādi neizskaidrojami atmiņas traucējumi, kas norāda uz Alcheimera slimību;
- dominējoša, citādi neizskaidrojama autonoma disfunkcija, piemēram, ortostatiska hipotensija (SAS samazināšanās par  $\geq 30$  mm Hg vai DAS samazināšanās par  $\geq 15$  mm Hg piecēloties no guļus stāvokļa stāvus un stāvot 3.minūtē), kas norāda uz multiplu sistēmisku atrofiju vai Levī ķermenīšu demenci;
- dominējošas, citādi neizskaidrojamas redzes halucinācijas vai apziņas stāvokļa svārstības, kas norāda uz Levī ķermenīšu demenci;
- dominējošas, citādi neizskaidrojamas multisegmentāras augšējā un apakšējā motoneirona bojājuma pazīmes, kas norāda uz

---

<sup>3</sup> *MAPT* gēna reti mutācijas varianti var izpausties kā sporādiskās saslimšanas fenokopija ar Mendeļa tipa iedzimšanu.

<sup>4</sup> *MAPT* gēna reto mutāciju nesātājiem slimība var sākties agrīnākā vecumā.

<sup>5</sup> Par ar PSP-saistītu simptomātiku uzskatāms jebkurš jauns neiroloģisks, kognitīvs vai uzvedības deficīts, kas klīniski progresē un tam nav citu identificējamu iemeslu.

<sup>a</sup> Norādes uz citu saslimšanu, kas var klīniski līdzināties PSP.

motoneironu saslimšanu (izolēts augšējā motoneirona bojājums nav izslēgšanas kritērijs);

- slimības pēkšņs sākums vai pakāpeniska vai strauja simptomu progresēšana kombinācijā ar radioloģisku vai laboratorisku atradni, kas norāda uz vaskulāru patoloģiju, autoimūnu encefalītu, metabolu encefalopātiju vai prionu slimību;
- pārciests encefalīts anamnēzē;
- izteikta ekstremitāšu ataksija;
- identificēts posturālas nestabilitātes cēlonis, piemēram, primārs sensors deficīts, vestibulāri traucējumi, izteikta spasticitāte vai apakšējā motoneirona bojājums.

#### **Attēldiagnostiskā atradne:**

- izteikta leikoencefalopātija;
- nozīmīgas strukturālas izmaiņas, piemēram, normāla spiediena vai obstruktīva hidrocefālija; bazālo gangliju, *diencephalon*, *mesencephalon*, *pons* vai *medulla oblongata* infarkti, hemorāģijas, hipoksiski-išēmiski smadzeņu bojājumi, audzēji vai malformācijas.

B3: No klīniskās situācijas atkarīgie izslēgšanas kritēriji<sup>a,b</sup> [134]

#### **Attēldiagnostiskā atradne:**

- ja sindromam ir pēkšņs sākums vai simptomu pakāpeniska progresija, jāizslēdz galvas smadzeņu asinsrites traucējumi, cerebrāla autosomāli dominanta arteriopātija ar subkortikāliem infarktiem un leikoencefalopātiju (CADASIL) vai smaga cerebrāla amiloīdā angiopātija, izvērtējot MRI DWI, FLAIR vai MRI T2 sekvences;

---

<sup>a</sup> Norādes uz citu saslimšanu, kas var klīniski līdzināties PSP.

<sup>b</sup> Nepieciešams veikt diagnostiku, ja pastāv klīniskās aizdomas par citu patoloģiju.

- gadījumos ar ļoti strauju simptomu progresiju, jāizslēdz kortikālas vai subkortikālas hiperintensitātes MRI DWI, kas norāda uz prionu slimību.

### **Laboratoriskā atradne**

- Pacienti ar PSP-CBS, jāizslēdz Alcheimera slimība.
- Pacienti vecumā < 45 g.v. jāizslēdz:
  - Vilsona slimība (*Wilson's disease*);
  - Niemann-Pick slimība, C tips;
  - hipoparatiroidisms;
  - neuroakantocitoze (piemēram, *Bassen-Kornzweig*, *Levine Critchley*, *McLeod* slimības);
  - neurosifiliss.
- Pacienti ar strauju simptomu progresiju jāizslēdz:
  - prionu slimība;
  - paraneoplastisks encefalīts.
- Pacienti ar tādām klīniskām pazīmēm kā gastrointestinālie simptomi, artralģijas, drudzis, gados jauniem pacientiem un indivīdiem ar atipiskām neiroloģiskām pazīmēm (piemēram, mioritmija) ir jāizslēdz *Whipple* slimība.

### **Ģenētiskā testēšana<sup>c</sup>**

- *MAPT* gēna retās mutācijas nav izslēgšanas kritērijs, bet to klātbūtne norāda uz iedzimtu, nevis sporādisku PSP.
- *MAPT* H2 haplotipa homozigoditāte nav izslēgšanas kritērijs, bet šajā gadījumā PSP diagnoze ir mazticama.
- Pacienti ar autopsijā apstiprinātu PSP diagnozi, novērotas retas *LRRK2* un *Parkin* gēnu mutācijas, bet to cēloniskā saistība ir neskaidra.

---

<sup>c</sup> Veikt ģenētisko testēšanu, ja vismaz vienam pirmās vai otrās pakāpes radniekam ir PSP līdzīgs sindroms vai zināma reta mutācija.

- Retas mutācijas citos gēnos ir iekļautas izslēgšanas kritērijos, jo klīniskā izpausme var līdzināties PSP, bet atšķiras histopatoloģiskās atradne, piemēram:
  - ne-*MAPT* gēna asociētā frontotemporālā demence (piemēram, *C9orf72*, *GRN*, *FUS*, *TARDBP*, *VCP*, *CHMP2B*);
  - PS (piemēram, *SYNJ1*, *GBA*);
  - Alzheimerera slimība (*APP*, *PSEN1*, *PSEN2*);
  - Niemann-Pick slimība, C tips (*NPC1*, *NPC2*);
  - *Kufor-Rakeb* sindroms (*ATP13A2*);
  - *Perry* sindroms (*DCTN1*);
  - mitohondriālas saslimšanas (*POLG*, retas mitohondriālas mutācijas);
  - dentatorubrāla pallidoluisiana atrofija (*Dentatorubral pallidoluisian atrophy*) (*ATN1*);
  - Prionu-saistītās slimības (*PRNP*);
  - Hantingtona slimība (*HTT*);
  - Spinocerebellāra ataksija (*ATXN1, 2, 3, 7, 17*).

PSP fenotipu diagnostikā ierosina izvērtēt četrus funkcionālus domēnus (**galvenās klīniskās pazīmes**), kuri klīniski raksturīgi saslimšanai – okulomotorā disfunkcija (O), posturāla nestabilitāte (P), akinēzija (A) un kognitīvā disfunkcija (C), kā arī **atbalstošās klīniskās** un **radioloģiskās pazīmes**. Katrā funkcionālā domēna simptomus iedala trīs ticamības līmeņos: 1 – augstākais, 2 – vidējais un 3 – zemākais (skat. 4. tabulu) [134].

4.tabula PSP funkcionālo domēnu raksturojums un simptomu iedalījums [134]

Ticamības līmeņi	Okulomotorā disfunkcija	Posturāla nestabilitāte	Akinēzija	Kognitīvā disfunkcija
<b>Līmenis 1</b>	O1: vertikāla supranukleāra skata parēze	P1: atkārtoti, neprovocēti kritieni pirmo 3 gadu laikā	A1: progresējoša gaitas piesalšana pirmo 3 gadu laikā	C1: runas/valodas traucējumi, piemēram, primāri progresējošas afāzijas ne-fluents/agramatiskais variants vai progresējoša runas apraksija
<b>Līmenis 2</b>	O2: vertikālo sakāžu palēnināšanās	P2: tendence krist retropulsijas testā pirmo 3 gadu laikā	A2: akinētiski-rigīdais, galvenokārt aksiāls parkinsonisms un rezistence pret <i>Levodopum</i> terapiju	C2: frontāla kognitīva/biheiviorāla disfunkcija
<b>Līmenis 3</b>	O3: biežs „ <i>macro square wave jerks</i> ” vai acs plakstiņu atvēršanas apraksija	P3: atkāpšanās par vairāk nekā 2 soļiem retropulsijas testā pirmo 3 gadu laikā	A3: parkinsonisms, ar tremoru un/vai asimetriska simptomu izpausme un/vai reaģē uz <i>Levodopum</i> terapiju	C3: kortikobazāls sindroms



### **Atbalstošās klīniskās pazīmes [134]**

CC1: rezistence pret *Levodopum* terapiju.

CC2: hipokinētiska, spastiska dizatrija.

CC3: disfāģija.

CC4: fotofobija.

### **Atbalstošās radioloģiskās pazīmes [134]**

IF1: dominējoša *mesencephalon* atrofija vai hipometabolisms.

IF2: striatāla postsinaptiskā dopamīnēģiska deģenerācija.

### **Definatīva (droša) PSP [134]**

Sindroma diagnostikā zelta standarts ir histopatoloģiska galvas smadzeņu audu izmeklēšana pie jebkuras klīniskās izpausmes.

### **Ticama PSP** (augsti specifisks, bet nav ļoti jutīgs PSP) [134]

(O1 vai O2) + (P1 vai P2) PSP - *Richardson* sindroms (ticams PSP-RS)

(O1 vai O2) + A1 PSP ar progresējošu gaitas piesalšanu (ticams PSP-PGF)

(O1 vai O2) + (A2 vai A3) PSP ar dominējošu parkinsonismu (ticams PSP-P)

(O1 vai O2) + C2 PSP ar dominējošu frontālu disfunkciju (ticams PSP-F)

### **Iespējama PSP** (vairāk jutīgs, bet mazāk specifisks PSP) [134]

O1 PSP ar dominējošu okulomotoru disfunkciju (iespējams PSP-OM)

O2 + P3 PSP - *Richardson* sindroms (iespējams PSP-RS)

A1	PSP ar progresējošu gaitas piesalšanu (iespējams PSP-PGF)
(O1 vai O2) + C1	PSP ar dominējošiem runas/valodas traucējumiem (iespējams PSP-SL)
(O1 vai O2) + C3	PSP – Kortikobazāls sindroms (iespējams PSP-CBS)

**Klīniskā atradne, kas norāda uz PSP diagnozi** [134]

O2 vai O3	PSP ar dominējošu okulomotoru disfunkciju (norāda uz PSP-OM)
P1 vai P2	PSP ar dominējošu posturālu nestabilitāti (norāda uz PSP-PI)
O3 + (P2 vai P3)	PSP - <i>Richardson</i> sindroms (norāda uz PSP-RS)
(A2 vai A3) + (O3, P1, P2, C1, CC1, CC2, CC3 vai CC4)	PSP ar dominējošu parkinsonismu (norāda uz PSP-P)
C1	PSP ar dominējošiem runas/valodas traucējumiem (norāda uz PSP-SL)
C2 + ( O3 vai P3)	PSP ar dominējošu frontālu disfunkciju (norāda uz PSP-F)
C3	PSP – Kortikobazāls sindroms (norāda uz PSP-CBS)

**Galveno klīnisko, atbalstošu klīnisko un atbalstošu radioloģisku pazīmju noteikšana.**

**Okulomotorā disfunkcija** [134]

O1: Vertikāla supranukleāra skata parēze.

Pārliecinošs skatienu ierobežojums vairāk vertikālā nekā horizontālā plaknē, skarot gan skatienu uz augšu, gan uz leju; izteiktāks, nekā būtu sagaidāms konkrētā vecumā; kas tiek pārvarēts, aktivējot vestibulo-okulāro refleksu;

vēlīnā stadijā vestibulo-okulārais reflekss var izzust vai tiek kavēts sprandas rigiditātes dēļ.

#### O2: Vertikālo sakāžu palēnināšanās.

Samazināts sakāžu ātrums (un amplitūda) vairāk vertikālā nekā horizontālā plaknē; to iespējams apstiprināt ar kvantitatīviem sakāžu mērījumiem, piemēram, infrasarkanā okuloģrafija vai veicot klīnisko izvērtēšanu; skatiens jāvērtē, lūdzot izpildīt straujas acs kustības („skatieties uz pirkstu, kas kustās”), lokalizējot mērķus vairāk nekā 20° no primārās skata pozīcijas, nevis lūdzot sekot priekšmetam („sekojiet manam pirkstam”); sakādes ir pietiekami lēnas, lai vērtētājs redzētu to kustības (acs rotāciju), nevis tikai acs ābolu sākuma un beigu pozīciju kā veseliem indivīdiem; aizkavētu sakāžu uzsākšanu neuzskata par sakāžu palēninājumu; atradni atbalsta vertikāla optokinētiska nistagma ātrās komponentes palēnināšanās vai iztrūkums.

#### O3: Biežs „*macrosquare wave jerks*” vai acs plakstiņu atvēršanas apraksija.

„*Macrosquare wave jerks*” ir ātra, gribai nepakļauta sakāžu „uzspiešana” skatiens fiksācijas brīdī, novirzot acis horizontālā plaknē no primārās skatu pozīcijas un atgriežoties acs skatienam uz mērķi pēc 200 līdz 300 milisekundem; bieži šo „uzspiesto” sakāžu kustību amplitūda zem 1° un tās reti sastopamas veseliem indivīdiem, PSP pacientiem to amplitūda sastāda līdz 3-4° un tās novēro biežāk (>10 reizes minūtē).

Acs plakstiņu atvēršanas apraksija ir nespēja apzināti uzsākt acs plakstiņu atvēršanu pēc perioda ar aizvērtām acīm, un izslēgti citi iemesli gribai nepakļautai piespiedu acs plakstiņu aizvēršanai, piemēram, blefarospazms. Nespēja uzsākt acs plakstiņu atvēršanu drīzāk saistīta ar *m.orbicularis oculi* pretarsālās komponentes aktivāciju (piemēram, pretarsāls blefarospazms), nevis ar *m.levator palpebrae* darbības traucējumiem.

### **Posturāla nestabilitāte [134]**

#### P1: Atkārtoti, neprovocēti kritieni pirmo 3 gadu laikā.

Spontāns līdzsvara zudums stāvot vai anamnēzē ir bijis vairāk nekā viens neprovocēts kritiens pirmo 3 gadu laikā no ar PSP-saistīto simptomu parādīšanās.

P2: Tendence krist retropulsijas testā pirmo 3 gadu laikā.

Tendence uz kritieniem, veicot retropulsijas testu, ja pacients netiek noturēts, pirmo 3 gadu laikā no ar PSP-saistīto simptomu parādīšanās.

P3: Atkāpšanās par vairāk nekā 2 soļiem retropulsijas testā pirmo 3 gadu laikā.

Atkāpšanās par vairāk nekā 2 soļiem, bet patstāvīga līdzsvara atgūšana retropulsijas testā pirmo 3 gadu laikā no ar PSP-saistīto simptomu parādīšanās.

### **Akinēzija [134]**

A1: Progresējoša gaitas piesalšana pirmo 3 gadu laikā.

Dominē pēkšņs, pārejošs motors bloks vai kustību sākuma aizkavēšanās pirmo 3 gadu laikā no ar PSP-saistīto simptomu parādīšanās, kas progresē un nereaģē (rezistence) uz *Levodopum* terapiju; slimības agrīnajā stadijā, izpaūžoties akinēzijai, ekstremitāšu rigiditāti, tremoru un demenci var nenovērot vai arī šie simptomi var izpausties vieglā pakāpē.

A2: Akinētiski-rigīdais, galvenokārt aksiāls parkinsonisms un rezistence pret *Levodopum* terapiju.

Dominē aksiāla bradikinēzija un rigiditāte, rezistence pret *Levodopum* terapiju (skat. CC1).

A3: Parkinsonisms, ar tremoru un/vai asimetriska simptomu izpausme un/vai reaģē uz *Levodopum* terapiju.

Bradikinēzija ar rigiditāti un/vai tremoru, un/vai asimetriska simptomu izpausme, dominējoši ekstremitātēs, un/vai ir atbilde uz *Levodopum* terapiju (skat. CC1).

### **Kognitīvā disfunkcija [134]**

C1: Runas/valodas traucējumi.

Jābūt vismaz vienai pazīmei, kas ir pastāvīga (nevis pārejoša):

- primāri progresējošas afāzijas ne-fluents/agramatiskais variants;
- progresējoša runas apraksija.

C2: Frontāla kognitīva/biheiviorāla disfunkcija.

Jābūt vismaz trīs pazīmēm, kas ir pastāvīgas (nevis pārejošas):

- apātija – samazināta interese, iniciatīva, uz ko norāda pacients vai viņa aprūpētājs;
- bradifrēnija – palēnināta domāšana, uz ko norāda pacients vai viņa aprūpētājs;
- izpildfunkcijas traucējumi (*disexecutive syndrome*);
- samazināts fonēmisks runas plūdums;
- impulsivitāte, disinhibīcija vai perseverācija – piemēram, sociāli neatbilstoša uzvedība, mutes pārpildīšana ēšanas laikā, „aplāusumu pazīme”, *palilalia, echolalia*.

C3: Kortikobazāls sindroms.

Jābūt vismaz vienai pazīmei no katras grupas (var būt asimetriska vai simetriska izpausme)

- Kortikālie simptomi:
  - orobukāla vai ekstremitāšu apraksija;
  - kortikāls sensors deficīts;
  - „*Alien limb*“ fenomēns.
- Kustību traucējumi:
  - ekstremitāšu rigiditāte;
  - ekstremitāšu akinēzija;
  - ekstremitāšu mioklonijas.

### **Atbalstošās klīniskās pazīmes [134]**

CC1: Rezistence pret *Levodopum* terapiju.

Rezistenci pret *Levodopum* definē kā uzlabojumu pēc MDS-UPDRS III (motorās) daļas par  $\leq 30\%$ ; lai izpildītu šo kritēriju, pacientam jāsaņem *Levodopum* terapija vismaz 1000 mg/d devā (ja panes) vismaz 1 mēnesi vai pēc tam, kad pacients ir saņēmis šo ārstēšanu, viņš tiek klīniski izvērtēts

(pielieto medikamentu lietošanas testu), saņemot vismaz 200 mg *Levodopum*.

CC2: Hipokinētiska, spastiska dizatrija.

Lēna, klusa, zema un skarba balss.

CC3: Disfāgija.

Citādi neizskaidrojami rīšanas traucējumi, kas ir pietiekami smagi, lai būtu nepieciešama diētas pielāgošana.

CC4: Fotofobija.

Gaismas uztveres traucējumi saistībā ar adaptīvu disfunkciju.

### **Atbalstošās radioloģiskās pazīmes [134]**

IF1: Dominējoša *mesencephalon* atrofija vai hipometabolisms.

Atrofija vai hipometabolisms vairāk izteikts *mesencephalon* salīdzinājumā ar *pons*, ko konstatē veicot MRI vai FDG PET.

IF2: Striatāla postsinaptiskā dopamīnērgiska deģenerācija.

Striatālu postsinaptisko dopamīnērgisku deģenerāciju konstatē ar IBZM SPECT vai [<sup>18</sup>F]-DMFP (*[(18)F]desmethoxyfallypride [(18)F]DMFP*) PET.

## **1.2.7. Diagnostika**

### **1.2.7.1. Neuroloģiskā stāvokļa izmeklēšana**

Pacientiem ar aizdomām par parkinsonismu ieteicams konsultēties pie neirologa ar pieredzi parkinsonisma sindroma diferenciāldiagnostikā [23].

Klīniskai neiroloģiskai izvērtēšanai, diagnozes pārskatīšanai un terapijas efektivitātes kontrolei pacientu atkārtoti ir jākonsultē pēc 3 mēnešiem, pēc tam pamatojoties uz klīnisko nepieciešamību, bet ne retāk kā 1 reizi gadā [23].

#### **A. PSP diagnostika.**

*National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) un *Society for PSP* (SPSP) izstrādātie diagnostiskie kritēriji [98] – sk. sadaļu 1.2.6. „Diagnostiskie kritēriji” 89. lpp.

MDS PSP klīniskie diagnostiskie kritēriji [134] – sk. sadaļu 1.2.6. „Diagnostiskie kritēriji” 89.lpp.

#### **B. PSP dinamiskā izvērtēšana.**

- UPDRS skala [56]
- MDS-UPDRS skala[58]
- Modificētā Hoēna & Jāra skala [60]
- Švāba un Inglanda ikdienas aktivitāšu skala – izvērtē pacientu funkcionālo traucējumu pakāpi, darba nespējas procentus [61]

#### **C. Neuroloģisku simptomu klīniska izvērtēšana.**

Rekomendē standartizētos testus veikt klusā telpā, kur ne testa veicējs, ne patients netiek traucēti ar ārējiem stimuliem [135].

- Uzmanības un koncentrēšanās spējas – pārbauda, piemēram, liekot pacientam izburtot vienkāršus vārdus atpakaļgaitā vai skaitīt gada mēnešus atpakalejošā secībā [135].
- Uzmanības noturēšana ilgākā laika periodā - tests, kura laikā pacientam jāsavieno secīgi cipari un alfabēta burti („Taciņas tests”), „Burtu izsvītrotšanas tests”, kad tiek izvērtēta testa veikšanas precizitāte un ātrums [135].
- Atmiņas testēšana – īslaicīgās atmiņas pārbaudei un tās traucējumu diagnostikai dažkārt pietiek, ja pacientam palūdz pastāstīt par dienas notikumiem [135].
- Īslaicīgās atmiņas testēšana – liek pacientam iegaumēt 3-4 vārdus un lūdz pacientam tos atkārtot uzreiz (lai pārbaudītu uzmanību un tūlītējo atmiņu), pēc tam vārdi tiek atkal atprasīti pēc 5 un 10 minūtēm. Ja patients nespēj uzreiz atsaukt atmiņā vārdus, var tikt piedāvātas „asociācijas” pa kategorijām, piemēram, ja vārds bijis suns, tiek piedāvātā kategorijā - dzīvnieks. Ja patients arī šādi vārdu nespēj atsaukt atmiņā, tiek piedāvāti vairāki vārdi, no kuriem viens ir īstais, liekot pacientam to atminēties [135].

- Ilglaicīgās atmiņas testēšana – pārbauda, jautājot par attālākiem notikumiem, piemēram, personisko biogrāfiju vai kādiem slaveniem cilvēkiem vai notikumiem [135].
- Semantiskās atmiņas testēšana (par vārdiem, lietām un to nozīmi) – pacientam liek nosaukt vārdos attēlotas vai redzamas lietas un papildus var likt izskaidrot to funkcionālo nozīmi [135].
- Vizuālās atmiņas testēšana – pārbauda, liekot pacientam pārzīmēt kādu figūru sākumā kā kopiju un pēc tam pēc atmiņas (piemēram, *Rey- Osterrieth* kompleksā figūra) [135].
- Valodas testēšana – tiek izmeklēti vairāki parametri, tādi kā [135]:
  - spontānās valodas plūdums, valodas saturs (tajā skaitā vēršot uzmanību uz valodas kļūdām, parafrāziskām nepilnībām un neoloģismiem);
  - atkārtošana (pacientam liek atkārtot kādu teikumu vai frāzi);
  - lietu nosaukšana (sākot ar vienkāršākām un beidzot ar sarežģītākām);
  - izpratne (liekot pacientam veikt izmeklētāja pavēles);
  - lasīšana un rakstīšana.
- Klasisks verbālā plūduma pārbaudes un vārdu zināšanas tests – lūdz 1 min. laika nosaukt dzīvniekus vai vārdus, kas sākas ar „F” burtu. Normā jāspēj nosaukt vismaz 12 dzīvnieki un 10 vārdi [135].
- Vizuāli telpiskā uztvere/orientācija – par tās traucējumiem var pastāstīt pats pacients (grūti orientēties telpā, apmaldās, pazaudē priekšmetus u.c.), kā arī ģimenes locekļi, kas pamana, ka pacients vairāk noliedz vienas puses (parasti kreisās) redzes lauku [135].
- „Pulksteņa zīmēšanas tests”, „Kuba pārzīmēšanas tests” [135].
- Ideomotorās apraksijas izvērtēšana – lūdz pacientu demonstrēt reāli vai tikai idejiski nosauktu lietu funkciju (piemēram, ķemmes, āmura, dakšas) [135].
- Idejiskās jeb konceptuālās apraksijas izvērtēšana – pacientu lūdz veikt vairākas mērķtiecīgas darbības viena mērķa sasniegšanai (paņemt lapu, salocīt uz pusēm, ielikt aploksnē) [135].



- Rēķināšana – veic vienkāršas matemātiskas darbības vai veic „100 – 7...” testu. Akalkulija ir raksturīga pazīme pacientiem ar neurodeģeneratīvām demencēm [135].
- Kognitīvās funkcijas izvērtēšanai rekomendē pielietot MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*) testu - sk. 2.pielikumu [71].

### **1.2.7.2. Laboratoriskā diagnostika**

- Nav rutīnas analīžu, kas apstiprinātu PSP diagnozi [136].
- Būtiski ir noteikt laboratoro analīžu minimumu, lai verificētu citas potenciāli ārstējamas patoloģijas, kas mēdz izpausties ar parkinsonisma simptomiem [136].
- Palielināts *tau* un *p-tau* līmenis, un samazināts A beta-42 līmenis CSŠ palīdz atdiferencēt Alcheimera slimību no citām neurodeģeneratīvām demencēm [137].
- Neurofilamenta proteīna vieglās ķēdes noteikšana CSŠ var būt labs biomarkķieris atipiskajam parkinsonismam un palīdzētu atšķirt PSP no CBD [138,139].

### **1.2.7.3. Funkcionālā diagnostika**

- Okulomotorie traucējumi ir vadošās slimības pazīmes pacientiem ar PSP-RS [140].

Vertikāla skata parēze ir viegli novērtējama klīniskās izmeklēšanas laikā, tomēr tā var būt sastopama tikai saslimšanas vēlīnajā stadijā [140].

Video-nistagmogrāfija, elektro-okulogrāfija un elektro-nistagmogrāfija var palīdzēt izvērtēt okulomotorās sistēmas funkciju traucējumus slimības agrīnajā stadijā. Viena no specifiskām pazīmēm ir samazināts vertikālo sakāžu ātrums [91], tomēr pacientam var būt novērojams arī samazināts horizontālo sakāžu ātrums [140]. Citas papildus novērojamās novirzes no normas – sakādiskas acu ābolu kustības un skata fiksācijas traucējumi [140].

- Polisomnogrāfija rekomendējama pacientiem ar dokumentētiem miega traucējumiem [118,119].

#### 1.2.7.4. Attēldiagnostika

##### A. Magnētiskās rezonanses izmeklējums

MRI atradne pie PSP salīdzinājumā ar PS, kontroles grupu un MSA ir [22]:

- a) augšējās smadzenīšu kājiņas atrofija (SCP);
- b) sagitālajā T1 sekvencē "pingvīna siluets" vai „kolibri putna" zīme (no laterālā skata vidussmadzeņu *tegmentum* daļa atgādina putna galvu, bet tilts – putna ķermeni);
- c) palielināts trešais ventrikuls.

Papildus atradne:

- vizuāls vidussmadzeņu atrofijas novērojums var norādīt uz PSP diagnozi salīdzinājumā ar PS vai kontroles grupu [22];
- izmainīts augšējais vidussmadzeņu profils (nolīdzināta vai ieliekta virsma, salīdzinot ar izliektu - veseliem indivīdiem)[22];
- paaugstināta signāla izmaiņas SCP *FLAIR* sekvencē, salīdzinot ar kontroles grupu, PS un MSA pacientiem [22].

MRI volumetrija – pacientiem ar PSP konstatē nozīmīgu visu smadzeņu, *striatum*, smadzeņu stumbra (it īpaši vidussmadzeņu) un frontālās daļas tilpuma samazināšanos [22].

MRI planimetrija – samazināta vidussmadzeņu un tilta laukumu attiecība, kā arī paaugstināts MRI parkinsonisma indekss (MRPI) (tilta un vidussmadzeņu lauku attiecība, izmantojot MCP pret SCP platuma attiecību) var norādīt uz PSP diagnozi salīdzinājumā ar PS, MSA un kontroles grupu [22].

Vidussmadzeņu priekšēji-mugurējā (AP) diametra samazinājums  $\leq 14$ mm, ar dažādu sensitivitāti veiktajos pētījumos, iespējams specifisks PSP (**III klase**, [141, 142]), citā pētījumā – AP < 17 mm atšķir PSP no MSA-P (**III klase**, [143]).

MRI difūzijas uzsvērtajos attēlos (DWI) palielināta difūzija SCP konstatēta pacientiem ar PSP salīdzinājumā ar MSA-P, PS un kontroles grupu [22].

## EFNS/MDS-ES (2013) ieteikumi PSP diagnostikā no PS [22]

### 1.5-T cMRI

- vidussmadzeņu atrofija (**B līmenis**);
- „kolibri putna” zīme (**B līmenis**);
- augšējās smadzeņu kājiņas (SCP) atrofija (**C līmenis**).

### 1.5-T MRI DWI

- augšējās smadzeņu kājiņas (SCP) difūzijas izmaiņas (**B līmenis**).

## B. SPECT

[<sup>123</sup>I] IBZM SPECT, izmantojot ligandu priekš postsinaptiskās membrānas D2 receptoriem, novēro tā samazinātu piesaisti striatālā sistēmā. Šī metode palīdz diferencēt PS no Parkinsona-plus sindromiem, bet nepalīdz savstarpēji diferencēt sindromus [22].

## C. Pozitrona emisijas tomogrāfija

PET liganda *11C-raclopride* (RAC) piesaiste pie postsinaptiskās membrānas D2 receptoriem samazināta *putamen* salīdzinājumā ar PS [80].

PET izmeklējuma laikā pacientiem ar PSP, izmantojot FDG, uzrādās samazināta metaboliskā aktivitāte frontālajā garozā un *striatum* [144].

### 1.2.7.5. Ģenētiskā testēšana

PSP vairums gadījumos ir sporādiska saslimšana [145].

Jāuzsver, ka sporādiskie un ģimenes PSP gadījumi gan klīniski, gan patoloģiski ir ļoti līdzīgi. Monogēnas mutācijas ir rets iemesls ģimenes PSP formām [145].

Mutācijas *MAPT* gēnā (*microtubule-associated protein tau*) 17. hromosomā parasti ir saistītas ar frontotemporālo demenci ar parkinsonismu, tomēr var izpausties arī ar klīniskām pazīmēm no PSP-RS [146].

Pacientiem ar PSP aprakstīta arī *C9orf72* gēna ekspansija, kas var būt arī rets iemesls CBD [147].

PSP aprakstīts arī atsevišķu gēnu polimorfisms, kas predisponē saslimšanai. *H1* haplotips *MAPT* gēnā ir riska faktors gan PSP, gan CBD [108-110].

### 1.2.8. Ārstēšana

Diemžēl pagaidām nav pieejama nekāda terapijas metode vai taktika, kas izmainītu slimības dabīgo gaitu un mazinātu progresijas ātrumu [148].

PSP terapija ir tikai simptomātiska. Terapeitiskie mērķa simptomi ir akinētiski-rigīdais sindroms, okulomotorie traucējumi, distonijas, neiropsiholoģiskie traucējumi un miega traucējumi [148].

- *Levodopum* (100-200mg 3-4 x/d) – mazina hipokinētiski-rigīdos simptomus vidēji 35% gadījumos [148].
- *Amantadini hydrochloridum* (100-200mg 3 x/d) – mazina hipokinētiski-rigīdos simptomus vidēji 20% gadījumos [148].
- *Amitriptylini hydrochloridum* (75-150mg 1 x/d) – mazina okulomotoros simptomus vidēji 35% gadījumos [148].
- *Zolpidemi tartras* (5-10mg 1 x/d) – uzlabo motoros un okulomotoros traucējumus attiecīgi par 20% un 40% [148].
- *Coenzyme Q10* (2 x/d,  $\geq 2.5$   $\mu\text{g/ml}$  seruma koncentrācija) – uzlabo motoros traucējumus un neiropsiholoģiskos simptomus [148].
- *Toxinum botulinicum* injekcijas pie fokālām distonijām – labs efekts, piemēram, pacientiem ar acs plakstiņu atvēršanas apraksiju/blefarospazmu [148].

Farmakoloģiskai terapijai nav lielas klīniskas nozīmes pacientiem ar PSP [149].

Slikts vai īslaicīgs terapijas efekts pacientiem ar PSP palīdz to atšķirt no idiopātiskas Parkinsona slimības [149].

Pacientiem, kas sākotnēji tomēr reagē uz terapiju, uzlabojums ir īslaicīgs un pārejošs, vairāk nekā puse pacientu piedzīvo terapijas blakusefektus [149].

### **1.2.9.Rehabilitācija**

- Audiologopēda konsultācijas un nodarbības disfāgijas un dizartrijas korekcijai [9,148].
- Rekomendēta dietologa konsultācija, smagākos gadījumos arī PEG ievietošana, lai nodrošinātu pacientam adekvātu barības vielu uzņemšanu [9].
- Ergoterapeita konsultācijas un nodarbības pašaprūpes uzlabošanai un vides pielāgošanai. Pieejami dažādi tehniskie palīglīdzekļi, ar kuru palīdzību pacients var saglabāt spēju veikt ikdienas aktivitātes, piemēram, speciālas spoguļu-brilles lasīšanai un ēšanai [9].
- Fizioterapija stabilitātes uzlabošanai un kritienu riska mazināšanai, gūžas locītavu protektori un tehniskie palīglīdzekļi gaitai [9,148].
- Posturālas nestabilitātes un gaitas traucējumu gadījumā rekomendē lietot ritenkrēslu [312].

## 1.2.10.Kopsavilkums

PSP ir biežākā saslimšana no visiem Parkinsona-plus sindromiem [92,93].
PSP klīniskajā ainā dominē agrīna posturāla nestabilitāte ar kritieniem, supranukleāra vertikāla skata parēze un aksiāls parkinsonisms ar rigiditāti [90].
Slimībai ir vairāki fenotipi („atipiskas manifestācijas”), kas klīniski atšķiras no klasiskā PSP-RS varianta un var apgrūtināt slimības diagnostiku [120].
Galīgai diagnozei nepieciešama histopatoloģiska galvas smadzeņu audu izmeklēšana [91].
Slimības klīniskā diagnostika galvenokārt tiek balstīta uz tipisko slimības pazīmju atpazīšanu un diagnostisko kritēriju pielietošanu [98, 134].
Pašlaik nav pieejama efektīva farmakoloģiska terapija, ar kuras palīdzību varētu attālināt invaliditātes iestāšanos un aizkavēt slimības progresiju [148].

Ieteikumi MRI attēldiagnostikai	Klase/Līmenis EFNS/MDS-ES	Noteikumi Nr.469
1,5 T cMRI vidussmadzeņu atrofija, palīdz diferencēt PSP no PS [22]	<b>B</b>	<b>B</b>
1,5 T cMRI „kolibri putna” zīme, palīdz diferencēt PSP no PS [22]	<b>B</b>	<b>B</b>
1,5 T cMRI augšējās smadzeņu kājiņas (SCP) atrofija, palīdz diferencēt PSP no PS [22]	<b>C</b>	<b>C</b>
1,5 T MRI DWI augšējās smadzeņu kājiņas (SCP) difūzijas izmaiņas, palīdz diferencēt PSP no PS [22]	<b>B</b>	<b>B</b>

## 1.3. Multipla sistēmiska atrofija

Kopš 1900. gada jau aprakstītas sindroma cerebellārās izpausmes, savukārt 1960. gadā – autonomās, un gadu vēlāk – 1961. gadā, arī parkinsonisma izpausmes [9]. Tikai 1969. gadā tika ieviests termins multipla sistēmiska atrofija<sup>8</sup> (MSA), kas vienā grupā apvienoja trīs neurodeģeneratīvus sindromus, proti, olivopontocerebellāru atrofiju, striatonigrālu deģenerāciju, *Shy-Drager* sindromu ar līdzīgu smadzeņu patoloģiju, kas izpaudās ar dažādas pakāpes autonomās nervu sistēmas (ANS) traucējumiem, cerebellāru disfunkciju, parkinsonismu un kortikospinālu deģenerāciju [150].

Striatonigrāla deģenerācija vēlāk tika pārdēvēta par MSA ar dominējošu parkinsonismu (MSA-P), bet olivopontocerebellāra atrofija – par MSA ar dominējošu cerebellāru ataksiju (MSA-C). Gadījumos, kad dominē autonomās nervu sistēmas funkciju traucējumi, var tikt lietots termins *Shy-Drager* sindroms [151].

MSA pieder pie atipiska parkinsonisma (Parkinsona-plus) sindroma [120], kas ir heterogēna, neurodeģeneratīvu slimību grupa, kura, īpaši agrīnās slimības stadijās, var līdzināties Parkinsona slimībai (PS)[152].

MSA, tāpat kā Levī ķermenīšu demence (LBD) un PS, raksturojas ar patoloģiska proteīna –  $\alpha$ -sinukleīna depoziciju, tādējādi to dēvē par sinukleinopātiju. Primāri  $\alpha$ -sinukleīna agregāti atrodami oligodendrocītos [148], kas ir centrālās nervu sistēmas mielīnu producējošās šūnas [153].

### 1.3.1. Etioloģija un patoģenēze

MSA tipiski ir sporādiska slimība, kuras iemesls nav zināms [154]. Retos gadījumos ir sastopama pozitīva ģimenes anamnēze, tomēr nav skaidri zināmas noteiktas slimību izraisošas vai pārmantojamas mutācijas [8].

MSA prevalences variē no 1.9 līdz 4.9 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotāju. Indicence ir aptuveni 0.6 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju gada laikā, bet populācijā,

---

<sup>8</sup> Literatūrā sastopamie apzīmējumi: Progresējoši autonomie traucējumi ar multiplu sistēmas atrofiju, *Shy-Drager* sindroms, sporādiska olivopontocerebellāra atrofija, striatonigrāla deģenerācija, multisistēmiskā atrofija.

kas vecāka par 50 gadiem, incidence ir 3 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju gadā. Vidējais slimības sākuma vecums ir 60 gadi. Vienādi tiek skarti abu dzimumu pārstāvji [8,155,156].

Klīniskās izpausmes ir saistītas ar etnisko piederību – ar parkinsonismu saistītais apakštips biežāk novērojams kaukāziešiem, bet cerebellārās pazīmes – japāņu populācijā [157]. MSA-P apakštips Eiropā sastopams 60%, bet MSA-C vērojams 40% [148].

Histopatoloģiski MSA raksturo selektīvs, plašs neironu zudums, gliozes un oligodendroglīālo citoplazmatisko ieslēgumu izplatība, kas skar noteiktas CNS struktūras. Neiropatoloģiskās pārmaiņas vistīcāmāk sākas dažus gadus pirms slimība kļūst simptomātiska [8].

$\alpha$ -sinukleīns ir 140 aminoskābju garš proteīns, kas lokalizēts neironu presinaptiskajos termināļos, atrodoties tuvu pie sinaptiskiem pūslīšiem. Precīza šī proteīna funkcija nav skaidra, bet, domājams, ka tā galvenā loma ir neurotransmiteru atbrīvošanas kontrole. Lai gan lielākoties  $\alpha$ -sinukleīnu uzskata par intracelulāru proteīnu, tas ir spējīgs pārvietoties starp šūnām, radot uzskatu par prioniem-līdzīgu darbības mehānismu. Alfa-sinukleīna depozicija ir galvenais faktors sinukleinopātiju patoģenēzē [158,159].

### **MSA patoģenēzes mehānismi.**

- Prioniem līdzīgā pārveidotā  $\alpha$ -sinukleīna izplatība no neironiem uz gliju caur funkcionāli savienotiem tīkliem rada glijas un mielīna disfunkciju un iekaisuma kaskādi, kas veicina sekundāru neurodeģenerāciju. Notiekošā gliālo ieslēgumu un mielīna degradācija CNS audos paredz, ka MSA primāri ir glijas slimība [154,160], kurai raksturīga mielīna deģenerācija [161].
- Gliālie (oligodendroglīālie) citoplazmatiskie ieslēgumi (GCI) satur hiperfosforilētu  $\alpha$ -sinukleīnu, *tau*-proteīnu, ubikvitīnu, leicīna bagātīgu serīna/treonīna-proteīnkināzes 2 atkārtojumus un daudzus citus proteīnus [162]. GCI lielākoties no visām komponentēm satur  $\alpha$ -sinukleīnu [8].



- $\alpha$ -sinukleīns var veidot arī ieslēgumus neironu citoplazmā un kodolos [152,159]. Alfa-sinukleīna noteikšana ar imūnhistoķīmisku metodi ir sensitīva metode MSA gadījumā [163].
- MSA pacientiem ir paaugstināts dzelzs saturs smadzeņu šūnās metabolisma disregulācijas dēļ. Oligodendrocīti ir galvenās dzelzi saturošās šūnas galvas smadzenēs un dzelzs savukārt stimulē  $\alpha$ -sinukleīna agregāciju [159].

### **Klīniskās izpausmes saistībā ar patoģenēzi.**

- GCI patoģiska izplatība kopā ar neironu zudumu atbilstošajos smadzeņu rajonos primāri nosaka MSA klīnisko izpausmi [164].

Patoloģisks process parasti skar *putamen, nucleus caudatus, substantia nigra, locus coeruleus, pons* kodolus, *nucleus olivaris inferior*, smadzenīšu Purkinjē šūnu šķiedru slāni un intermediolaterālo šūnu kolonnas [164].

- Autonomās nervu sistēmas (ANS) traucējumi rodas sekundāri saistībā ar nervu šūnu zudumu intermediolaterālajās šūnu kolonnās [164,165] un kateholamīnerģisku neironu zudumu ventrolaterālajās *medulla oblongata* daļās C1 laukā [166]. Tas izpaužas ar izteiktām asinsspiediena un sirds ritma izmaiņām, ortostatisku hipotensiju, sinkopēm un postprandiālu hipotensiju [167].

ANS iesaiste var būt atbildīga par bieži novēroto hipertensiju guļus stāvoklī MSA pacientiem [166].

Urīnpūšļa darbības traucējumi MSA pacientiem izpaužas kā urīna inkontinence un retence. Mehānismi, kas rada šos traucējumus, ir saistīti ar urīnpūšļa detrusora hiperrefleksiju, kas rodas sakarā ar inhibējošā impulsa trūkumu *pons* urinācijas centrā un kortikotropīna atbrīvojošā faktora deficītu šajā centrā, bet urīnpūšļa atonija primāri rodas saistībā ar Onufa kodolu bojājumu muguras smadzeņu sakrālajos segmentos, kas vīriešiem rada arī erektilo disfunkciju [166].

- Elpošanas traucējumi rodas sakarā ar holīnerģisko neironu zudumu *medulla oblongata* ventrālās daļās [163].

- Holīnērgisko *mesopontine* neironu destrukcija kombinācijā ar *locus coeruleus* neironu bojāeju un saglabātiem *rostral raphe* neironiem var veicināt REM miega uzvedības traucējumus, ko bieži novēro MSA gadījumā [166].
- Motorie traucējumi, ko novēro MSA-P tipam, primāri ir saistīti ar neironu zudumu un gliozes veidošanos *substantia nigra*, *putamen*, *nucleus caudatus* un *globus pallidus* apvidos. *Putamen* iesaiste ir saistīta ar sliktu atbildi uz *Levodopum* [168].
- Cerebellāra ataksija un piramidālas pazīmes, kas raksturo MSA-C tipu, attīstās sekundāri sakarā ar smadzenīšu Purkinjē šūnu, vidējo smadzenīšu kājiņu, *nucleus olivary inferior*, *pons* un *pons* kodolu deģenerāciju [169].

### 1.3.2. Riska faktori

Uzskata, ka MSA patoģenēzē ir loma vides faktoriem, kur potenciāli slimības izraisītāji ir dažādi metāla putekļi un dūmi, plastiskie monomēri un piedevas, organiskie šķīdinātāji, pesticīdi un citi vides toksīni. Tomēr vides epigenētiskie mehānismi nav sīkāk izpētīti saistībā ar MSA [8].

### 1.3.3. Ģenētiskie riski

Nav atrastas mutācijas, kas atbalstītu pārmantojamo slimības mehānismu [8]. *COQ2* gēns kodē enzīmu, kas iesaistīts *Coenzyme Q10* biosintēzē. Ir aprakstīta *COQ2* gēna mutācijas saistība ar MSA divās japāņu ģimenēs un var tikt uzskatīts, ka šīs mutācijas esamība dažiem pacientiem palielina sporādiskas MSA risku Japānā, Eiropas un Ziemeļamerikas populācijās [170].

Citos pētījumos MSA tiek saistīts ar *SHC2* gēna kopiju skaita redukciju un ar *SNCA* gēna mutāciju variantiem, taču šīm atradnēm vēl nepieciešams zinātnisks apstiprinājums [170, 171].

Lielākais izaicinājums MSA pamatā esošu gēnu meklēšanā ir grūtības noteikt precīzu klīnisko diagnozi. Plašs spektrs citu slimību klīniski var atdarināt MSA fenotipus un neiropatoloģiskie izmeklējumi parāda, ka uzstādītās MSA diagnozes precizitāte variē no 25 līdz 86% [157, 172].

Ģenētiskais cēlonis MSA gadījumā paliek neskaidrs. Tikmēr MSA būtu jāuzskata par slimību, kas ir saistīta ar kompleksu ģenētisku un ne-ģenētisku procesu mijiedarbību [8].

#### 1.3.4. Prognoze

MSA slimības progresēšana parasti notiek ātrāk nekā idiopātiskas PS gadījumā [148]. Motorās un autonomās slimības izpausmes rada izteiktu indivīda nespēju [173].

Vidējais laiks no slimības sākuma līdz nespējas brīdim ir atšķirīgs [313,314]:

- ANS disfunkcija – 2.5 gadu laikā;
- palīgierīce staigāšanai – 3 gadu laikā;
- ierobežotas pārvietošanās spējas, ratiņkrēsls – 3.5 līdz 5 gadu laikā;
- pacients kļūst guļošs 5 līdz 8 gadu laikā.

Vidējā dzīvildze no MSA slimības izpausmes sākuma ir 6 līdz 10 gadi [313,314]. Visbiežākais nāves iemesls MSA pacientiem ir aspirācija vai kardiorespiratorais arests, kas parasti notiek nakts laikā [148].

Dažādos pētījumos noskaidroti ar īsāku dzīvildzi saistītie riska faktori [313-317]:

- MSA-P variants;
- urīna retence;
- lielāks vecums, kad sākusies slimība;
- agrīni vai izteikti ANS traucējumi;
- agrīns stridora sākums;
- sieviešu dzimums;
- īss laiks no slimības sākuma līdz pirmajam nespējas brīdim (piemēram, bieži kritieni, kognitīvie traucējumi, neskaidra runa, izteikta disfāģija, atkarība no ratiņkrēsla, urīnpūšļa ilgkatetera lietošana).

Ilgāku dzīvildzi paredz gadījumos, kad kardiovaskulārie autonomie un urinācijas traucējumi sākas vēlīni [318].

### 1.3.5. Klīniskā aina

Galvenās klīniskās MSA pazīmes ir akinētiski-rigidais parkinsonisms, ANS traucējumi (ieskaitot uroģenitālu disfunkciju), cerebellāra ataksija un piramidālās pazīmes, kas savā starpā dažādi kombinējas [175].

MSA motorās sistēmas dominējošās izpausmes klasificē divos atšķirīgos tipos – MSA-P un MSA-C, kuriem ir arī kopīgas klīniskās pazīmes [163].

Slimībai progresējot, dominējošā motorā izpausme var mainīties laika gaitā [176], tāpēc tipu nosaka brīdī, kad pacients tiek novērtēts [155].

#### *1.3.5.1. Kopīgas klīniskās pazīmes pie MSA-P un MSA-C*

- Tipiski novēro ANS traucējumus, no kuriem 83% sastāda urinācijas traucējumi, bet 75% – simptomātiska ortostatiska hipotensija. Gandrīz visiem vīriešiem ar MSA agrīni attīstās erektilā disfunkcija [155,163].
- Urinācijas traucējumi – bieža urinācija, imperatīva mikcija, urīna inkontinence vai nepilnīga urīnpūšļa iztukšošānās [177].
- Slimības tipiskas gaitas gadījumā ortostatiska hipotensija parādās pēc uroģenitāliem simptomiem [179].
- Aizcietējumi MSA pacientiem ir tikpat bieži sastopami kā idiopātiskas PS gadījumā [163].
- Abiem MSA tiptiem kā izteikts simptoms ir disfāģija [178].
- Pēkšņas nāves risks saistīts ar izteiktu ANS disfunkciju vai smagiem balss saišu kustību traucējumiem. Kā riska faktori jāmin patoloģiska elpošanas kontrole miegā un pastiprināta siekalošanās [178].
- Nakts vai dienas laika balsenes stridoris parādās vienai trešdaļai MSA pacientu, kas ir pēkšņas nāves riska faktors. Stridora skaņa ir augstas tonalitātes un parādās ieelpas laikā. Pacientiem var būt arī obstruktīva miega apnoja, krākšana un piespiedu elpas vilcieni vai nopūtas dienas laikā [163, 180].
- Bieži sastopami miega un elpošanas traucējumi. Vismaz divām trešdaļām pacientu ir REM miega uzvedības traucējumi [181]. Redzētie sapņi var būt

realistiski, vardarbīgi un biedējoši. Parasti pacientiem zūd REM miega fāzei raksturīgā muskuļu atonija [180,182].

- REM miega uzvedības traucējumi un obstruktīva miega apnoja nav specifiskie simptomi pie MSA [183, 184].
- Pārmērīga miegainība dienas laikā un nemierīgo kāju sindroms ir sastopams 30% MSA pacientu [185].
- Kognitīvā funkcija ir relatīvi labi saglabāta, kas, iespējams, saistīts ar mazāku kortikālu iesaisti patoloģiskajā procesā un slimības manifestācijas agrīnāku vecumu. Lai gan kognitīvo spēju zudums MSA gadījumā ir reti novērots, tas tomēr mēdz attīstīties un kognitīvā disfunkcija neizslēdz MSA klīnisko diagnozi. MSA pacientiem raksturīgi augsti aizkaitināmības un depresijas rādītāji [186, 187].
- Ožas funkcija nav traucēta vai arī var būt viegla disfunkcija [188].

#### ***1.3.5.2. MSA-P klīniskās pazīmes***

- Parkinsonisma sindroms parasti ir simetrisks [173] un raksturojas ar akinēziju vai bradikinēziju, rigiditāti, posturālu nestabilitāti un/vai neregulāru, saraustītu posturālu un kinētisku tremoru rokās, ko novēro līdz pat  $2/3$  pacientu. Vienai trešdaļai MSA pacientu parādās arī miera tremors, kas ir neregulārs un augstas frekvences [148, 189].
- Citas brīdinošās pazīmes, kas vēsta par MSA parkinsonisma tipu [163, 190]:
  - posturāla nestabilitāte un krišanas epizodes (parasti parādās trīs gadu laikā kopš motoro simptomu sākuma);
  - piramidālā trakta bojājuma pazīmes;
  - strauja slimības progresija, neskatoties uz dopamīnerģisko terapiju.
- Papildus simptomi pie MSA-P [163, 190]:
  - stimulu jutīgs kortikāls mioklonuss;
  - hemibalisms un horeja;

- orofaciāla distonija, kas parasti atgādina “*risus sardonicus*” (sejas muskuļu spazms, kas rada deformēti platu smaidu);
- izmainīta ķermeņa poza – *Pisa* sindroms (subakūta aksiāla distonija ar izteiktu rumpja, galvas un kakla laterālu fleksiju), kamptokormija (izteikta mugurkaula noliekšanās uz priekšu) un neproporcionāls *anterocollis* (kakla noliekšanās uz priekšu);
- hipofoniska monotona runa, kam papildus ir arī paaugstināts balss tonis un balss trīce.

### **1.3.5.3. MSA-C klīniskās pazīmes**

- Motorie simptomi iekļauj sevī cerebellāru disfunkciju, kas visbiežāk izpaužas kā gaitas ataksija, nestabilitāte, rumpja un augšējo ekstremitāšu ataksija, kas atgādina mētāšanos ar rokām [163, 173].
- Raksturīga ataktiska dizartrijs un cerebellāri acu ābolu kustību traucējumi (var izpausties kā skatienu provocēts nistagms, lēnas acu ābolu kustības ar sakādēm un/vai okulāru dizmetriju). Runa parasti ir raksturīga cerebellārai skandētai dizartrijai [148,163].
- Ortostatisku hipotensiju (OH) sastop vairāk nekā divām trešdaļām pacientu un tā ir iekļauta diagnostiskajos kritērijos. OH raksturīgās pazīmes ir galvas reibonis, redzes traucējumi, presinkope un sinkope. Lielākai daļai pacientu ir vispārējas sūdzības par nogurumu, izmainītām kognitīvām spējām, vispārējo vājumu, redzes miglošanos un ortostātisku dispnoe. Minētie simptomi parasti pastiprinās karstā laikā vai drudža gadījumā, pēc sātīgas maltītes, ilgstoši stāvēt un agri no rītiem [191].
- Noradrenālīna atbrīvošanas traucējumi no simpātiskiem vazomotoriem neironiem un homeostāzes mehānismu disfunkcija var veicināt asinsspiediena svārstības līdz pat hipertensijai guļus stāvoklī (SAS >180mmHg un/vai DAS >110 mmHg) [191].

### 1.3.6. Diagnostiskie kritēriji

MSA diagnostiskie kritēriji tika pārskatīti 2008. gadā [176], iekļaujot attēldiagnostiskos kritērijus ar mērķi diagnosticēt ticamu MSA [148].

Apstiprināta MSA diagnoze balstās uz autopsijas histopatoloģijas datiem, kur verificē  $\alpha$ -sinukleīna pozitīvus GCI ar neurodeģeneratīvām pārmaiņām striatonigrālajās vai olivopontocerebellārajās struktūrās [176].

#### 1.3.6.1. Diagnostiskie kritēriji ticamai MSA

Sporādiska, progresējoša slimība, ar sākumu vecumā >30 gadiem [176]:

- autonomās nervu sistēmas traucējumi – urīna nesaturēšana (vīriešiem arī erektila disfunkcija) vai ortostatiska asinsspiediena samazināšanās, atrodoties vertikāli trīs minūtes – SAS  $\geq 30$ mmHg vai DAS  $\geq 15$ mmHg UN
- slikta parkinsonisma simptomu (bradikinēzija ar rigiditāti, tremors vai posturāla nestabilitāte) atbilde uz *Levodopum* terapiju VAI
- cerebellārs sindroms (gaitas ataksija ar cerebellāru dizartriju, ekstremitāšu ataksija vai cerebellāra okulomatora disfunkcija) [176].

#### 1.3.6.2. Diagnostiskie kritēriji iespējamai MSA

Sporādiska, progresējoša slimība, ar sākumu vecumā >30 gadiem [176]:

- parkinsonisms (bradikinēzija ar rigiditāti, tremors vai posturāla nestabilitāte) VAI
- cerebellārs sindroms (gaitas ataksija ar cerebellāru dizartriju, ekstremitāšu ataksija vai cerebellāra okulomatora disfunkcija) UN
- vismaz viena pazīme, kas paredz autonomās nervu sistēmas disfunkciju (citādi neizskaidrojama pēkšņa vajadzība urinēt, bieža mikcija vai nepilnīga urīnpūšļa iztukšošanās, erektila disfunkcija vīriešiem) vai nozīmīga ortostatiska hipotensija, bet netiek sasniegts ticamās MSA izmaiņu līmenis UN
- vismaz viena no papildus pazīmēm [176].

### ***Iespējamās MSA diagnozes papildus pazīmes.***

- *Iespējama MSA-P vai MSA-C [176]:*
  - pozitīvs Babinska reflekss ar hiperrefleksiju;
  - stridors.
- *Iespējama MSA-P [176]:*
  - pēkšņs parkinsonisma simptomu progress;
  - slikta atbilde uz *Levodopum*;
  - posturāla nestabilitāte trīs gadu laikā, kopš sākušies parkinsonisma motorie simptomi;
  - gaitas ataksija, cerebellāra dizartrijs, ekstremitāšu ataksija vai cerebellāra okulomatora disfunkcija;
  - disfāģija, kas parādījusies piecu gadu laikā, kopš parkinsonisma motoro simptomu manifestācijas;
  - MRI galvas smadzenēm – *putamen*, vidējo smadzenīšu kājiņu, *pons* vai smadzenīšu atrofija;
  - FDG PET – hipometabolisms *putamen* apvidū, smadzeņu stumbrā vai smadzenītēs.
- *Iespējama MSA-C [176]:*
  - parkinsonisms (bradikinēzija un rigiditāte);
  - MRI galvas smadzenēm – *putamen*, vidējo smadzenīšu kājiņu, *pons* atrofija;
  - FDG PET – hipometabolisms *putamen* rajonā;
  - SPECT vai PET – presinaptiska nigrostriatāla dopamīnerģiska denervācija.

### ***1.3.6.3. MSA diagnozi atbalstošās pazīmes [176]***

- Orofaciāla distonija.
- Neproporcionāls *anterocollis*.
- Kamptokormija un/vai *Pisa* sindroms.
- Roku vai pēdu kontraktūras.



- Ieelpas nopūtas.
- Izteikta disfonija.
- Izteikta dizartrijs.
- No jauna parādījusies vai pastiprinājusies krākšana.
- Aukstas rokas vai pēdas.
- Patoloģiski smieklī vai spaidu raudas.
- Saraustīts, mioklonisks posturāls/kinētisks tremors.

#### **1.3.6.4. MSA diagnozi izslēdzošās pazīmes [176]**

- Klasisks “monētu skaitīšanas” miera tremors.
- Klīniski nozīmīga neiropātija.
- Halucinācijas, kas nav medikamentu inducētas.
- Slimības sākums vecumā >75 gadiem.
- Ģimenes anamnēzē ataksija vai parkinsonisms.
- Demence (noteikta pēc Mentālo slimību diagnostikas un statistikas rokasgrāmatas 4.sējuma (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*)).
- Galvas smadzeņu baltās vielas bojājumi, kas liecina par multiplo sklerozi.

### **1.3.7. Diagnostika**

#### **1.3.7.1. Neiroloģiskā stāvokļa izmeklēšana**

Pacientam ar aizdomām par parkinsonismu ieteicams konsultēties pie neirologa ar pieredzi parkinsonisma sindroma diferenciāldiagnostikā [23].

Klīniskai neiroloģiskai izvērtēšanai, diagnozes pārskatīšanai un terapijas efektivitātes kontrolei pacientu atkārtoti ir jākonsultē pēc 3 mēnešiem, pēc tam, pamatojoties uz klīnisko nepieciešamību, bet ne retāk kā 1 reizi gadā [23].

**A. MSA diagnostiskie kritēriji** - sk. sadaļu 1.3.6. „Diagnostiskie kritēriji” 119.lpp.

## **B. MSA dinamiskā izvērtēšana**

- UPDRS skala [56]
- Modificētā Hoēna & Jāra skala [60]
- Švāba un Inglenda ikdienas aktivitāšu skala – izvērtē pacientu funkcionālo traucējumu pakāpi, darba nespējas procentus [61]
- UMSARS skala - 2004. gadā izveidota vienotā MSA novērtējuma skala (*Unified Multiple System Atrophy Rating Scale*)[192], ar kuras palīdzību klīnicisti var monitorēt un novērtēt slimības progresu [153]. Skala apvieno sekojošas komponentes [192]:
  - pirmā daļa – anamnēze, 12 punkti;
  - otrā daļa – motorās funkcijas izmeklēšana, 14 punkti;
  - trešā daļa – autonomās nervu sistēmas izmeklēšana;
  - ceturta daļa – globāla nespējas izvērtēšanas skala.

### **1.3.7.2. Laboratoriskā diagnostika**

- Nav rutīnas analīžu, kas apstiprinātu MSA diagnozi [136].
- Būtiski ir noteikt laboratoro analīžu minimumu, lai verificētu citas ārstējamas patoloģijas, kas mēdz izpausties ar līdzīgiem simptomiem [136].
- Cerebrospinālā šķidrums biomarkķieri:
  - kopējais  $\alpha$ -sinukleīna apjoms ir samazināts visu sinukleinopātiju gadījumā [154];
  - neurofilamenti nepieciešami neironu morfoloģiskai integritātei un nervu impulsu pārvadei pa aksoniem. Tos veido trīs dažāda molekulārā svara apakšvienības (vieglas, vidējas un smagas ķēdes). Neurofilamenta smagā ķēde (NF-H) veido svarīgu citoskeleta komponenti. Palielināts NF-H līmenis CSŠ atrodams PSP un MSA pacientiem [154];
  - oksidatīvā stresa marķieris *DJ-1* ir multifunkcionāls proteīns, kas iekļauts dažādos procesos. Uzskata, ka tam ir aizsargājoša loma oksidatīvā stresa gadījumā neurodeģenerācijas laikā. *DJ-1* ir

ievērojami paaugstināts MSA gadījumā, salīdzinot ar PS un kontroles grupām, līdz ar to, tam ir nozīme MSA atšķiršanā no PS [154];

- fraktalkīns ir iekaisuma citokīns, kas CNS darbojas kā neirotrops un antiapoptotisks faktors. MSA gadījumā tā daudzums ir samazināts, kas palīdz atšķirt MSA no PS ar jutību 99% un specifitāti – 95% [154].
- otrs iekaisuma marķieris – komplementa C2 un faktora H attiecība CSŠ – šī attiecība ir nozīmīgi samazināta MSA gadījumā [154].
- dihidroksifeniletiķskābe (DOPAC) ir neironu kateholamīnu metabolīts, kura daudzums ir samazināts PS un MSA pacientiem, ja salīdzina ar veselo kontroles grupu, taču DOPAC daudzuma izmaiņas būtiski neatšķiras starp sinukleīnopātiju grupām [152].

### ***1.3.7.3. Funkcionālā diagnostika***

- Uretrālā vai anālā sfinktera elektromiogrāfija var atbalstīt MSA diagnozi, ja rezultāti norāda uz hronisku sfinktera muskuļa denervāciju un reinervāciju. Procedūra ir sāpīga un daži pētījumi norāda, ka atradne tomēr nav specifiska MSA [195].
- Urodinamiskie testi – urofloumetrija, cistometrija, uretrālā spiediena profila noteikšana, video urodinamiskā un urinācijas spiediena mērīšana, lai novērtētu pacienta urīnpūšļa funkciju (detrusora muskuli un sfinkteru) pacientiem ar neirogēnu urīnpūsli [197].
- Nakts polisomnogrāfija – REM miega uzvedības traucējumu noteikšanai, ar miegu saistīto elpošanas traucējumu vai periodisko ekstremitāšu kustību miegā diagnostikai [198].
- Videonistagmogrāfija – nosaka un pieraksta acu ābolu kustību traucējumus, nistagmu un sakādes [199].
- Ortostatiskas hipotensijas (OH) noteikšanas testi.
  - OH tiek definēta kā SAS samazināšanās par  $\geq 20$  mmHg vai DAS redukcija par  $\geq 10$  mmHg, piecēloties no guļus stāvokļa stāvus un stāvot 1. un 3.minūtē [63].

- Izteiktāka arteriālā asinsspiediena samazināšanās (SAS par  $\geq 30$  mmHg un/vai DAS par  $\geq 15$  mmHg) bieži tiek novērota MSA pacientiem un iekļauta slimības diagnostiskajos kritērijos [176,200].

#### **1.3.7.4. Attēldiagnostika**

##### **A. Magnētiskās rezonanses izmeklējums**

Atsevišķas izmaiņas konvencionālā MRI (cMRI) tiek raksturotas kā MSA diagnostiskie marķieri. Tās iekļauj atrofiju un paaugstinātu signālu intensitāti 1.5T MRI *putamen* un dažādos infratentoriālos smadzeņu reģionos [22]:

- A) hiperintensa *putamen* mala („*Rim*” pazīme) ar vai bez hipointensitātes dorsolaterālajā *putamen* daļā T2 sekvencē;
- B) „*Hot cross bun*” pazīme *pons* T2 sekvencē,
- C) smadzenīšu atrofija;
- D) vidējās smadzenīšu kājiņas (MCP) hiperintensitāte, ja salīdzina ar PS, PSP un kontroles grupu;
- E) *pons* un *putamen* atrofija salīdzinājumā ar PS un kontroles grupu.

Citas izmaiņas MRI, kas var palīdzēt diferencēt MSA-P no PS, PSP un kontroles grupas, ir:

- posterolaterāla linerizācija *putamen* malās [201];
- *putamen* hiperintensitāte T1 sekvencē [202].

##### MRI volumetrija.

Pacientiem ar MSA konstatē nozīmīgu *striatum*, smadzeņu stumbra un smadzenīšu vidējā tilpuma samazināšanos [22].

##### MRI planimetrija.

Samazināts MCP platums ( $< 8$  mm) norāda uz MSA diagnozi salīdzinājumā ar PS un kontroles grupu [203].

### MRI difūzijas uzsvērtie attēli (DWI).

Palielināta *putamen* difūzija ļauj diferencēt agrīnu MSA-P no PS [22]. Paaugstināta difūzija MCP ar augstu diagnostisku precizitāti var norādīt uz MSA (un MSA-P) salīdzinājumā ar PS, PSP un kontroles grupu [204,205].

### MRI SWI (*susceptibility-weighted imaging*).

MRI SWI izmeklējums ir jutīgs uz vielām, kas lokāli ietekmē magnētisko lauku, tādējādi ir iespējams noteikt dzelzs uzkrāšanos, kas vērojama MSA gadījumā. SWI mehānisms saistīts ar signāla intensitātes samazināšanos noteiktajā reģionā, kur akumulējas paramagnētiskā dzelzs. Tieši MSA-P gadījumā ar SWI var noteikt signāla pārmaiņas *putamen*, kas ir saistītas ar izteikti augstu dzelzs saturu [206].

## **EFNS/MDS-ES (2013) ieteikumi MSA diagnostikā no PS [22]**

### 1.5 T cMRI

- *Putamen* atrofija (**A līmenis**);
- „*Rim*” pazīme (**A līmenis**);
- Pontocerebellāra atrofija (**A līmenis**);
- Vidējās smadzeņu kūņiņas (MCP) hiperintensitāte (**A līmenis**);
- „*Hot cross bun*” pazīme (**A līmenis**).

### 1.5 T MRI DWI

- *Putamen* difūzijas izmaiņas slimības agrīnā stadijā palīdz diferencēt PS no Parkinsona-plus sindromiem (sevišķi, MSA-P) (**A līmenis**).

## **B. SPECT**

MSA gadījumā, izmantojot presinaptisko ligandu (<sup>123</sup>I) beta-CIT (βCIT) SPECT, konstatē samazinātu piesaisti vairāk *putamen* mugurējā daļā nekā *nucleus caudatus* [207].

[<sup>123</sup>I] IBZM SPECT, izmantojot ligandu postsinaptiskās membrānas D2 receptoriem, novēro liganda samazinātu piesaisti striatālā sistēmā. Šī metode palīdz diferencēt PS no Parkinsona-plus sindromiem, bet nepalīdz sindromu savstarpējā diferenciācijā [22].

Metajodobenzilguanidīna ( $[^{123}\text{I}]\text{MIBG}$ ) sirds attēli parāda postganglionāru patoloģiju pacientiem ar PS, bet ne indivīdiem ar MSA. Šī sirds attēldiagnostikas metode var palīdzēt atšķirt šīs abas slimības, taču tās klīniskais pielietojums vēl nav noteikts [208].

### C. Pozitrona emisijas tomogrāfija

MSA gadījumā konstatē 18F-DOPA liganda samazinātu piesaisti presinaptiskajā membrānā *striatum*. Salīdzinājumā ar PS – līdzīga liganda piesaiste *putamen* apvidū, bet mazāka liganda piesaiste *nucleus caudatus* [80].

Indivīdiem ar MSA PET liganda *11C-raclopride* (RAC) piesaiste pie postsinaptiskās membrānas D2 receptoriem *putamen* apvidū ir vājāka nekā PS pacientiem [80].

MSA pacientiem, izmantojot PET ar FDG (18F-fluorodeoksiglikozi) var atklāt reģionālu glikozes hipometabolismu *putamen* un smadzenītēs [208,209]. Glikozes hipometabolisms pie MSA-P tipa novērojams bilaterāli *putamen* apvidū, bet MSA-C gadījumā – abpusēji smadzenītēs [210].

#### 1.3.7.5. Ģenētiskā testēšana

MSA diagnostikā ģenētiskai testēšanai nav būtiskas nozīmes. Lai gan ierobežoti literatūras dati paredz, ka ģenētiskā izmeklēšana var atklāt spinocerebellāras ataksijas (SCA) gadījumus, kas klīniski var līdzināties MSA [171, 182].

#### 1.3.8. Ārstēšana

Pašlaik nav pieejama efektīva MSA modificējoša vai neiroprotektīva terapija. Slimības vadīšana ir vērsta uz simptomātisku terapiju [211] un tai nepieciešama multidisciplināras komandas pieeja [173].

### Motoro simptomu kontrole.

- Aptuveni ⅓ MSA-P pacientu terapija ar *Levodopum* 100–200 mg 3–4 x/d uzlabo hipokinētiski-rigidos simptomus [148] un 10% no tiem var panākt motoro simptomu uzlabojumu pēc *Levodopum* terapijas vairāk nekā par 50% [173].
- *Levodopum* terapija var veicināt vai pasliktināt ortostatisku hipotensiju, kā arī REM miega uzvedības traucējumus [163, 173].
- *Levodopum* inducētas diskinēzijas pacientiem ar MSA pārsvarā skar kakla vai sejas daļu un bieži izpaužas kā ilgstoši distoniski spazmi [212].
- *Amantadini hydrochloridum* MSA ārstēšanā tiek lietots devās līdz 300mg dienā, bet tas nav efektīvāks par *Levodopum*. Preparātam ir viegls pozitīvs efekts akinētiski-rigido simptomu mazināšanā [148,213].
- Dopamīna agonisti reti sniedz motoro simptomu uzlabojumu un bieži pastiprina ortostatisku hipotensiju, gastrointestinālus simptomus un miega traucējumus [173].

### Ortostatiskas hipotensijas (OH) ārstēšana.

- *Fludrocortisoni acetat* ir pirmās izvēles medikaments hroniskas OH terapijā, kas ir saistīta ar ANS disfunkciju. Ordinējams pa 0,1mg 1–3 x/d. Medikamentam ir ilgs darbības periods, un lielākā daļa pacientu to tolerē labi. Kālija saturošu produktu lietošana uzturā parasti ir nepieciešama, īpaši gadījumos, kad izmanto lielākas medikamenta devas [148,214].
- *Droxidopa* – apstiprināja ASV Pārtikas un zāļu aģentūra īslaicīgai neiroģēnas OH terapijai. Terapijai medikamentu ordinē pa 200–600mg 2 x/d. Novēro pozitīvu efektu OH gadījumā [148,214].
- Alfa-1 adrenoreceptoru agonisti – otrās rindas preparāti OH terapijā (*Ephedrini hydrochloridum*, *Pseudoephedrini hydrochloridum* un *Midodrinum*). *Ephedrini hydrochloridum* lieto pa 15–45mg 3 x/d, bet *Midodrinum* – pa 5–10mg 3 x/d. Nozīmīgs blakusefekts, lietojot šos medikamentus – guļus stāvokļa hipertensija. Stāvokli var uzlabot paceļot gultas galvgali par 30° līdz 45° [148].

- Papildus aģenti OH terapijā – *Pyridostigmini bromidum*, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi un kofeīns, kas var tikt lietoti kombinācijā ar pirmās vai otrās rindas medikamentiem pacientiem ar persistējošiem simptomiem [215, 216].
- Ne-farmakoloģiskā stratēģija ir svarīga OH terapijas komponente – svarīgi to pielietot pirms medikamentozas OH ārstēšanas uzsākšanas [173].

Ne-farmakoloģiskā OH terapija:

pacienta izglītošana un fizikālie manevri (lēnām celties no guļus pozīcijas sēdus, celt gultas galvgali par 10° līdz 20°) [216,217];

izvairīties no OH veicinošiem faktoriem – pēkšņas pozīcijas maiņas, liela apjoma maltīšu uzņemšanas, karstām vannām, alkohola un asinsvadu paplašinošu medikamentu lietošanas [218];

koriģēt antihipertensīvos medikamentus [148,183,184];

kustībām piemērotas elastīgās zeķes [216,217];

palielināt sāls un ūdens uzņemšanu uzturā [216,217].

#### Postprandiālas hipotensijas ārstēšana.

- Optimāla terapija simptomātiskai postprandiālai hipotensijai nav noteikta. Vispārējie ieteikumi var palīdzēt atsevišķiem pacientiem [148,216,217]:
  - ēst mazām porcijām;
  - uzturā lietot zema ogļhidrātu satura maltītes;
  - vairāk lietot sāli uzturā;
  - izvairīties no straujas piecelšanās pēc ēšanas vai ilgstošas stāvēšanas uzreiz pēc maltītes;
  - staigāt starp maltītēm; ja staigāšana nav tolerējama, apgulties pusguļus pozā uz 90 min. pēc maltītes.
- Somatostatīna analogs, *Octreotidum* var mazināt postprandiālu hipotensiju. Medikamentu ievada subkutāni pirms katras maltītes. Tas bieži rada tādas blakusefektus, kā caureja un lokālas sāpes injekcijas vietā [148,216,217].

#### Uroģenitālo simptomu ārstēšana.

- Galvenā sūdzība parasti ir urīnpūšļa spasticitāte [173].
- *Oxybutyninum* 2,5–5 mg 2 vai 3 x/d – pēkšņai nesaturēšanai vai *Tolterodine tartrate* 2 līdz 4 mg dienā, lai ārstētu pārāk aktīvu urīnpūsli [148]. Šie



medikamenti var radīt apjukumu uzņēmīgākiem pacientiem un pastiprināt aizcietējumus [148,216,217].

- Urīnpūšļa atonijas gadījumā, ja ir urīna retence vai atlieku urīna tilpums >100 ml, ir jāveic intermitējoša paškatetrizācija [148,216,217].
- *Desmopressinum* 10 – 40µg deguna aerosolam vai 100 – 400 µg tabletēm ir pozitīvs terapeitisks efekts nakts poliūrijas mazināšanai [148].

#### Distoniju ārstēšana.

- *Toxinum botulinicum A* injekcijas bieži tiek lietotas, lai atvieglotu fokālu distoniju simptomus – kakla distoniju un blefarospazmu [148].

#### Depresijas ārstēšana.

- Depresija ir bieži sastopama problēma pacientiem ar MSA [148,216,217].
- Nepieciešama psihiatriska palīdzība, kas ietver gan pacienta, gan ģimenes konsultēšanu; dažos gadījumos ir nepieciešama arī antidepresantu lietošana [148,216,217].

#### Miega traucējumu ārstēšana.

- REM miega fāzes uzvedības traucējumi var tikt ārstēti ar *Clonazepamum* 0,25 mg pirms gulētiešanas, *Melatoninum* 3mg vai tricikliskiem antidepresantiem [148,216,217].

### **1.3.9. Rehabilitācija**

Fizioterapija, ergoterapija un runas terapija nepieciešama MSA pacientiem, lai veicinātu un nodrošinātu pacienta neatkarību [148,174].

- Fizioterapija ir svarīga kritienu novēršanai, kontraktūru mazināšanai un mobilitātes saglabāšanai. Fizioterapeiti palīdz noteikt palīglīdzekļa un ratiņkrēsla izmantošanas nepieciešamību, kad pacientam parādās nepieciešamība pēc palīdzības lai pārvietotos [148,174].
- Ergoterapija var veicināt pacienta neatkarības saglabāšanu ikdienas aktivitāšu veikšanā [148,174].

- Runas terapija, kura nozīmēta slimības sākumā, ļauj objektīvi noteikt disfāģijas progresu. Nepieciešamību pēc PEG vajadzētu noteikt, izmantojot videofluoroskopiju un izmeklējumu ar bārija kontrastvielu [148,174].
- Elpceļu bifāziskas pozitīva spiediena ventilācijas (BiPAP) vai pastāvīgas pozitīva spiediena ventilācijas (CPAP) pielietošana būtu jāapsver, ja pacientam saistībā ar laringeālu stridoru attīstās respiratoras komplikācijas [211]. Gadījumos, kad ir smags, dzīvībai bīstams stridors, nepieciešama traheostomas izveide, tādēļ jautājumu par traheostomas ievietošanas iespējām ar pacientu un viņa piederīgiem būtu jāizrunā jau iepriekš [219].

### 1.3.10. Kopsavilkums

MSA ir pieaugušo vecuma, reta, sporādiska, ātri progresējoša neurodeģeneratīva slimība, kas izpaužas ar dažādiem autonomās nervu sistēmas traucējumiem, parkinsonismu, cerebellāru un piramidālu simptomātiku [175].
MSA histopatoloģiski atrod gliālus citoplazmatiskus ieslēgumus, kas galvenokārt satur $\alpha$ -sinukleīnu, kurš var migrēt starp šūnām ar prioniem-līdzīgu pārvietošanās mehānismu, radot sekundāru neurodeģenerāciju [158,159,162].
MSA diagnozes uzstādīšana pamatā ir klīniska, balstoties uz izstrādātiem diagnostiskiem kritērijiem ticamai un iespējamai MSA [176].
Pašlaik nav pieejama efektīva slimību modificējoša vai neiroprotektīva terapija [173].
MSA simptomātiskai terapijai un pacienta dzīves kvalitātes uzlabošanai nepieciešama multidisciplināra pieeja [173].

Ieteikumi MRI attēldiagnostikai	Klase/Līmenis EFNS/MDS-ES	Noteikumi Nr.469
1,5 T cMRI <i>putamen</i> atrofija, palīdz diferencēt MSA no PS [22]	A	A
1,5 T cMRI „ <i>Rim</i> ” pazīme palīdz diferencēt MSA no PS [22]	A	A
1,5 T cMRI pontocerebellāra atrofija palīdz diferencēt MSA no PS [22]	A	A
1,5 T cMRI vidējās smadzeņu kūlīņa (MCP) hiperintensitāte palīdz diferencēt MSA no PS	A	A
1,5 T cMRI „ <i>Hot cross bun</i> ” pazīme palīdz diferencēt MSA no PS [22]	A	A
1,5 T MRI DWI <i>putamen</i> difūzijas izmaiņas slimības agrīnā stadijā palīdz diferencēt PS no Parkinsona-plus sindromiem (sevišķi, MSA-P) [22]	A	A

## 1.4. Kortikobazāla deģenerācija

Kortikobazāla deģenerācija<sup>9</sup> (CBD) ir reta neurodeģeneratīva saslimšana, kurai raksturīgi progresējoši, asimetriski kustību traucējumi ar dažādu simptomu kombināciju – tādu kā akinēzija, rigiditāte, distonija, fokālas mioklonijas, ideomotora apraksija un “*Alien limb*” fenomens, kā arī kognitīvi un uzvedības traucējumi [9].

Pirmo reizi CBD aprakstīta 1967. gadā, kad trīs pacientiem konstatēja asimetrisku akinētiski-rigīdu neurodeģeneratīvu sindromu ar galvas smadzeņu kortikālu disfunkciju. Sākotnēji patoloģija tika nosaukta par kortiko-dentato-nigrālu deģenerāciju ar neironu ahromatiju [9,220].

Histopatoloģiski pierādīta CBD bieži sākas ar kognitīviem un uzvedības traucējumiem, kuri nav specifiski tikai CBD, bet var parādīties arī pie citām neurodeģeneratīvām saslimšanām, piemēram, progresējošas supranukleāras oftalmoplēģijas (PSP), frontotemporālas demences (FTD) un Alcheimera slimības. Tādēļ atsevišķi var izdalīt **kortikobazālu sindromu (CBS) ar tipisku klīnisko ainu** un **kortikobazālu deģenerāciju (CBD)**, kurai ir histopatoloģisks apstiprinājums [9,221-223].

Precīzs saslimušo pacientu skaits ar CBD nav zināms [9,220]. Prevalence sastāda 5-7 gadījumus uz 100 000. Vidējā incidence variē no 0.62 līdz 0.92 uz 100 000 iedzīvotājiem gadā [9,10].

Slimība sastopama vecumā pēc 60-70 gadiem, tomēr simptomi parādās vidēji 61-64 gadu vecumā [9,221,224,225]. Pēc literatūras datiem jaunākajam pacientam ar histopatoloģiski pierādītu CBD bija 45 gadi [224] un jaunākajam pacientam ar klīniski iespējamu diagnozi simptomi sākās 28 gadu vecumā [226].

Vīriešus un sievietes slimība skar vienlīdz bieži [9], tomēr atsevišķi autori norāda, ka ar CBD biežāk slimo sievietes [224].

---

<sup>9</sup> Literatūrā sastopamie apzīmējumi: Kortikobazāls sindroms, Kortikobazāla ganglioniskā deģenerācija, Kortiko-bazāla ganglioniskā deģenerācija

### 1.4.1. Etioloģija un patoģenēze

Kortikobazālas deģenerācijas etioloģija nav zināma [9].

Slimībai ir raksturīga asimetriska frontoparietālo daivu atrofija, izteikts neironu zudums, *substantia nigra* deģenerācija, gliozes zonas un balona tipa ahromātisku neironu veidošanās [9].

CBD neiropatoloģiskie un ģenētiskie pētījumi liecina par mikrotubuļu asociētā *tau* proteīna patoģenētisko lomu slimības attīstībā [9].

*Tau* proteīns ir iesaistīts neironu aksonu citoskeleta mikrotubulīšu stabilizēšanā, pa kuriem notiek aksonālais transports. Normā *tau* proteīns tiek šķeltts, taču patoloģijas rezultātā tiek nepareizi atšķeltas aminoskābes un veidojas defektīvs, nešķīstošs *tau* proteīns, kuram atdaloties no mikrotubulīšiem, izjūk aksona citoskelets [9].

Defektīvais *tau* proteīns veido neurofilamentus, kuriem akumulējoties izveidojas neurofibrillāri samezģojumi, un neirons iet bojā. Neurofibrillārie samezģojumi izvietojas smadzeņu garozā, *corpus striatum*, *globus pallidus* un *nucleus subthalamicus*, kā arī smadzeņu stumbra rajonos [9].

Līdzīga patoloģiskā atradne ar subkortikāliem neurofibrillāriem samezģojumiem atrodama arī pie PSP. CBD gadījumā atrod *tau* proteīna ieslēģumus glijas šūnās jeb *tau*-pozitīvas astrocītu plātnītes un subkortikālus „balona tipa” neirus [221,224,227]. Šo patoloģisko samezģojumu un plātnīšu veidošanās rezultātā attīstās glioze, smadzeņu atrofija un cerebrāla disfunkcija [221].

### 1.4.2. Riska faktori

Pašlaik nav pārliecinošu pierādģjumu par identificētiem riska faktoriem, kā toksģni vai infekcijas [228].

### 1.4.3. Ģenētiskie riski

Lai gan CBD lielākoties ir sporādiska saslimšana, nelielā procentā gadījumu atrod pozitīvu asociāciju ar autosomāli dominantu pārmantojamību [9], kas saistīta ar biežāku H1 *tau* haplotipa homozigotu stāvokli [227, 229, 230].

Pārmantoti slimības gadījumi saistīti ar agrīnāku simptomu sākumu [9].

### 1.4.4. Prognoze

CBD ir neurodeģeneratīva saslimšana, kas neizbēgami progresē līdz pacienta nāvei. Slimības prognoze var būt atšķirīga atkarībā no slimības gaitas [224,225].

Vidējā dzīvildze pēc simptomu sākuma variē no 2-12,5 gadiem [224,225]. Slimības gaita ar abpusēju simptomu izpausmi asociējas ar sliktāku prognozi [9].

Biežākais nāves cēlonis pacientiem ar CBD saistīts ar komplikācijām – pneimoniju un/vai sepsi saistībā ar rīšanas traucējumiem [224].

### 1.4.5. Klīniskā aina

CBD klīniskās iezīmes ir heterogēnas un iekļauj dažādus simptomus – akinēziju, izteiktu rigiditāti, distonijas, fokālas mioklonijas, ideomotoru apraksiju un „*Alien limb*” fenomenu [9,220,224,231]. Simptomi sākotnēji parādās vienā ekstremitātē, bet dažkārt tie var sākties arī simetriski abās ķermeņa pusēs [232].

Kognitīvie traucējumi ir bieža CBD atradne, kas slimības sākumā var būt kā vienīgais simptoms, pēc laika attīstoties parkinsonisma motorajiem traucējumiem [225,233,234]. Kognitīvā disfunkcija galvenokārt izpaužas ar izpildfunkcijas („*executive*”) traucējumiem, uzvedības izmaiņām, telpiskās orientācijas traucējumiem un traucētu socializēšanos [225,235].

Biežākie klīniskie simptomi slimības sākumā ir asimetriska ekstremitāšu neveiklība ar vai bez rigiditātes, gaitas un jušanas traucējumi, tremors [224,225].

Vidējais laiks, kad pacients griežas pie neirologa, ir 3 gadi pēc simptomu izpausmes sākuma. Uz to brīdi prevalē asimetriska bradikinēzija vai rigiditāte,

ideomotora apraksija [224]. Saslimšanai progresējot, pacientiem pieaug ekstrapiramidāla simptomātika [225].

- **Motorie un gaitas traucējumi** – biežākie motorie simptomi un to biežums saslimšanas sākumā un visā slimības laikā [221]:
  - ekstremitāšu rigiditāte 57% un 85%;
  - bradikinēzija 48% un 76%;
  - posturāla nestabilitāte 41% un 78%;
  - kritieni 36% un 75%;
  - gaitas traucējumi 33% un 73%;
  - aksiāla rigiditāte 27% un 69%;
  - tremors 20% un 39%;
  - distonijas ekstremitātēs 20% un 38%;
  - mioklonijas 15% un 27%.

Distonijas izpaužas plaukstās vai pēdās, biežāk miera stāvoklī un 92% gadījumu sākas rokās [9].

Rigiditāte var būt izteiktā pakāpē, ar vai bez zobrata fenomena. Biežāk novēro ekstremitāšu rigiditāti, retāk konstatē progresējošai supranukleārai paralīzei raksturīgo aksiālo rigiditāti [224,236].

Gaita šļūcoša, ar īsiem solīšiem, pārvietojoties tiek ieņemta fleksorā poza, var būt piesalšanas fenomens [237], kas salīdzinoši reti paradās kā pirmais klīniskais simptoms. Tas, tāpat kā posturāla nestabilitāte, biežāk sastopams vēlīnajā slimības stadijā [123].

Tremoru novēro retāk un tam raksturīga ātrāka frekvence (6-8 Hz) nekā PS gadījumā. Biežāk ir posturāls vai mērķa tremors [9].

Dažkārt pacientiem attīstās mioklonijas, ko provocē sensora vai motora stimulācija, vai iesaistītās ekstremitātes aizskaršana, piemēram, pārbaudot cīpslu refleksus [9].

- **Runas traucējumi** sastopami apmēram 23% pacientu sākotnēji un līdz pat 53% pacientu visas slimības laikā [221]. Aptuveni 1/3 pacientu sastop hipokinētisko dizartrijas formu, kas izpaužas kā klusināta, monotona

balsis ar fluktuējošiem artikulācijas traucējumiem, seklām ieelpām starp vārdiem [238].

Retāk var būt citi dizartrijas veidi ar pseidobulbāra sindroma pazīmēm, spazmodisku disfoniju vai nazālu pieskaņu balsij [126].

- **Okulomotorā disfunkcija** tiek novērota 33% pacientu sākotnējā apskatē, bet visas slimības laikā līdz pat 60% pacientu [221].

Acu ābolu kustības pie CBD ir lēnas, vēro sakādes [239]. Vertikālas sakādes var nebūt vispār vai būt mēreni izteiktas, salīdzinot ar PSP. Vērojama arī okulāra apraksija [240].

- **Kortikālā disfunkcija** ir tipiska CBD pazīme [221]:
  - kognitīvi traucējumi attīstās 52% pacientu slimības sākumā un 70% pacientu visas slimības laikā;
  - uzvedības traucējumi attiecīgi 46% un 55%;
  - ekstremitāšu apraksija attiecīgi 45% un 81%;
  - afāzija attiecīgi 40% un 52%;
  - kortikāli jušanas traucējumi attiecīgi 25% un 27%;
  - „*Alien limb*” fenomens attiecīgi 22% un 30%.

Kognitīvie traucējumi ir klasiska CBD pazīme [9,241].

Neiropsiholoģiskajā testēšanā CBD gadījumā konstatē augstākus rezultātus verbālās atmiņas testos, salīdzinājumā ar Alcheimera slimību [242]. Pie abām saslimšanām iegūst vājus rezultātus uzmanības un koncentrēšanās testos [243].

Uzvedības traucējumi var izpausties kā depresija (73%), kompulsīvi uzvedības traucējumi, uzbudinājums, aizkaitināmība (20%), apātija (40%) un nevēlēšanās socializēties [9,244].

Apraksija ir bieža kortikālās disfunkcijas izpausme, kas definēta kā grūtības un nespēja izpildīt iepriekš apgūto, neskatoties uz vēlmi veikt šīs darbības, pie netraucētas augšējā un apakšējā motoneirona funkcijas [245].

Par tās esamību dažkārt informāciju sniedz pacienta pieredze, kas pamana, ka pacientam parādījušās grūtības veikt ierastās ikdienas



aktivitātes – tādas kā ģērbšanās, ēšana, mazgāšanās, un tas nav saistīts ar nozīmīgiem motoriem traucējumiem [246,247].

Apraksija var attīstīties jebkurā no saslimšanas posmiem. Ja tā attīstās pēc motoro simptomu parādīšanās, var būt grūtības ar apraksijas diagnosticēšanu, jo rigiditātes, distonijas un miokloniju dēļ var tikt kavēta kustību izpilde, kas paredzēta mērķtiecīgu darbību veikšanai [227,239].

Pacientiem ar CBD ievērojami biežāk vēro ideomotoru apraksiju, salīdzinājumā ar PSP [9].

Apraksija bieži saistīta ar kortikāliem jušanas traucējumiem – agrafestēziju un astereognozi [227,239].

Afāzija var izpausties kā viegli vai nozīmīgi progresējoši runas traucējumi, kas nereti saistīti ar runas apraksiju [225]. Runas traucējumus agrīnāk novēro pacientiem ar CBD, kam sākotnēji spilgtāk izpaužas tieši kognitīvie traucējumi [248].

„Alien limb” fenomens skar gan rokas, gan kājas. Skartā ekstremitāte tiek uzskatīta par svešu, tajā var parādīties gribai nepakļautas kompleksas kustības [9].

## **1.4.6. Diagnostiskie kritēriji [9,220,221]**

### **1.4.6.1. *Armstrong klīnisko fenotipu kritēriji***

#### **1.4.6.1.1. Ticama CBD diagnoze [9,220,221]**

Asimetriska klīniskā izpausme ar diviem no sekojošiem:

- a) ekstremitāšu rigiditāte vai akinēzija;
- b) ekstremitāšu distonija;
- c) ekstremitāšu mioklonijas.

Plus 2 no sekojošiem simptomiem:

- d) orobukāla vai ekstremitāšu apraksija;
- e) kortikāls sensors deficīts;
- f) „Alien-limb” fenomens.

1.4.6.1.2. Iespējama CBD diagnoze [9,220,221]

Var būt simetriska klīniskā izpausme vienam no sekojošiem:

- a) ekstremitāšu rigiditāte vai akinēzija;
- b) ekstremitāšu distonija;
- c) ekstremitāšu mioklonijas.

Plus 1 no sekojošiem simptomiem:

- d) orobukāla vai ekstremitāšu apraksija;
- e) kortikāls sensors deficīts;
- f) „*Alien-limb*” fenomens.

1.4.6.1.3. Frontāls uzvedības–telpiskais sindroms (FBS) [9,220,221]

Divi kritēriji no sekojošiem:

- izpildfunkcijas traucējumi;
- uzvedības vai personības izmaiņas;
- vizuāli-telpiskās orientācijas traucējumi.

1.4.6.1.4. Primāri progresējošas afāzijas ne-fluentais/agramatiskais variants (nfvPPA) [9,220,221]

Ar piepūli veidota agramatiska runa plus 1 no simptomiem:

- gramatikas/teikuma izpratnes pasliktināšanās ar salīdzinoši saglabātu atsevišķu vārdu izpratni

VAI

- izmainīta runas veidošana (runas apraksija).

1.4.6.1.5. Progresējošas supranukleāras paralīzes sindroms (PSPS) [9,220,221]

3 kritēriji no sekojošiem:

- aksiāla vai simetriska ekstremitāšu rigiditāte vai akinēzija;
- posturāla nestabilitāte vai kritieni;
- urīna nesaturēšana;
- uzvedības izmaiņas;

- vertikāla skata parēze vai samazināts vertikālo sakāžu ātrums.

#### **1.4.6.2. Klīniski-pētnieciskie kritēriji**

##### 1.4.6.2.1. Ticamai CBD diagnozei [9,220,221]

- Slimības nemanāms sākums un pakāpeniska tās progresija
- Simptomi pastāv vismaz 1 gadu
- Slimības sākums  $\geq 50$  g.v.
- Pieļaujamie fenotipi:
  - (1) ticama CBD VAI
  - (2) FBS vai nfvPPA plus vismaz viena pazīme no CBD kritērijiem (**a-f**) (sk. sadaļu 1.4.6.1.1. „Ticama CBD” 133. lpp.)
- Izslēgta – pozitīva ģimenes anamnēze ar 2 vai vairāk slimiem radniekiem un *tau* gēna ģenētiska mutācija (piemēram, *MAPT*)

##### 1.4.6.2.2. Iespējamai CBD diagnozei [9,220,221]

- Slimības nemanāms sākums un pakāpeniska tās progresija
- Simptomi pastāv vismaz 1 gadu
- Nav vecuma ierobežojuma slimības sākumam
- Pieļaujamie fenotipi:
  - (1) iespējama CBD VAI
  - (2) FBS vai nfvPPA VAI
  - (3) PSPS plus vismaz viena pazīme no CBD kritērijiem (**b-f**) (sk. sadaļu 1.4.6.1.1. „Ticama CBD” 133. lpp.)
- Pieļaujama – pozitīva ģimenes anamnēze ar 2 vai vairāk slimiem radniekiem un *tau* gēna ģenētiska mutācija (piemēram, *MAPT*)

1.4.6.2.3. Izslēgšanas kritēriji sporādiskai ticamai un iespējamai CBD  
[221]

- Pierādījumi, kas norāda uz Levī ķermenīšu demenci, multiplu sistēmisku atrofiju, Alzheimeras slimību vai amiotrofo laterālo sklerozi
- Primāri progresējošas afāzijas logopēniskais vai semantiskais variants
- Strukturāls galvas smadzeņu bojājums, kas liecina par fokālu cēloni
- Granulīna gēna mutācija vai samazināts plazmas progranulīna līmenis
- *TDP-43* vai *FUS* mutācijas (frontotemporālas demences un amiotrofas laterālās sklerozes ģenētiskie varianti)

## 1.4.7. Diagnostika

### 1.4.7.1. *Neiroloģiskā stāvokļa izmeklēšana*

Pacientiem ar aizdomām par parkinsonismu ieteicams konsultēties pie neirologa ar pieredzi parkinsonisma sindroma diferenciāldiagnostikā [23].

Klīniskai neiroloģiskai izvērtēšanai, diagnozes pārskatīšanai un terapijas efektivitātes kontrolei pacientu atkārtoti ir jākonsultē pēc 3 mēnešiem, pēc tam pamatojoties uz klīnisko nepieciešamību, bet ne retāk kā 1 reizi gadā [23].

#### A. CBD diagnostika

*Armstrong* klīnisko fenotipu un klīniski pētnieciskie kritēriji ticamai un iespējamai CBD [9,221] – sk. sadaļu 1.4.6. „Diagnostiskie kritēriji” 137. lpp.

#### B. CBD dinamiskā izvērtēšana

- UPDRS skala [56]
- MDS-UPDRS skala [58]
- Modificētā Hoēna & Jāra skala [60]
- Švāba un Inglanda ikdienas aktivitāšu skala – izvērtē pacientu funkcionālo traucējumu pakāpi, darba nespējas procentus [61]

### **C. Neiroloģisku simptomu klīniska izvērtēšana**

Rekomendē standartizētos testus veikt klusā telpā, kur ne testa veicējs, ne pacients netiek traucēti ar ārējiem stimuliem [135].

Tiek vērtēta uzmanība un koncentrēšanas spējas, atmiņa, valoda, vizuāli telpiskā uztvere/orientācija, apraksija un rēķināšanas spējas [135].

Svarīgi noskaidrot pacienta izglītības līmeni, hroniskās blakus saslimšanas un datus par medikamentu lietošanu. Pacientu piederīgajiem var mērķtiecīgi jautāt par iespējamiem personības traucējumiem un izmaiņām savstarpējās attiecībās, uzvedībā [135].

Kognitīvās funkcijas izvērtēšanai rekomendē pielietot MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*) testu (sk. 2.pielikumu)[71].

#### **1.4.7.2. *Laboratoriskā diagnostika***

- CBD diagnozes uzstādīšanai “zelta standarts” ir histopatoloģiska galvas smadzeņu audu izmeklēšana [9,220].
- Nav specifisku bioloģisku marķieru diagnozes pierādīšanai [9,136].
- Būtiski ir noteikt laboratoro analīžu minimumu, lai verificētu citas ārstējamas patoloģijas, kas mēdz izpausties ar parkinsonisma simptomiem [9,136].

#### **1.4.7.3. *Funkcionālā diagnostika***

- Elektromiogrāfijas izmeklējums (EMG) – sinhronas, ļoti īsas (20-50 ms) motorās latences, stimula jutīgas mioklonijas [9].
- Elektroencefalogrāfijā (EEG) var būt latentā, asimetriska smadzeņu elektriskās aktivitātes palēnināšanās. Slimībai progresējot, parādās *delta* un *teta* viļņi, periodiski asi viļņi, ko provocē hiperventilācija un fotostimulācija [249].

#### **1.4.7.4. Attēldiagnostika**

##### **A. Magnētiskās rezonanses izmeklējums**

1.5 T cMRI atradne CBD diagnostikā:

- kortikāla atrofija (galvenokārt frontālā un parietālā daivā, asimetriski)[22];
- *corpus callosum* atrofija [9,250];
- hiperintensitāte galvas smadzeņu garozas motorajos laukos vai subkortikāli baltajā vielā [22];
- hipointensitāte *putamen* rajonā [22].

##### **B. SPECT**

FP-CIT ([<sup>123</sup>I] ioflupans) samazinās liganda piesaiste visā *corpus striatum*, tomēr tā ir vienmērīgāka nekā PS gadījumā, kā arī vēro liganda asimetriskāku piesaisti, savstarpēji salīdzinot abās smadzeņu puslodes [250].

##### **C. Pozitrona emisijas tomogrāfija**

18F-Dopa liganda uzkrāšanās *striatum* rajonā ir izteikti un asimetriski samazināta, vienādā mērā skarot *putamen* un *nucleus caudatus* [251].

Pacientiem ar CBD, veicot FDG PET izmeklējumus, tiek konstatēts asimetrisks hipometabolisms *striatum*, *thalamus* un parietālo daivu garozā, kas ir izteiktāks kontralaterālajā smadzeņu puslodē no visvairāk procesā iesaistītās ķermeņa puses [144].

#### **1.4.7.5. Ģenētiskā testēšana**

CBD gadījumā nav noteikta nozīme ģenētiskai testēšanai [9].

*Tau* proteīna gēns atrodas 17.hromosomā. Biežākās gēnu mutācijas sporādiskos un ģimenes gadījumos atrodamas progranulīna gēnā (*PRGG*) [9].

### 1.4.8. Ārstēšana

Pašlaik nav pieejama specifiska neiroprotektīva ārstēšana kortikobazālas deģenerācijas gadījumā, kā arī nav medikamentu, kas spētu panākt būtisku simptomu uzlabošanos. Terapijas mērķis ir simptomu mazināšana un pacienta vispārējā stāvokļa uzlabošana [9].

- Tremora mazināšanai iespējams lietot *Propranololum*, *Clonazepamum*, *Gabapentinum*, *Topiramatum* [9]. Rekomendējamā *Propranololum* deva ir 80-120 mg/d, maksimāli 320 mg/d, kas var nodrošināt vidēji nozīmīgu kinētiskā/posturālā tremora mazināšanos apmēram 20% pacientu [148].
- Distonijas simptomu mazināšanai pielietojams *Baclofenum* vai *Toxinum botulinicum A* injekcijas [9]. *Toxinum botulinicum A* injekcijas nodrošina labu terapeitisko efektu 70% pacientu ar fokālām distonijām, savukārt *Baclofenum* devās līdz 40 mg/d nodrošina vidēji nozīmīgu distonijas simptomu mazināšanos [148].
- Mioklonijas gadījumos jānozīmē benzodiazepīnu grupas medikamentus, piemēram, *Clonazepamum* [9] – tā deva 2-6mg nodrošina vidēji nozīmīgu simptomu mazināšanos pacientiem ar mioklonijām apmēram 25% gadījumu [148].
- *Levodopum* (100-200mg 3-4 x/d) nodrošina vieglu līdz vidējas pakāpes uzlabojumu 35% gadījumu [148].
- Pacientiem ar CBD ir vāja atbilde uz *Levodopum*, neskatoties uz esošajiem parkinsonisma simptomiem. Dažkārt var būt neliels parkinsonisma simptomu uzlabojums, kas parādās pēc terapijas atcelšanas [9].
- Depresijas ārstēšanai nozīmē selektīvus seratonīna atpakaļ saistīšanas inhibitorus, piemēram *Sertralinum* [9].
- Kognitīvo traucējumu gadījumā jāordinē holīnesterāzes inhibitorus, piemēram, *Donepezili hydrochloridum*, *Rivastigminum*, *Galantamini hydrochloridum* [9].

### 1.4.9. Rehabilitācija

- Pacientiem ar kortikobazālu deģenerāciju ir gaitas traucējumi un nestabilitāte, tādēļ ieteicams ikdienā lietot pārvietošanas palīglīdzekļus, lai mazinātu krišanas risku [9].
- Palīglīdzekļu izmantošana var būt apgrūtināta saistībā ar augšējo ekstremitāšu apraksiju, kas pacientiem attīstās slimības gaitā, tādā gadījumā ieteicams pārvietoties ratiņkrēslā [9].
- Nepieciešams pielāgot apkārtējo vidi, lai atvieglotu ikdienas aktivitāšu veikšanu, piemēram, izmantot palīgierīces virtuvē, tualetē [9].
- Fizioterapiju nozīmē pacientiem ar līdzsvara un gaitas traucējumiem, kā arī pacientiem ar distonijām pareizai locekļu pozicionēšanai [9].
- Lai mazinātu kontraktūru veidošanos un atslābinātu sasprindzinātus muskuļus plaukstās, pielietojamas speciālas ortozes [9].
- Iesakāma savlaicīga uztura speciālista konsultācija, lai sagatavotu uztura plānu, jo vēlīnās slimības stadijās pacientiem attīstās disfāģija. Adekvātai pacienta barošanas nodrošināšanai, lēmumu par PEG izveidošanu jāpieņem savlaicīgi [9].



#### 1.4.10. Kopsavilkums

Kortikobazāls sindroms (CBS) izpaužas tikai ar tipisku klīnisko ainu, bet kortikobazālas deģenerācijas (CBD) diagnozi apstiprina histopatoloģiski [9,221-223].
Slimība parasti manifestējas pēc 60-70 gadu vecuma [9,221,224,225].
Klasiskie slimības simptomi ir progresējoši, asimetriski kustību traucējumi, kas sākotnēji parasti skar tikai vienu ekstremitāti un var izpausties ar akinēziju, rigiditāti, distonijām, fokālām mioklonijām, ideomotoru apraksiju un „ <i>Alien limb</i> ” fenomenu [9].
Kognitīva disfunkcija ir tipiska slimības pazīmes un sākotnēji var būt vienīgā manifestācijas klīniskā izpausme [225,233,234].
Slimības diagnostikā iesaka izmantot <i>Armstrong</i> klīnisko fenotipu un klīniski pētnieciskus kritērijus ticamai un iespējamai CBD [9,221].
1.5T cMRI atradne CBD diagnostikā ir kortikāla un <i>corpus callosum</i> atrofija, hiperintensitāte galvas smadzeņu garozas motorajos laukos vai subkortikāli baltajā vielā un hipointensitāte <i>putamen</i> rajonā [9,22,250].
Pašlaik nav pieejama efektīva neiroprotektīva ārstēšana, kas palēninātu slimības progresiju un nozīmīgi mazinātu slimības simptomus [9].

## 2. Parkinsona slimības un Parkinsona-plus sindromu ārstēšanā biežāk izmantojamo preparātu raksturojums un darbības mehānismi

### 2.1. Amantadini hydrochloridum [252]

#### Medikamenta raksturojums

N-metil-D-aspartāta (NMDA) antagonists

#### Darbības mehānisms

*Amantadini hydrochloridum* kavē ar NMDA receptoru starpniecību notiekošo acetilholīna atbrīvošanos, tādējādi izraisot antiholīnērgisku iedarbību; paaugstina dopamīna koncentrāciju ārpus šūnas, veicinot dopamīna atbrīvošanos no neironāliem depo un kavējot dopamīna atpakaļsaistīšanu presinaptiskajā neironā, kā arī paaugstinot dopamīnreceptoru jutīgumu.

*Amantadini hydrochloridum* labi uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta. Aktīvās vielas maksimālā koncentrācija asins plazmā tiek sasniegta 3-4 stundās. 60-70 % aktīvās vielas saistās ar plazmas olbaltumvielām. Cilvēka organismā *Amantadini hydrochloridum* metabolizējas minimāli. Eliminācijas pusperiods pacientiem ar normālu nieru funkciju ir apmēram 15 (10-30) stundas. Eliminācija palēninās gados vecākiem pacientiem un nieru funkciju traucējumu gadījumā. *Amantadini hydrochloridum* galvenokārt tiek izvadīts ar urīnu neizmainītā veidā (90 % devas), un tikai neliels daudzums izdalās ar fecēm.

#### Lietošanas indikācijas

Parkinsona slimība, sekundārs parkinsonisms [252]

## **Grūtniecība un laktācijas periods**

Lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta. *Amantadini hydrochloridum* izdalās mātes pienā. Ja mātei nepieciešama ārstēšana ar *Amantadini hydrochloridum*, barošana ar krūti jāpārtrauc.

## **2.2. Amitriptylini hydrochloridum [253]**

### **Raksturojums**

Triciklisko antidepresantu grupas psihotropiska viela ar sedatīvu darbību.

### **Darbības mehānisms**

Neietekmē fermenta monoamīnoksidāzes (MAO) aktivitāti un tieši nestimulē centrālo nervu sistēmu. Tas kavē noradrenalīna un serotonīna atpakaļsaistīšanu CNS adrenergiskās un serotonīnergiskās sinapsēs. Darbības mehānisms depresijas gadījumā nav pilnībā noskaidrots.

Labi absorbējas gastrointestinālā traktā, maksimālo koncentrāciju asinīs pēc perorālas lietošanas sasniedz dažu stundu laikā. *Amitriptylini hydrochloridum*, mazinot gastrointestinālā trakta motilitāti, kavē arī pašu zāļu absorbciju, jo īpaši, pārdozēšanas gadījumā.

Zālēm raksturīgs presistēmiskais metabolisms, aknās tās demetilējas līdz primāram aktīvam metabolītam – nortriptilīnam. Citi medikamenta biotransformācijas veidi ir hidroksilēšanās un N-oksidācija. Ar nortriptilīnu notiek līdzīgas pārvērtības. Abi labi izplatās organismā un lielā mērā saistās ar plazmas un audu olbaltumvielām. *Amitriptylini hydrochloridum* izdalās ar urīnu galvenokārt metabolītu veidā, gan brīvā, gan konjugētā formā. Eliminācijas pusperiods ir 9–25 stundas, kas ievērojami pagarinās pārdozēšanas gadījumā.

### **Lietošanas indikācijas**

Depresija [253].

### **Grūtniecība un laktācijas periods**

*Amitriptylini hydrochloridum* šķērso placentāro barjeru. Ir atsevišķi ziņojumi par zāļu nelabvēlīgo ietekmi uz CNS, limbisko sistēmu vai attīstības traucējumiem jaundzimušajiem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas preparātu. Zāļu lietošana

grūtniecības laikā pieļaujama tikai pēc ārsta norādījuma neatliekamas vajadzības gadījumā.

Lietojot *Amitriptylini hydrochloridum* barošanas ar krūti laikā, bērna barošana ar krūti jāpārtrauc. Medikaments izdalās ar mātes pienu.

### **2.3. Apomorphini hydrochloridum [254]**

#### **Medikamenta raksturojums**

D<sub>1</sub> un D<sub>2</sub> dopamīna agonists

#### **Darbības mehānisms**

*Apomorphini hydrochloridum* ir tiešs dopamīna receptoru stimulators, un, lai arī tam piemīt gan D<sub>1</sub>, gan D<sub>2</sub> receptoru agonista īpašības, tā transporta vai metabolisma ceļi atšķiras no *Levodopum*.

Pēc subkutānas *Apomorphini hydrochloridum* injekcijas, tā īpašības var aprakstīt, izmantojot divu nodalījumu modeli, kurā izkļedes pusperiods ir 5 (± 1,1) minūtes, un eliminācijas pusperiods ir 33 (± 3,9) minūtes. Klīniskā atbildes reakcija labi korelē ar *Apomorphini hydrochloridum* līmeni cerebrospinālajā šķidrumā. *Apomorphini hydrochloridum* ātri un pilnīgi uzsūcas no zemādas audiem, kas korelē ar ātro klīniskās iedarbības sākumu (4-12 minūtes). Preparāta klīniskās iedarbības īslaicīgums (~1 stunda) izskaidrojums ar tā ātro klīrensu. Vismaz 10% procentus no kopējā *Apomorphini hydrochloridum* metabolisma sastāda glukuronidācija un sulfonācija. Citi metabolisma mehānismi nav aprakstīti.

#### **Lietošanas indikācijas**

Parkinsona slimības pacientu ārstēšanai ar motorās funkcijas svārstībām („ON-OFF” fenomens), kas netiek pietiekami kontrolētas ar iekšķīgi lietojamiem līdzekļiem Parkinsona slimības ārstēšanai [254].

#### **Grūtniecība un laktācijas periods**

*Apomorphini hydrochloridum* nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot absolūtas nepieciešamības gadījumos. Nav zināms, vai *Apomorphini hydrochloridum* izdalās mātes pienā.

## 2.4. Baclofenum [255]

### Raksturojums

Centrālas darbības miorelaksants.

### Darbības mehānisms

Samazina pārlietu skeleta muskuļu tonusu, ko izraisījuši muguras smadzeņu bojājumi. Zāles vienlaicīgi (un vienādā apjomā) vājina ādas refleksus un samazina muskuļu tonusu, bet tikai nedaudz samazina cīpslu refleksu amplitūdu.

Iespējams, ka šis darbības mehānisms ietver ascendējošo nervu hiperpolarizāciju un monosimpātisko un polisimpātisko refleksu inhibīciju muguras smadzeņu līmenī. Tā kā lielas *Baklofenum* devas var izraisīt CNS darbības nomākumu, tiek uzskatīts, ka zāles var ietekmēt arī virs muguras smadzenēm atrodošos centrus.

Uzsūcas gandrīz pilnībā. Aptuveni 30% preparāta saistās ar seruma olbaltumiem. Aptuveni 15 % ieņemtās zāļu devas dezaminēšanās ceļā metabolizējas aknās. Eliminācijas pusperiods ir 2,5–4 stundas. Ar urīnu izdalās 70 – 80 % *Baklofenum* neizmainītā veidā vai metabolītu veidā. Atlikušais vielas daudzums izdalās ar izkārnījumiem. 72 stundu laikā pēc perorālas lietošanas zāles ir gandrīz pilnīgi izdalījušās.

### Lietošanas indikācijas

Smagi, hroniski spastiski stāvokļi [255].

### Grūtniecība un laktācijas periods

*Baklofenum* šķērso placentāro barjeru. Nav veikti kontrolēti pētījumi par zāļu lietošanu grūtniecēm.

Grūtniecības laikā *Baklofenum* drīkst lietot tikai tad, ja ārsts uzskata, ka terapijas sniegtais guvums mātei atsver iespējamo bojājuma risku auglim.

*Baklofenum* izdalās ar mātes pienu. Zāļu lietošanas laikā nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

## 2.5. Bromocriptinum [256]

### Medikamenta raksturojums

Prolaktīna inhibitors un ergota derivāta dopamīna agonists.

### **Darbības mehānisms**

Prolaktīna sekrēciju hipofīzē kontrolē dopamīnerģiskie neironi, kas veido daļu no tā dēvētajiem tuberoinfundibulārajiem un tuberohipofizeārajiem dopamīnerģiskajiem ceļiem. Dopamīna D<sub>2</sub> tipa receptori ir novietoti uz hipofīzes priekšējās daļas prolaktīnu izdalošajām šūnām. *Bromocriptinum* darbojoties hipotalāmā un hipofīzē kā dopamīna receptoru agonists, samazina palielināto prolaktīna sekrēciju, atjauno normālu menstruālo ciklu un mazina fertilitātes disfunkciju, kas saistīta ar hiperprolaktinēmiju. Tas aizkavē un nomāc piena sekrēciju, akromegālijas pacientiem rada palielinātā augšanas hormona samazinātu izdalīšanos.

*Bromocriptinum* pēc perorālas lietošanas ātri un labi uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta.

Preparāts un to metabolīti tiek metabolizēti aknās un izdalās ar izkārnījumiem; tikai 6% izdalās ar urīnu. Saistīšanās ar seruma albumīnu ir līdz 96%. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1-3 stundu laikā. Eliminācijai no plazmas ir bifāziska gaita ar terminālo pusperiodu apmēram 15 stundas.

### **Lietošanas indikācijas**

Parkinsona slimība, parkinsonisms [256].

### **Grūtniecība un laktācijas periods**

Konstatējot grūtniecības iestāšanos, parasti ieteicams pārtraukt lietot preparātu pēc pirmās nenotikušās menstruācijas. Pacientēm grūtniecības stāvoklī ar hipofīzes adenomu nepieciešama rūpīga novērošana (ieskaitot redzes lauku pārbaudi) visu grūtniecības laiku. Ja prolaktinomas izmēri strauji pieaug, *Bromocriptinum* terapija jāatsāk.

Barošana ar krūti – nedrīkst nozīmēt sievietēm, kas izlēmušas barot bērnu ar krūti. *Bromocriptinum* nonāk mātes pienā, tādēļ to neiesaka lietot zīdīšanas laikā.

## **2.6. Cabergolinum [257]**

### **Medikamenta raksturojums**

Ergota derivāta dopamīna agonists un prolaktīna inhibitors.

### **Darbības mehānisms**

*Cabergolinum* ir dopamīnerģisks ergolīnu atvasinājums, kam piemīt spēcīga un ilgstoša prolaktīna līmeni pazeminoša darbība. Tas darbojas, tieši stimulējot D<sub>2</sub> dopamīna receptorus uz hipofīzes laktotropām šūnu virsmām.

*Cabergolinum* strauji uzsūcas no kuņģa – zarnu trakta.

Nozīmīgākais atklātais metabolīts urīnā ir 6-allil-8b-karboksiergolīns, kura daudzums ir 4 – 6% no devas. Urīnā atklāti vēl trīs metabolīti, kuru daudzums kopumā mazāks nekā 3 % no devas.

*Cabergolinum* izvades pusperiods, nosakot pēc izdalīšanās ātruma urīnā, ir garš (63 – 68 stundas veseliem indivīdiem).

*In vitro* eksperimentos konstatēts, ka preparāts 0,1 – 10 ng/ml koncentrācijā ar plazmas olbaltumiem saistās 41 – 42% apjomā.

Uzturs neietekmē *Cabergolinum* uzsūkšanos un sadali.

### **Lietošanas indikācijas**

Parkinsona slimība, parkinsonisms [257].

### **Grūtniecība un laktācijas periods**

Grūtniecības laikā preparātu drīkst lietot tikai pēc rūpīgas ieguvumu/risku izvērtēšanas un tikai tad, ja tas ir skaidri indicēts.

Tā kā *Cabergolinum* ir ilgs eliminācijas pusperiods un ir pieejami ierobežoti dati par zāļu ietekmi uz augli, grūtniecības plānošanas gadījumā tā lietošana ir jāpārtrauc vienu mēnesi pirms plānotās apaugļošanās. Ja apaugļošanās ir notikusi terapijas laikā, ārstēšana ir jāpārtrauc, tiklīdz tiek apstiprināta grūtniecības iestāšanās, lai auglis pēc iespējas mazāk tiktu pakļauts preparāta iedarbībai. Tā kā *Cabergolinum* kavē laktāciju, to nedrīkst nozīmēt mātēm ar hiperprolaktinēmiskiem traucējumiem, kuras vēlas barot savus bērnus ar krūti.

## **2.7. Carbamazepinum [258]**

### **Raksturojums**

Pretepilepsijas līdzeklis.

### **Darbības mehānisms**

Galvenokārt piemīt pretkrampju iedarbība. Turklāt, *Carbamazepinum* uzrāda antiholīnērgiskas, sedatīvas un antidepresīvas īpašības, kā arī uz CNS balstītu antidiurētisku iedarbību.

Pēc vienreizējas *Carbamazepinum* devas ievadīšanas ir relatīvi garš plazmas pusperiods (25- 65 stundas); pēc atkārtotas devas, pateicoties metabolisma auto-indukcijai, eliminācija ir ievērojami ātrāka (12- 17 stundas). Medikaments metabolizējas aknās un izdalās pārsvarā caur nierēm. Inhibējot CYP-450-III A4 enzīmus zarnu sienīnās un aknās, greipfrūtu sula nozīmīgi palielina *Carbamazepinum* biopieejamību.

### **Lietošanas indikācijas**

Mānijas, maniakāli depresīvie traucējumi, epilepsija [258].

### **Grūtniecība un laktācijas periods**

Dzīvnieku pētījumos *Carbamazepinum* uzrādīja salīdzinoši zemu teratogēnisku potenciālu. Ir ziņojumi par attīstības traucējumiem un malformāciju, ieskaitot spina bifida un arī citas iedzimtas anomālijas, piem., kraniofaciālus defektus, kardiovaskulāras malformācijas, hipospādijas un dažādu organisma sistēmu anomālijas.

Viela izdalās augļa asinīs un mātes pienā. Lai sasniegtu lēnu *Carbamazepinum* atcelšanu jaundzimušajam, zīdīšanu jāpārtrauc pakāpeniski. *Carbamazepinum*, kas izdalās pienā, var izraisīt jaundzimušajam zīšanas grūtības, jo tam ir sedatīva ietekme uz CNS.

## **2.8. Clonazepamum [259]**

### **Medikamenta raksturojums**

*Clonazepamum* pieder benzodiazepīnu atvasinājumu grupai.

### **Darbības mehānisms**

*Clonazepamum* piemīt izteikta pretkrampju un sedatīva darbība, mazāk izteikta – anksiolītiska un miorelaksējoša darbība. Darbības mehānisms molekulārā līmenī pilnībā nav zināms. Uzskata, ka *Clonazepamum* sensibilizē postsinaptiskās



neironālās membrānas  $\gamma$ -aminosviestskābes (GASS) receptorus, tā pastiprinot GASS-erģiskās sistēmas kavējošo darbību CNS. Benzodiazepīnu receptoru stimulācijas dēļ aktivējas GASS receptori, izraisot hlora jonu kanālu atvēršanos. Hlora jonu palielināta ieplūšana šūnās izraisa atbilstošu neironu hiperpolarizāciju, mazinot kairināmību. Medikamentozā tolerance pret *Clonazepamum* veidojas aptuveni 30 % pacientu. Efektivitātes mazināšanās attīstās pirmajos trīs mēnešos no zāļu lietošanas uzsākšanas.

*Clonazepamum* farmakokinētiku var ietekmēt daudzi faktori: pacienta vecums, aknu un nieru funkcijas traucējumi, zāļu mijiedarbība. Preparāts labi uzsūcas no gastrointestinālā trakta. Biopieejamība ir 90 %.

Pēc vienreizējas perorālas devas aktīvās vielas maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1-4 stundās, atsevišķos gadījumos – 4-8 stundās. Stabila aktīvās vielas koncentrācija plazmā tiek sasniegta 5-6 dienās. Līdz 85 % *Clonazepamum* saistās ar plazmas olbaltumvielām. *Clonazepamum* šķīst lipīdos, tāpēc labi izplatās visos audos. Medikaments viegli šķērso hematoencefālisko un placentāro barjeru, izdalās mātes pienā. *Clonazepamum* gandrīz pilnīgi biotransformējas aknās, bet farmakoloģiski aktīvi metabolīti neveidojas.

Eliminācijas pusperiods ir 18-50 stundas. Preparāts tiek izvadīts ar urīnu glikuronīdu un sulfātu konjugātu formā. Mazāk par 2 % *Clonazepamum* devas izdalās ar urīnu nepārmainītā veidā.

### **Lietošanas indikācijas**

Visas epilepsijas formas pieaugušajiem un bērniem, Lenox-Gastaut sindroms, panikas lēkmes [259].

### **Grūtniecība un laktācijas periods**

*Clonazepamum* iespējamās teratogēnās iedarbības dēļ tā lietošana grūtniecības pirmā trimestra laikā ir pieļaujama tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā un, ja drošāku zāļu lietošana nav iespējama. Ja ir nepieciešams lietot preparātu grūtniecības pēdējo 3 mēnešu vai dzemdību laikā, pastāv risks, ka jaundzimušajam var rasties hipotermija, hipotonija, elpošanas mazspēja, kā arī pavājināts zīšanas reflekss.

Sievietēm reproduktīvā vecumā, ja viņas plāno grūtniecību, pirms terapijas uzsākšanas jāiesaka sazināties ar savu ārstu, vai, ja grūtniecība jau ir iestājusies – lai lemtu par šo zāļu lietošanas pārtraukšanu.

Ārstēšanas laikā nedrīkst barot bērnu ar krūti. Ja ir radusies nepieciešamība lietot preparātu mātei, kura baro bērnu ar krūti, jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

## **2.9. Clozapinum [260]**

### **Medikamenta raksturojums**

Antipsihotisks līdzeklis.

### **Darbības mehānisms**

*Clozapinum* atšķiras no klasiskajiem antipsihotiskajiem līdzekļiem. Tam ir vāja dopamīna receptorus bloķējoša aktivitāte D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> un D<sub>5</sub> receptoros, bet izteikta aktivitāte parādās D<sub>4</sub> receptoros, papildus piemīt spēcīga anti-alfa-adrenergiska, antiholīnērgiska, antihistamīna un reakciju nomācoša iedarbība. Tas uzrāda arī antiserotonīnērgiskas īpašības.

Iekšķīgi lietota *Clozapinum* absorbcija ir 90% līdz 95%; barības uzņemšana neietekmē ne absorbcijas ātrumu, ne absorbētās vielas daudzumu. Preparāta absolūtā biopieejamība ir 50% līdz 60%.

*Clozapinum* saistās ar plazmas olbaltumvielām par aptuveni 95%. Eliminācija ir divfāziska, ar vidējo terminālo eliminācijas pusperiodu 12 stundas (no 6-26 stundām).

Pirms izvadīšanas *Clozapinum* gandrīz pilnībā metabolizējas *CYP1A2* un *CYP3A4*, un nelielā daudzumā *CYP2C19* un *CYP2D6* sistēmā. No galvenajiem metabolītiem aktīvs ir tikai demetilmabolīts.

Urīnā un izkārnījumos var atklāt tikai neizmainītā preparāta pēdas, aptuveni 50% no ievadītās devas izdalās metabolītu veidā urīnā un 30% izkārnījumos.

### **Lietošanas indikācijas**

Psihoze Parkinsona slimības laikā [260].

### **Grūtniecība un laktācijas periods**

Pieejamie klīniskie dati par *Clozapinum* ietekmi uz grūtniecību ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par nepastarpinātu vai pastarpinātu kaitīgumu grūtniecībai, embrija vai augļa attīstībai, dzemdībām vai attīstību pēcdzemdību periodā. Tāpēc preparātu drīkst lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku jaundzimušajam.

Jaundzimušajiem, kuri grūtniecības trešā trimestra laikā tika pakļauti antipsihotisko zāļu iedarbībai, pēc piedzimšanas ir palielināts ekstrapiramidālo un/vai atcelšanas simptomu attīstības risks. Šiem jaundzimušajiem ziņots par uzbudinājumu, hipertoniju, hipotoniju, trīci, miegainību, respiratoru distresu un jušanas traucējumiem. Šīm komplikācijām bija dažāda smaguma pakāpe; dažos gadījumos simptomi izzuda paši no sevis, bet citos gadījumos jaundzimušajiem bija nepieciešama intensīva veselības aprūpe un ilgstoša hospitalizācija. Antipsihotiskos līdzekļus drīkst lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku jaundzimušajam.

Pētījumi ar dzīvniekiem apliecina, ka *Clozapinum* izdalās mātes pienā un ietekmē zīdaini; tāpēc sievietēm nevajadzētu barot bērnu ar krūti.

## **2.10. Donepezili hydrochloridum [261]**

### **Medikamenta raksturojums**

N-metil-D-aspartāta (NMDA) receptoru antagonists.

### **Darbības mehānisms**

*Donepezili hydrochloridum* ir specifisks acetilholīnesterāzes inhibitors ar reversiblu iedarbību. Acetilholīnestrāze ir dominējošā holīnesterāze galvas smadzenēs. *Donepezili hydrochloridum* šo enzīmu *in vitro* inhibē vismaz 1000 reižu spēcīgāk nekā butirilholīnesterāzi, kas atrodama galvenokārt ārpus centrālās nervu sistēmas.

Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 3-4 stundas pēc devas perorālas lietošanas. Koncentrācija plazmā un laukums zem līknes pieaug proporcionāli devai.

Terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 70 stundas. Lietojot atkārtotas devas reizi dienā, pakāpeniski tiek sasniegts vienmērīgs koncentrācijas līmenis plazmā. Aptuvenais vienmērīgās koncentrācijas līmenis tiek sasniegts aptuveni 3

nedēļu laikā kopš terapijas sākuma. Kad tas sasniegts, *Donepezili hydrochloridum* koncentrācija plazmā un attiecīgā farmakodinamiskā aktivitāte dienas laikā paliek gandrīz nemainīga.

Uzturs neietekmē *Donepezili hydrochloridum* absorbciju. Aptuveni 95% saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. *Donepezili hydrochloridum* no organisma tiek izvadīts ar urīnu neizmainītā veidā, un caur citohroma P450 sistēmu dažādu metabolītu veidā, koncentrācija plazmā samazinās līdz ar eliminācijas pusperiodu, kas ir aptuveni 70 stundas.

### **Lietošanas indikācijas**

Vidēji smaga un smaga Alcheimera slimība [261].

## **2.11. Entacaponum [262]**

### **Medikamenta raksturojums**

Katehol-O-metiltransferāzes (COMT) inhibitors.

### **Darbības mehānisms**

*Entacaponum* inhibē COMT enzīmu, kas organismā ir iesaistīts *Levodopum* noārdīšanā. Inhibējot COMT enzīmu, *Entacaponum* samazina *Levodopum* metabolizēšanos par 3-O-metildopu (3-OMD) un palielinās levo *Levodopum* dopa pieejamība smadzenēs. Tas ir atgriezenisks, specifisks un pamatā perifēras darbības COMT inhibitors, kas paredzēts lietošanai kopā ar *Levodopum* preparātiem.

Maksimālā koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta aptuveni vienu stundu pēc tabletes iekšķīgas lietošanas. *Entacaponum* biopieejamība pēc perorālās devas ir ap 35%. Ēdiens neietekmē *Entacaponum* absorbciju būtiskā apjomā.

*Entacaponum* lielā daudzumā saistās ar plazmas olbaltumvielām, galvenokārt ar albumīniem. Preparāts pamatā eliminējas pa ārpusnieru metabolismu. Urīns satur tikai nesadalītā *Entacaponum* pēdas. Lielākā daļa *Entacaponum* (95%), kas tiek izvadīta ar urīnu, ir konjugēta ar glikuronskābi. No urīnā atrodamajiem metabolītiem tikai aptuveni 1% ir radušies oksidācijas ceļā.

### **Lietošanas indikācijas**

Parkinsona slimība [262].

## Grūtniecība un laktācijas periods

Nevajadzētu lietot *Entacaponum* grūtniecēm, jo nav pieredzes par tā lietošanu grūtniecības laikā. Preparāta lietošanas drošums zīdaiņiem nav zināms. Sievietēm nevajadzētu barot bērnu ar krūti terapijas laikā.

### 2.12. Fludrocortisoni acetat [263]

#### Raksturojums

Kortikosteroīds.

#### Darbības mehānisms

9-alfa-*fludrocortisoni acetat* ir sintētisks virsnieru dziedzeru garozas hormons, fluorizēts hidrokortizona atvasinājums, kam piemīt augsta minerālkortikoīdā aktivitāte. *Fludrocortisoni acetat* pretiekaisuma terapijā neizmanto.

*Fludrocortisoni acetat* iedarbojas uz nieru distālajiem cauruļveida kanāliem, pastiprinot nātrija reabsorbciju un ūdens aizturi un veicinot kālija un ūdeņraža jonu izdalīšanos. Preparāts var nomākt virsnieru dziedzeru garozas aktivitāti, *thymus* funkciju un hipofīzes virsnieru dziedzeru garozas hormonu (AKTH) sekrēciju. Tas var arī pastiprināt glikogēna uzkrāšanos aknās; samazināt eozinofilo granulocītu skaitu un, ja diētā ir nepietiekoši olbaltumvielu, var izraisīt negatīvu slāpekļa līdzsvaru.

Pēc *Fludrocortisoni acetat* iekšķīgas lietošanas tas ātri un pilnīgi uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta. Pētījumos pēc intravenozas un intraduodenālas lietošanas, 30 minūtes pēc lietošanas 50% no steroīda vai vairāk palika neizmainītā veidā. Medikaments tiek hidrolizēts, lai ražotu neesterificētu alkoholu. Pēc acetāta lietošanas, asinīs ir atrodams tikai neesterificētais alkohols. Maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedz pēc 4 līdz 8 stundām.

Eliminācijas pusperiods pēc intravenozas lietošanas ir 30 minūtes, novērojot trīsfāzu koncentrācijas samazināšanās asinīs un katrā fāzē var novērot metabolītu elimināciju.

70-80% tas saistās ar plazmas proteīniem, pārsvarā ar globulīna frakciju.

## **Lietošanas indikācijas**

Aizstājterapijai primāras un sekundāras virsnieru garozas mazspējas (Adisona slimības) gadījumā un adrenoģenitālā sindroma ar nātrija zudumu ārstēšanai [263].

## **Grūtniecība un laktācijas periods**

Pētījumos ar dzīvniekiem kortikosteroīdu lietošana izraisīja nelabvēlīgu ietekmi uz grūtniecību, radot šķeltas aukslējas (vilka rīkles) rašanās risku, augļa attīstības nomākuma un virsnieru dziedzeru mazspējas risku. Grūtniecēm un sievietēm reproduktīvā vecumā jāizvairās no *Fludrocortisoni acetat* lietošanas, ja vien tas nav absolūti nepieciešami. Pacientes ar pre-eklampsijas simptomiem un šķidruma retenci organismā, medicīniski rūpīgi jānovēro.

*Fludrocortisoni acetat* izdalās ar mātes pienu un var nelabvēlīgi ietekmēt bērnu, piem., kavēt augšanu vai nomākt endogēno virsnieru dziedzeru hormonu sekrēciju.

Bērni, kuru mātes grūtniecības vai bērna barošanas ar krūti laikā lietojušas lielas kortikosteroīdu devas, rūpīgi jānovēro, lai nerastos nekādi virsnieru dziedzeru mazspējas simptomi.

## **2.13. Galantamini hydrochloridum [264]**

### **Medikamenta raksturojums**

Galantamine ir terciārs alkaloīds, kas pieder parasimpatomimētisko līdzekļu grupai, ar netiešu iedarbību. Tas ir aktīvs atgriezenisks acetilholīnesterāzes inhibitors.

### **Darbības mehānisms**

*Galantamini hydrochloridum* palielina acetilholīna līmeni centrālajā nervu sistēmā. Papildus atgriezeniskam acetilholīnesterāzes nomākumam, preparāts, iedarbojoties kā allostērisks ligands, stimulē visbiežāk sastopamos centrālās nervu sistēmas alfa4/beta2 apakštipa nikotīna acetilholīna receptorus. *Galantamini hydrochloridum* palielina postsinaptisko membrānu jutību pret acetilholīnu. Medikaments šķērso hematoencefālisko barjeru, sekmē CNS impulsu vadāmību un pastiprina uzbudinājuma procesus. Tas pastiprina holīnērgiskās sistēmas aktivitāti, kas saistīts ar uzlabotu kognitīvo funkciju.

## Lietošanas indikācijas

Vidēji smaga un smaga Alcheimera slimība [264].

### 2.14. Levodopum + Benserazidum [265]

#### Medikamenta raksturojums

*Levodopum* – dopamīna metaboliskā priekšteča, un *Benserazidum* – aromātisko aminoskābju dekarboksilāzes (AAD) inhibitora savienojums.

#### Darbības mehānisms

*Levodopum* jeb L-DOPA (3,4-dihidroksi L-fenilalanīns) ir dopamīna biosintēzes starpnieks. *Levodopum* ātri dekarboksilējas par dopamīnu ekstracerebrālos un cerebrālos audos. Vēlama ir *Levodopum* ekstracerebrālas dekarboksilēšanas inhibēšana. To var nodrošināt, *Levodopum* lietojot vienlaikus ar *Benserazidum*, kas ir perifērs dekarboksilāzes inhibitors.

*Levodopum* galvenokārt uzsūcas no tievo zarnu augšējās daļas. *Levodopum* koncentrācija plazmā sasniedz maksimumu aptuveni 1 stundu pēc standarta preparāta lietošanas (kapsulas un tabletes ir bioekvivalentas).

Ēdiens samazina *Levodopum* uzsūkšanās ātrumu un apjomu. Pēc ēšanas *Levodopum* koncentrācija plazmā sasniedz maksimumu vēlāk, un tā ir par 30% zemāka.

*Levodopum* šķērso hematoencefālisko barjeru ar piesātināmas transporta sistēmas palīdzību. *Levodopum* nesavienojas ar plazmas olbaltumiem.

Atšķirībā no *Levodopum*, *Benserazidum* terapeitiskās devās hematoencefālisko barjeru nešķērso. Tas galvenokārt koncentrējas nierēs, plaušās, tievajā zarnā un aknās.

*Levodopum* tiek metabolizēta divos galvenajos ceļos (dekarboksilēšana un O-metilēšana) un divos mazākos (transaminēšana un oksidēšana).

AAD pārvērš *Levodopum* par dopamīnu. Šī ceļa galvenais galaprodukts ir homovanilīnskābe un dihidroksifeniletīķskābe. Katehol-O-metiltransferāze metilē *Levodopum* par 3-O-metildopu. Šī galvenā plazmas metabolīta eliminācijas pusperiods ir 15 stundas. Samazināta *Levodopum* perifēra dekarboksilēšana, to lietojot ar *Benserazidum*, izpaužas ar lielāku *Levodopum* un 3-O-metildopas līmeni

asinīs un zemāku kateholamīnu (dopamīna, noradrenalīna) un fenolkarboksilskābju (homovanilīnskābes, dihidroksifeniletīkskābes) līmeni plazmā.

*Benserazidum* tiek hidroksilēts par trihidroksibenzilhidrazīnu zarnu gļotādā un aknās.

Perifērās dekarboksilāzes inhibitora *Benserazidum* klātbūtnē levodopa eliminācijas pusperiods ir apmēram 1,5 stundas. *Benserazidum* gandrīz pilnībā izvadās metabolītu veidā. Metabolīti galvenokārt izvadās ar urīnu (64%) un nelielā daudzumā ar izkārnījumiem (24%).

*Levodopum* absolūtā biopieejamība, nozīmējot to vienlaicīgi ar *Benserazidum*, kas inhibē perifēro dekarboksilāzi, ir 98% līmenī (robežās no 74-112%).

### **Lietošanas indikācijas**

Parkinsona slimība, nemierīgo kāju sindroms [265].

### **Grūtniecība un laktācijas periods**

Preparātu nelieto grūtniecības laikā vai, ja ir radušās aizdomas par iespējamu grūtniecību. *Levodopum* / *Benserazidum* nedrīkst lietot, ja baro bērnu ar krūti.

## **2.15. Levodopum + Carbidopum [266]**

### **Medikamenta raksturojums**

*Carbidopum* – (AAD) inhibitora, un *Levodopum* – dopamīna metaboliskā priekšteča savienojums

### **Darbības mehānisms**

*Levodopum* ātri uzsūcas no kuņģa un zarnu trakta un tiek plaši metabolizēts. Lai gan veidojas vairāk nekā 30 metabolīti, tie galvenokārt tiek pārvērsti par dopamīnu, epinefrīnu un norepinefrīnu, pēc tam par dihidroksifeniletīkskābi, homovanilīnskābi un vanilmandeļskābi.

*Carbidopum* ir perifērs AAD inhibitors, kas samazina *Levodopum* perifēro metabolismu, kavējot tā pārvēršanos par dopamīnu, rezultātā smadzenēm pieejams vairāk *Levodopum*.

### **Lietošanas indikācijas**



Parkinsona slimība, Parkinsona-plus sindromi [266].

### **Grūtniecība un laktācijas periods**

Preparāta ietekme uz grūtniecību nav pārbaudīta, bet gan *Levodopum*, gan tās savienojums ar *Carbidopum* var izraisīt orgānu un skeleta malformācijas trušiem (sk. teratoloģiju un reprodukcijas pētījumus). Tāpēc preparātu nedrīkst ordinēt grūtniecības periodā.

Nav zināms vai *Carbidopum* nonāk mātes pienā. Tā kā daudzi medikamenti nonāk pienā un iespējama nelabvēlīga ietekme uz jaundzimušo, nepieciešams pārtraukt zīdīšanu.

## **2.16. Levodopum + Carbidopum + Entacaponum [267,268]**

### **Medikamenta raksturojums**

*Levodopum/Carbidopum/Entacaponum* preparāts ar trīs aktīvām vielām-*Levodopum* palielina dopamīna daudzumu, *Carbidopum* un *Entacaponum* uzlabo *Levodopum* pretparkinsonisma iedarbību.

### **Darbības mehānisms**

*Levodopum*, kas ir dopamīna prekursors, šķērso hematoencefālisko barjeru un atvieglo Parkinsona slimības simptomus. *Levodopum* perifērijā izteikti metabolizējas un ordinējot *Levodopum* bez metabolisma enzīmu inhibitoriem, tikai neliels lietotās devas daudzums sasniedz centrālo nervu sistēmu. Inhibējot dekarboksilāzi ar AAD inhibitoru, aktivizējas perifērais metabolisms ar COMT starpniecību. Tas katalizē *Levodopum* konversiju par 3-OMD, iespējami kaitīgu *Levodopum* metabolītu. *Entacaponum* ir atgriezeniskas un galvenokārt perifēras iedarbības specifisks COMT inhibitors, kas piemērots vienlaikus terapijai ar *Levodopum*.

Novēro būtiskas inter- un intra-individuālas *Levodopum*, *Carbidopum* un *Entacaponum* absorbcijas variācijas. *Levodopum* un *Entacaponum* ātri absorbējas un eliminējas. *Carbidopum*, salīdzinot ar *Levodopum*, absorbējas un eliminējas nedaudz lēnāk. *Levodopum* biopieejamība ir 15-33%, *Carbidopum* – 40-70% un *Entacaponum* – 35%. Ēdiens, kurā ir daudz lielu, neitrālu aminoskābju, var palēnināt un samazināt *Levodopum* absorbciju. Ēdiens būtiski neietekmē *Entacaponum* absorbciju.

*Levodopum* saistās ar plazmas proteīniem tikai nelielā daudzumā – 10-30%, *Carbidopum* – apmēram 36%, bet *Entacaponum* saistās ar plazmas olbaltumvielām ļoti labi (apmēram 98%), galvenokārt ar seruma albumīnu.

*Levodopum* plaši metabolizējas par vairākiem metabolītiem: svarīgākie metabolisma veidi ir dekarboksilācija ar AAD starpniecību un O-metilēšana ar COMT starpniecību.

*Carbidopum* metabolizējas par diviem galvenajiem metabolītiem, kas izdalās urīnā glikuronīdu un nekonjugētu savienojumu veidā. Neizmainītā veidā *Carbidopum* izdalās apmēram 30% apmērā no kopējās urīna ekskrecijas.

*Entacaponum* gandrīz pilnībā metabolizējas pirms izdalīšanās ar urīnu (10 līdz 20%) un žulti/izkārnījumiem (80 līdz 90%). Galvenais metabolisma veids ir *Entacaponum* un tā aktīvā metabolīta, cis-izomēra (5% no kopējā daudzuma plazmā) glikuronizācija.

Īsa eliminācijas pusperioda dēļ, lietojot atkārtoti, praktiski nenotiek *Levodopum* vai *Entacaponum* akumulācija.

### **Lietošanas indikācijas**

Parkinsona slimība [267].

### **Grūtniecība un laktācijas periods**

*Levodopum* / *Carbidopum* / *Entacaponum* nevajadzētu lietot grūtniecības laikā, ja vien labvēlīgā iedarbība mātei nepārsniedz iespējamo risku bērnam. Preparāta lietošanas drošums bērniem nav zināms. Laikā, kad baro bērnu ar krūti, sievietes nedrīkst lietot minēto preparātu.

## **2.17. Levodopum + Carbidopum intestinal gel [269]**

### **Medikamenta raksturojums**

*Levodopum* un *Carbidopum* kombinācija (attiecībā 4:1) gelā formā pastāvīgai intestinālai infūzijai.

### **Darbības mehānisms**

Preparāts tiek ievadīts pa ievietoto caurulīti tieši divpadsmitpirkstu vai tukšajā zarnā. *Levodopum* no zarnām absorbējas ātri un efektīvi ar augstas kapacitātes aminoskābju transportsistēmas palīdzību.

Eliminācijas pusperiods *Levodopum* ir apmēram 1,5 stundas, ievadot to kopā ar *Carbidopum*. *Levodopum* pilnīgi eliminējas metabolizējoties, un radušies metabolīti tiek izvadīti galvenokārt ar urīnu. *Carbidopum* tiek metabolizēts par diviem galvenajiem metabolītiem ( $\alpha$ -metil-3-metoksi-4-hidroksifenilpropionskābe un  $\alpha$ -metil-3,4-dihidroksifenilpropionskābe), kuri tiek galvenokārt eliminēti neizmainītā veidā ar urīnu vai kā glikuronīda konjugāti. Neizmainītā *Carbidopum* ir 30% no kopējā izdalītā urīna. *Carbidopum* eliminācijas pusperiods ir apmēram 2 stundas.

### **Lietošanas indikācijas**

Parkinsona slimība ar smagām motoriskām fluktuācijām un hiper-/diskinēziju [269].

### **Grūtniecība un laktācijas periods**

Nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepciju, ja vien ieguvums mātei nepārsniedz potenciālo risku auglim. *Levodopum* un, iespējams, *Levodopum* metabolīti izdalās cilvēka pienā. Ārstēšanas laikā barošana ar krūti jāpārtrauc.

## **2.18. Macrogolum [270]**

### **Medikamenta raksturojums**

Osmotiskais caurejas līdzeklis.

### **Darbības mehānisms**

*Makrogolum* pievieno ūdeni fēcēm, tādējādi palīdzot pārvarēt grūtības, ko radījušas ļoti lēnas zarnu kustības.

*Makrogolum* neuzsūcas asinīs un nepārveidojas organismā.

Preparāta iedarbība ilgst 24-48 stundas.

### **Lietošanas indikācijas**

Aizcietējuma ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem no 8 gadu vecuma [270].

## Grūtniecība un laktācijas periods

*Makrogolum* drīkst lietot grūtniecības un krūts barošanas laikā.

### 2.19. Memantini hydrochloridum [271]

#### Medikamenta raksturojums

N-metil-D-aspartāta (NMDA) receptoru antagonists.

#### Darbības mehānisms

Atmiņas zudumu Alcheimera slimības gadījumā izraisa signālu pārvades traucējumi smadzenēs. Smadzenes satur NMDA receptorus, kas ir iesaistīti mācībām un atmiņai svarīgu nervu signālu pārvadē. *Memantini hydrochloridum* bloķē NMDA receptorus, kā rezultātā neurotransmiters glutamāts nevar piesaistīties receptoram, uzlabojot nervu signālu pārvadi un līdz ar to arī atmiņu.

*Memantini hydrochloridum* ātri uzsūcas cilvēka organismā, tam piemīt absolūta biopieejamība (~100%), maksimālu koncentrāciju sasniedz 3-8 stundu laikā. Preparāta mijiedarbība ar uzturu nav novērota.

Aptuveni 45% preparāta asinīs ir saistīti ar plazmas proteīniem. *Memantini hydrochloridum* tiek izvadīts caur nierēm.

#### Lietošanas indikācijas

Vidēji smaga un smaga Alcheimera slimība [271].

### 2.20. Methylphenidati hydrochloridum [272]

#### Raksturojums

Psihostimulators.

#### Darbības mehānisms

*Methylphenidati hydrochloridum* ir viegls centrālo nervu sistēmu stimulējošs līdzeklis. Uzskata, ka preparāts bloķē noradrenalīna un dopamīna atpakaļsaisti presinaptiskā neironā un palielina šo monoamīnu atbrīvošanos ekstraneironālā telpā. Medikaments ir racēmisks maisījums, kas sastāv no D- un L-izomēriem. D-

izomērs ir farmakoloģiski aktīvāks nekā L-izomērs.

*Methylphenidati hydrochloridum* uzsūcas viegli. Pēc preparāta perorālas lietošanas pieaugušajiem zāļu apvalks izšķīst, nodrošinot sākotnējo maksimālo zāļu koncentrāciju pēc aptuveni 1 – 2 stundām. Divos iekšējos slāņos esošais *Methylphenidati hydrochloridum* pakāpeniski atbrīvojas vairāku nākamo stundu laikā. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc aptuveni 6 – 8 stundām, pēc tam medikamenta līmenis plazmā pakāpeniski samazinās. *Methylphenidati hydrochloridum*, lietojot reizi dienā, mazina svārstības starp maksimālo un minimālo koncentrāciju, kas raksturīga tūlītējas darbības *Methylphenidati hydrochloridum*, lietojot to trīs reizes dienā. Reizi dienā lietota medikamenta uzsūkšanās apjoms parasti ir līdzīgs kā tradicionāliem tūlītējas darbības preparātiem.

*Methylphenidati hydrochloridum* eliminācijas pusperiods pieaugušajiem ir aptuveni 3,5 stundas. Pēc perorālas lietošanas aptuveni 90% devas izdalās ar urīnu un 1–3% ar izkārnījumiem metabolītu veidā 48–96 stundu laikā. Neliels nemainīta medikamenta daudzums tiek konstatēts urīnā (mazāk nekā 1%). Galvenais urīnā konstatētais metabolīts ir alfa-fenil-piperidīnetiķskābe (60 – 90%).

### **Lietošanas indikācijas**

Uzmanības deficīta/hiperaktivitātes sindroms [272].

### **Grūtniecība un laktācijas periods**

*Methylphenidati hydrochloridum* nav uzskatāms par teratogēnu žurkām un trušiem. Lietojot mātiņai toksiskas devas, novērota toksiska ietekme uz augli (t.i., pilnīgs metiena zudums).

## **2.21. Modafinil [273,274]**

### **Raksturojums**

Psihoanaleptisks līdzeklis, centrālas darbības simpatomimētisks līdzeklis.

### **Darbības mehānisms**

*Modafinil* precīzs darbības mehānisms nav pilnībā izprasts. Neklīniskajos modeļos *Modafinil* uzrāda vāju vai niecīgu mijiedarbību ar receptoriem, kas iesaistīti

miega/nomoda stāvokļa regulācijā (piemēram, ar adenozīna, benzodiazepīna, dopamīna, GABA, histamīna, melatonīna, norepinefrīna, oreksīna un serotonīna receptoriem). *Modafinil* neinhibē arī adenilciklāzi, katehol-O-metiltransferāzi, glutamīnskābes dekarboksilāzes MAO-A vai B, slāpekļa oksīda sintetāzi, fosfodiesterāzes II-VI vai tirozīna hidroksilāzi. Lai gan *Modafinil* nav tiešas darbības dopamīna receptoru agonists, in vitro un in vivo dati liecina, ka *Modafinil* piesaistās dopamīna transportierim un inhibē dopamīna atpakaļuzsūkšanos. Pretēji *Modafinil* nomodu veicinošajam efektam darbojas D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> receptoru antagonisti, kas norāda, ka *Modafinil* piemīt netieša agonista aktivitāte.

Cilvēkiem *Modafinil* atjauno un/vai uzlabo nomoda un dienas modrības stāvokļa līmeni un ilgumu atkarībā no devas. *Modafinil* lietošana izraisa elektrofizioloģiskas pārmaiņas, kas liecina par pastiprinātu modrību un uzlabojumiem objektīvajos rādītājos, raksturojot spēju saglabāt nomoda stāvokli.

### **Lietošanas indikācijas**

Miegainība, kas saistīta ar narkolepsiju, obstruktīva miega apnoja [274].

### **Grūtniecība un laktācijas periods**

Pieejami ierobežoti dati par *Modafinil* lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem tika konstatēta reproduktīva toksicitāte. *Modafinil* lietošana grūtniecēm vai sievietēm reproduktīvā vecumā nav ieteicama, ja vien netiek izmantota efektīva kontracepcija. *Modafinil* var pazemināt perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, tādēļ nepieciešams izmantot alternatīvas kontracepcijas metodes.

Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģijas dati, kas iegūti pētījumos ar dzīvniekiem, rāda, ka *Modafinil* /metabolīti izdalās krūts pienā. *Modafinil* nedrīkst lietot zīdīšanas periodā.

Dati par fertilitāti nav pieejami.

## **2.22. Piribedilum [275]**

### **Medikamenta raksturojums**

Ne-ergota derivāta dopamīna agonists.

### **Darbības mehānisms**

*Piribedilum* stimulē dopamīna receptorus un galvas smadzeņu dopamīnerģiskos neironu ceļus.

Maksimālā koncentrācija plazmā rodas vienu stundu pēc iekšķīgas preparāta lietošanas, jo zāļu absorbcija kuņģa-zarnu traktā ir strauja. Līmenis asinīs mazinās atbilstoši divfāzu modelim, un noārdīšanās pusperiods ir 1,7 - 6,9 stundas.

*Piribedilum* metabolisms ir straujš, un rodas divi galvenie metabolīti (hidroksilēts atvasinājums un dihidroksilēts atvasinājums). Eliminācija notiek galvenokārt ar urīnu: 68% absorbētā *Piribedilum* tiek izvadīti caur nierēm metabolītu veidā, bet 25% – ar žulti.

*Piribedilum* izvadīšanas apjoms ar urīnu ir aptuveni 50% pēc 24 stundām un pilnīgs pēc 48 stundām.

### **Lietošanas indikācijas**

Parkinsona slimība [275].

### **Grūtniecība un laktācijas periods**

Tā kā trūkst atbilstošu datu, šo zāļu lietošana grūtniecības laikā, barošanas laikā ar krūti un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto kontracepciju, nav ieteicama.

## **2.23. Pramipexolum [276]**

### **Medikamenta raksturojums**

Ne-ergota derivāta dopamīna agonists.

### **Darbības mehānisms**

*Pramipexolum* izteikti selektīvi un specifiski saistās ar dopamīna receptoru D2 apakšklasi, kā arī tam ir raksturīga īpaša afinitāte pret D3 receptoriem.

Pēc iekšķīgas lietošanas *Pramipexolum* uzsūcas ātri un pilnībā. Absolūtā biopieejamība ir lielāka par 90 % un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1 līdz 3 stundu laikā. Lietojot vienlaicīgi ar ēdienu, tā uzsūkšanās apjoms nesamazinās, taču samazinās uzsūkšanās ātrums. Preparātam ir raksturīga lineāra

kinētika un nelielas individuālas plazmas koncentrācijas atšķirības. Galvenais eliminācijas ceļš ir neizmainīta *Pramipexolum* izdalīšanās caur nierēm. Eliminācijas pusperiods svārstās no 8 stundām jauniem cilvēkiem līdz 12 stundām gados vecākiem indivīdiem.

### **Lietošanas indikācijas**

Parkinsona slimība [276].

### **Grūtniecība un laktācijas periods**

*Pramipexolum* nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams, tas ir, ja sagaidāmais ieguvums attaisno iespējamo risku auglim. Tā kā ārstēšana ar *Pramipexolum* nomāc prolaktīna sekrēciju cilvēka organismā, paredzams laktācijas nomākums. Preparātu nedrīkst lietot mātes, kuras baro bērnu ar krūti. Tomēr, ja no šo zāļu lietošanas nevar izvairīties, jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

## **2.24. Pyridostigmini bromidum [277]**

### **Raksturojums**

Antiholīnesterāžu inhibitori.

### **Darbības mehānisms**

Inhibē holīnesterāzi un darbojas kā netiešs parasimpatomimētisks līdzeklis. Šī fermenta nomākuma rezultātā holīnērgisko sinapšu receptoros paaugstinās acetilholīna koncentrācija; acetilholīna iedarbība pastiprinās un pagarinās.

*Pyridostigmini bromidum* bromīdam pārsvarā ir perifēriska iedarbība. Tas neiedarbojas uz centrālo nervu sistēmu, tāpēc ka aktīvā viela sakarā ar zemo šķīdību lipīdos neizkļūst cauri asins-smadzeņu barjerai.

Maksimāla koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1,7 līdz 3,2 stundu laikā. Plazmas koncentrācija ir apmēram 40 - 60 ng/ml. Preparāta maksimālais līmenis asinīs tika sasniegts pēc 3 h, bet klīniskā un neirofizioloģiskā iedarbība sākās pēc 30 min., un maksimumu sasniedza pēc 120-150 min. Metabolizējas galvenokārt aknās. Eliminācija notiek galvenokārt caur nierēm. Medikamenta biopieejamība pēc perorālas lietošanas ir starp 8 un 20%.



## **Lietošanas indikācijas**

*Myasthenia gravis*, miastēniskais sindroms [277].

## **Grūtniecība un laktācijas periods**

Pieredze par *Pyridostigmini bromidum* lietošanu grūtniecības laikā ir nepietiekama. Tādēļ šajā laikā zāles drīkst lietot tikai pēc tam, kad ārsts rūpīgi izvērtējis to ieguvumu un risku. Intravenoza antiholīnesterāžu inhibitoru ievadīšana grūtniecības laikā var izraisīt priekšlaicīgas dzemdību sāpes. To risks īpaši paaugstinās grūtniecības beigu posmā.

Tā kā *Pyridostigmini bromidum* aktīvā viela izdalās mātes pienā, terapijas ar šo preparātu laikā barot bērnu ar krūti nedrīkst. Ja ārstēšana ar *Pyridostigmini bromidum* ir nepieciešama, bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

## **2.25. Quetiapinum [278]**

### **Medikamenta raksturojums**

Atipiskais antipsihotisks līdzeklis.

### **Darbības mehānisms**

*Quetiapinum* raksturīga afinitāte pret smadzeņu serotonīna (5HT<sub>2</sub>) receptoriem un dopamīna (D<sub>1</sub> un D<sub>2</sub>) receptoriem, panākot spēcīgu antidepresīvu, anksiolītisku un antineirotisku iedarbību.

Pēc perorālas lietošanas *Quetiapinum* labi uzsūcas un plaši metabolizējas. *Quetiapinum* biopieejamību būtiski neietekmē lietošana ēšanas laikā. Aptuveni 83% preparāta saistās ar plazmas olbaltumiem.

*Quetiapinum* tiek plaši metabolizēts aknās. Ap 73% medikamenta izdalās ar urīnu un 21% ar izkārnījumiem. *Quetiapinum* eliminācijas pusperiods ir aptuveni 7 stundas.

### **Lietošanas indikācijas**

Šizofrēnija, bipolāri traucējumi – vidēji smagas un smagas mānijas lēkmes bipolāru traucējumu gadījumā; depresijas epizodes bipolāru traucējumu gadījumā; recidīvu profilakse bipolāru traucējumu gadījumā, kad mānijas vai depresijas epizodes pakļaujas *Quetiapinum* terapijai [278].

## 2.26. Rasagilinum [279,280]

### Medikamenta raksturojums

Selektīvs MAO-B inhibitors.

### Darbības mehānisms

*Rasagilinum* bloķē enzīmu B tipa monoaminoksidāzi, kas smadzenēs sašķeļ neiromediatoru dopamīnu.

### Lietošanas indikācijas

Parkinsona slimība [279].

### Grūtniecība un laktācijas periods

Klīniskie dati par *Rasagilinum* lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība. Eksperimentālie dati liecināja, ka *Rasagilinum* inhibē prolaktīna sekrēciju un tādējādi var kavēt laktāciju. Lietojot sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, jāievēro piesardzība.

## 2.27. Rivastigminum [281]

### Medikamenta raksturojums

*Rivastigminum* ir acetil- un butirilholīnesterāzes inhibitors.

### Darbības mehānisms

*Rivastigminum* veicina holīnerģisku transmisiju, palēninot acetilholīna degradāciju. Preparāts saistās ar mērķa enzīmu acetilholīnesterāzi (AChE), radot kompleksu, kas šo enzīmu inaktivē. Veseliem jauniem indivīdiem 3 mg *Rivastigminum* deva samazina AChE aktivitāti likvorā par 40% pirmo 1,5 h laikā pēc ieņemšanas. Enzīma aktivitāte atgriežas izejas stāvoklī 9 h laikā pēc maksimālā inaktivācijas efekta sasniegšanas. Alzheimer slimības pacientiem *Rivastigminum* izraisītā AChE inaktivācija likvorā ir devas atkarīga (līdz 6 mg divas reizes dienā, augstākās devas tiek pētītas). Butirilholīnesterāzes dezaktivācija Alzheimer slimības pacientiem, kas saņem *Rivastigminum*, ir līdzīga kā AChE gadījumā.

*Rivastigminum* uzsūcas ātri un pilnībā. Maksimālā plazmas koncentrācija sasniegta aptuveni stundas laikā. Nozīmējot preparātu ēšanas laikā, tā maksimālās koncentrācijas sasniegšana asinīs tiek sasniegta 90 min. vēlāk.

Aptuveni 40% preparāta asinīs ir saistīti ar plazmas proteīniem. *Rivastigminum* viegli šķērso hematoencefālo barjeru. Medikaments ātri metabolizējas, pusizvades periods ir aptuveni 1 stunda.

Preparāts neizvadās tīrā veidā, lielākā daļa tā metabolītu ekskretējas caur nierēm, mazāk kā 1% no nozīmētās devas izdalās ar fēcēm. Alzheimerā pacientiem *Rivastigminum* akumulāciju nenovēro.

### **Lietošanas indikācijas**

Viegla un vidēji smaga Alzheimerā slimība [281].

## **2.28. Ropiniolum [282]**

### **Medikamenta raksturojums**

Ne-ergota derivāta dopamīna agonists

### **Darbības mehānisms**

*Ropiniolum* stimulē D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> striatālos dopamīna receptorus, iedarbojas uz hipotalāmu un hipofīzi, inhibējot prolaktīna sekrēciju. *Ropiniolum* darbojas līdzīgi dabiskajam dopamīnam, palīdzot samazināt Parkinsonā slimības simptomus.

*Ropiniolum* biopieejamība ir aptuveni 50% (36 - 57%). Pēc iekšķīgas lietošanas *Ropiniolum* ilgstošas darbības tablešu koncentrācija plazmā paaugstinās lēni, vidējais laiks parasti ir 6 - 10 stundas.

*Ropiniolum* galvenokārt tiek izvadīts ar *CYP1A2* metabolisma palīdzību, un tā metabolīti pārsvarā izdalās ar urīnu.

*Ropiniolum* izdalās no sistēmiskās asinsrites ar vidējo eliminācijas pusperiodu aptuveni 6 stundas.

### **Lietošanas indikācijas**

Parkinsonā slimība [282].

### **Grūtniecība un laktācijas periods**

Tā kā potenciālais risks cilvēkiem nav zināms, *Ropinirolum* lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama, ja vien iespējamais ieguvums pacientei nav lielāks par iespējamo risku auglim. *Ropinirolum* var nomākt laktāciju, tādēļ to nedrīkst lietot sievietes, kas baro bērnu ar krūti.

## **2.29. Rotigotinum [283]**

### **Medikamenta raksturojums**

Ne-ergota derivāta dopamīna agonists.

### **Darbības mehānisms**

*Rotigotinum* imitē dopamīna darbību un stimulē smadzenes tāpat kā dopamīns, ļaujot pacientiem kontrolēt savas kustības un samazinot tādas Parkinsona slimības simptomus kā stīvums un palēninātas kustības.

*Rotigotinum* iekļūst asinsritē caur ādu. *Rotigotinum* plāksteri uzliek reizi dienā, aptuveni vienā un tajā pašā laikā. Plāksteris ir jāuzliek uz sausas, tīras, veselas ādas vēdera, augšstilba, gūžas, sānu, pleca vai augšdelma apvidū. Plāksterim jāatrodas uz ādas 24 stundas, un pēc tam to nomaina ar jaunu plāksteri citā vietā. Divas nedēļas ir jāizvairās no atkārtotas aplikācijas tajā pašā vietā. Lietojamā plākstera stiprums ārstēšanas sākumā ir atkarīgs no ārstējamās slimības veida un stadijas. Attiecīgo devu var katru nedēļu palielināt līdz efektīvās devas sasniegšanai.

### **Lietošanas indikācijas**

Parkinsona slimība, nemierīgo kāju sindroms [283].

### **Grūtniecība un laktācijas periods**

Nav datu.

## **2.30. Selegilini hydrochloridum [284]**

### **Medikamenta raksturojums**

Selektīvs MAO-B inhibitors.

### **Darbības mehānisms**

*Selegilini hydrochloridum* aizkavē dopamīna noārdīšanos smadzenēs. Tas arī inhibē dopamīna atpakaļsaistīšanos presinaptiskajos neironos.

*Selegilini hydrochloridum* viegli tiek absorbēts no gastrointestinālā trakta. Maksimālā koncentrācija tiek sasniegta 0,5- 0,75 h pēc perorālas lietošanas tukšā dūšā. Biopieejamība ir zema - vidēji 10 %.

*Selegilini hydrochloridum* ir lipofīla, viegli bāziska viela, kas ātri penetrē audos, tajā skaitā smadzenēs. Terapeitiskās koncentrācijās 75-85 % *Selegilini hydrochloridum* saistās ar plazmas proteīniem. Tas neatgriezeniski nomāc enzīmu MAO-B, un enzīma aktivitāte pieaug tikai pēc jauna enzīma sintezēšanās.

*Selegilini hydrochloridum* tiek ātri metabolizēts, pamatā aknās; tas tiek pārvērsts aktīvos metabolītos – desmetilselegilīnā, 1-metamfetamīnā un 1-amfetamīnā ar eliminācijas pusperiodu attiecīgi 2,1 stunda, 20,5 stundas un 17,7 stundas.

*CYP2B6* ir galvenais aknu citohroma P450 (*CYP*) enzīms, kas iesaistīts *Selegilini hydrochloridum* metabolismā, ar iespējamu *CYP3A4* un *CYP2A6* piedalīšanos. Vidējais *Selegilini hydrochloridum* izvadīšanas pusperiods ir 1,5-3,5 stundas. Medikamenta metabolīti pamatā tiek izvadīti ar urīnu, ap 15 % tie tiek izvadīti ar fekālijām.

### **Lietošanas indikācijas**

Parkinsona slimība, simptomātisks parkinsonisms [284].

### **Grūtniecība un laktācijas periods**

Piesardzības nolūkā ieteicams izvairīties no *Selegilini hydrochloridum* lietošanas grūtniecības laikā. Nav zināms, vai preparāta izdalās mātes pienā cilvēkam. Mātēm, kuras baro bērnu ar krūti, nevajadzētu lietot *Selegilini hydrochloridum*.

## **2.31. Sertralinum [285,286]**

### **Raksturojums**

Selektīvs serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitors.

### **Darbības mehānisms**

*Sertralinum* darbības pamatā ir spēja kavēt CNS neurotransmitera serotonīna (5HT) atpakaļsaistīšanu neironu sinapsēs. Selektīvi bloķējot presinaptisko neironu

serotonīna (5-HT) atpakaļsaistīšanas sūkņus, *Sertralinum* veicina endogēnā serotonīna molekulu uzkrāšanos nervu sinapsēs, panākot spēcīgu antidepresīvu, anksiolītisku un antineirotsisku iedarbību.

Cilvēkam, 14 dienas lietojot no 50 mg līdz 200 mg lielu devu vienu reizi dienā, *Sertralinum* maksimālā koncentrācija plazmā rodas 4,5–8,4 stundas pēc ikdienas devas ieņemšanas.

*Sertralinum* tablešu biopieejamību uzturs praktiski neietekmē. Ap 98% cirkulējošā preparāta saistās ar plazmas olbaltumvielām.

*Sertralinum* ir izteikts pirmā loka metabolisms aknās, un tā eliminācijas pusperiods ir aptuveni 26 stundas (no 22 līdz 36 stundām). Atbilstoši galīgās eliminācijas pusperiodam, pēc vienas nedēļas ilgas lietošanas reizi dienā zāļu koncentrācija plazmā palielinās aptuveni divas reizes un sasniedz stabilu koncentrācijas līmeni.

### **Lietošanas indikācijas**

Depresija un depresijas recidīvs, sociālā fobija, posttraumatiskā stresa sindroms, panikas lēkmes, obsesīvi kompulsīvi traucējumi (pieaugušajiem, kā arī bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem) [285].

## **2.32. Sildenafilum [287]**

### **Raksturojums**

Uroloģiski līdzekļi; erektilās disfunkcijas ārstēšanas līdzeklis.

### **Darbības mehānisms**

Atjauno traucētu erektilo funkciju, palielinot asiņu pieplūdumu dzimumloceklim.

Erekcijas fizioloģiskai norisei ir nepieciešama slāpekļa oksīda (NO) atbrīvošanās kavernozaļos ķermeņos seksuālās stimulācijas laikā. Slāpekļa oksīds savukārt stimulē enzīma guanilātciklāzes aktivitāti, kas izraisa cikliskā guanozīnmonofosfāta (cGMP) līmeņa pieaugumu, rezultātā rodas kavernoza ķermeņu gludās muskulatūras atslābums, ļaujot tajos ieplūst asinīm.

*Sildenafilum* ir spēcīgs un selektīvs cGMP specifiskās 5. tipa fosfodiesterāzes

(PDE5) inhibitors kavernozaļos ķermeņos, kur PDE5 ietekmē noris cGMP degradācija. Sildenafilis ietekmē erekciju, iedarbojoties tikai lokāli. Tiešas relaksējošas iedarbības uz izolētu cilvēka kavernozo ķermeni *Sildenafilum* nav, taču šis medikaments ievērojami pastiprina NO relaksējošo iedarbību uz šiem audiem. Aktivējoties NO/cGMP metabolisma ceļam, kā tas notiek seksuāla uzbudinājuma laikā, *Sildenafilum* ierosinātā PDE5 kavēšana izraisa izteiktu cGMP koncentrācijas palielināšanos kavernozaļos ķermeņos. Tāpēc *Sildenafilum* vēlamais farmakoloģiskais efekts iestājas vienīgi seksuālas stimulācijas gadījumos.

*Sildenafilum* izraisa vieglu un pārejošu asinsspiediena pazemināšanos, kas vairumā gadījumu klīniski neizpaužas.

Absorbcija noris strauji. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 30 līdz 120 minūšu laikā (vidēji 60 minūtēs), ja medikamentu iedzer tukšā dūšā. Vidējā absolūtā bioloģiskā pieejamība pēc perorālas lietošanas ir 41% (diapazonā no 25-63%). Pēc perorālas vai intravenozas ievadīšanas *Sildenafilum* tiek izvadīts metabolītu veidā, galvenokārt ar fekālijām (aptuveni 80% no ievadītās devas), mazāk - ar urīnu (aptuveni 13% no ievadītās devas).

### **Lietošanas indikācijas**

Erektīlā disfunkcija [287].

### **Grūtniecība un laktācijas periods**

*Sildenafilum* nav indicēts lietošanai sievietēm.

Nav veikti adekvāti un labi kontrolēti pētījumi ar grūtniecēm vai sievietēm, kuras baro ar krūti. Netika novērota ietekme uz spermatozoīdu kustīgumu vai morfoloģiju pēc vienreizējas perorālas 100 mg *Sildenafilum* devas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem.

## **2.33. Tolcaponum [288]**

### **Medikamenta raksturojums**

Katehol-O-metiltransferāzes (COMT) inhibitors.

### **Darbības mehānisms**

*Tolcaponum* bloķē COMT fermentu, kas organismā ir iesaistīts *Levodopum* noārdīšanā. Tā rezultātā *Levodopum* ilgāk saglabā aktivitāti. COMT inhibitors paredzēts lietošanai kopā ar *Levodopum* preparātiem.

### **Lietošanas indikācijas**

Parkinsona slimība [288].

### **Grūtniecība un laktācijas periods**

Nelietot *Tolcaponum* grūtniecēm, jo nav datu par lietošanu grūtniecības laikā. *Tolcaponum* lietošanas drošums zīdaiņiem nav zināms. Sievietēm nevajadzētu barot bērnu ar krūti terapijas laikā.

## **2.34. Toxinum botulinicum A [289]**

### **Raksturojums**

Citi muskuļu relaksanti, perifērās iedarbības līdzekļi.

### **Darbības mehānisms**

*Toxinum botulinicum A* bloķē perifēru acetilholīna izdalīšanos holīnērgisko nervu presinaptiskajās terminālēs, sašķeļot SNAP-25, proteīnu, kas ir nepieciešams acetilholīna veiksmīgai transportēšanai un izdalīšanai no vezikulām nervu galos.

Pēc injekcijas toksīns sākumā strauji un ar lielu afinitāti saistās pie specifiskiem receptoriem uz šūnu virsmas. Tam seko toksīna transports cauri plazmatiskajai membrānai receptoru mediētas endocitozes veidā. Beidzot toksīns tiek izdalīts citosolā. Šo pēdējo no procesiem pavada progresējoša acetilholīna izdalīšanas inhibīcija; klīniskās pazīmes ir redzamas pēc 2–3 dienām, bet maksimālā iedarbība redzama 5–6 nedēļu laikā pēc injekcijas. Klīniskā pieredze liecina, ka *Toxinum botulinicum A* mazina sāpes un neirogēno iekaisumu, paaugstina ādas siltuma sāpju sliekšni ar kapsaicīna inducēto trijzaru nerva sensibilizācijas modeli.

Atgūšanās pēc intramuskulārās injekcijas parasti notiek 12 nedēļu laikā pēc injekcijas, kamēr nervu termināles veidojas un no jauna savienojas ar gala plātnītēm.

### **Lietošanas indikācijas**

Blefarospazms/ hemifaciāls spazms, kakla distonija [289].



## **Grūtniecība un laktācijas periods**

Adekvātu datu par *Toxinum botulinicum A* lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti. Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Nav zināms, vai *Toxinum botulinicum A* izdalās cilvēka pienā. Preparāta lietošana barošanas ar krūti laikā nav ieteicama.

Lietojot *Toxinum botulinicum A* sievietēm reproduktīvā vecumā, adekvāti dati par fertilitāti netika iegūti.

## **2.35. Trihexyphenidyli hydrochloridum [290]**

### **Medikamenta raksturojums**

Sintētisks holinoreceptoru blokators.

### **Darbības mehānisms**

*Trihexyphenidyli hydrochloridum* mazina parkinsonismam raksturīgo trīci, muskuļu rigiditāti un bradikinēziju. *Trihexyphenidyli hydrochloridum* ir stipras darbības M-holinoreceptoru blokators ar vāji izteiktām N-holinoreceptoru blokatora īpašībām. Darbības mehānisma pamatā ir tā spēja konkurēt ar acetilholīnu postsinaptiskajā membrānā. Lietojot perorāli, *Trihexyphenidyli hydrochloridum* ātri un pilnīgi uzsūcas no kuņģa un zarnu trakta. Efekts tiek sasniegts vienas stundas laikā. Eliminācijas pusperiods ir 5-10 stundas. Tā kā preparāts ir izteikti lipotrops, tas viegli šķērso hematoencefālisko un placentāro barjeru. Audos nespecifisko esterāžu ietekmē preparāts hidrolizējas, veidojot spirtu un organiskās skābes. Neliels medikamenta daudzums izdalās caur nierēm neizmainītā veidā.

### **Lietošanas indikācijas**

Parkinsonisms, ekstrapiramidāli traucējumi, ko izraisa neiroleptiski līdzekļi. [290]

### **Grūtniecība un laktācijas periods**

Preparāts šķērso placentāro barjeru, tādēļ grūtniecības laikā to lietot nedrīkst. *Trihexyphenidyli hydrochloridum* izdalās mātes pienā. Zīdaiņi ir ļoti jutīgi pret

holinoreceptoru blokatoriem. Gadījumos, kad zāles jālieto zīdīšanas periodā, barošana ar krūti jāpārtrauc.

### **2.36. Venlafaxinum [291,292]**

#### **Raksturojums**

Serotonīna un norepinefrīna atpakaļsaistīšanās inhibitori (SNAI)

#### **Darbības mehānisms**

*Venlafaxinum* antidepresīvās darbības mehānisms cilvēkiem, domājams, ir saistīts ar neiromediatoru aktivitātes potencēšanu centrālajā nervu sistēmā. Preklīniskie pētījumi liecina, ka *Venlafaxinum* un tā galvenais metabolīts—O-desmetilvenlafaksīns (ODV) ir serotonīna un norepinefrīna atpakaļsaistīšanās inhibitori. *Venlafaxinum* arī vāji inhibē dopamīna saistīšanos. Preparāts un tā aktīvais metabolīts samazina  $\beta$ -adrenerģisko receptoru atbildes reakciju gan lietojot akūtos gadījumos (reizes devu), gan lietojot ilgstoši. Šie rezultāti ļauj prognozēt ātrāku *Venlafaxinum* darbības sākumu. *Venlafaxinum* un ODV ir ļoti līdzīgi attiecībā uz to vispārīgo iedarbību uz neiromediatoru atpakaļsaistīšanos un saistīšanos ar receptoriem.

Vismaz 92 % *Venlafaxinum* pēc vienreizējas iekšķīgas tūlītējas iedarbības *Venlafaxinum* zāļu farmaceitiskās formas devas lietošanas uzsūcas. Presistemātiskā metabolisma rezultātā absolūtā biopieejamība ir 40 % līdz 45 %.

*Venlafaxinum* un tā metabolīti izdalās galvenokārt caur nierēm. Apmēram 87 % no *Venlafaxinum* devas 48 stundu laikā konstatē urīnā neizmainīta *Venlafaxinum* (5%), nekonjugēta ODV (29%), konjugēta ODV (26 %) vai citu mazsvarīgu neaktīvu metabolītu (27%) veidā.

#### **Lietošanas indikācijas**

Depresija, trauksme [291].

#### **Grūtniecība un laktācijas periods**

*Venlafaxinum* būtu jālieto vienīgi pēc tam, kad ar ārstu pārrunāti iespējamie ieguvumi un riski vēl nedzimušajam bērnam.

Ja lieto *Venlafaxinum* grūtniecības laikā, bērnam pēc dzimšanas var izpausties daži

simptomi, kas parasti sāk izpausties pirmajās 24 stundās pēc dzimšanas – nepietiekama barības uzņemšana un elpošanas traucējumi. Preparāts izdalās mātes pienā. Pastāv ietekmes risks uz bērnu.

## **2.37. Zopiclonum [293]**

### **Medikamenta raksturojums**

Benzodiazepīniem līdzīgs miega līdzeklis. Tas pieder pie ciklopirolonu ķīmiskās grupas.

### **Darbības mehānisms**

*Zopiclonum* farmakoloģiskās īpašības ir tādas pašas kā benzodiazepīniem: prettrauksmes, sedatīva, miegu izraisoša, anksiolītiska, pretkrampju un miorelaksējoša iedarbība. Šo iedarbību var izskaidrot ar selektīvu mimētisku darbību, ietekmējot  $\gamma$ -aminosviestskābes (GAAS) -omega (BZ<sub>1</sub> un BZ<sub>2</sub>) makromolekulāru receptoru, kas izraisa hlora kanālu atvēršanu.

*Zopiclonum* pagarina miega ilgumu un uzlabo tā kvalitāti, mazina pamošanās skaitu naktī un agri no rīta.

*Zopiclonum* uzsūcas strauji: maksimālā koncentrācija tiek sasniegta 1,5-2 stundās. Bioloģiskā pieejamība ir apmēram 80 %. Uzsūkšanos neietekmē lietošanas laiks, atkārtotas devas vai lietotāja dzimums, kā arī uzturs.

Preparāts no asinsrites izplatās ļoti ātri. Saistīšanās ar plazmas olbaltumiem ir neliela (apmēram 45%) un nepiesātināma. *Zopiclonum* lielā mērā metabolizējas aknās. Lietojot ieteiktās devas, nemainīta *Zopiclonum* eliminācijas pusperiods ir apmēram 5 stundas. Atkārtota preparāta lietošana nerada uzkrāšanos, un atšķirības pacientu vidū ir ļoti nelielas. Brīvu metabolītu veidā (N-oksīds un N-demetilēti atvasinājumi) 80% preparāta izdalās urīnā; izkārnījumos izdalās apmēram 16 %.

### **Lietošanas indikācijas**

Pārejoša, īslaicīga un hroniska bezmiega (tostarp grūtības iemigt, pamošanās naktī un agra pamošanās) ārstēšanai pieaugušajiem [293].

### **Grūtniecība un laktācijas periods**

Nav pietiekamu datu par lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, kas norāda uz iespējamo risku cilvēka auglim. Ja *Zopiclonum* lieto trešajā grūtniecības trimestrī, auglim/jaundzimušajam nevar izslēgt tādu kaitīgu farmakoloģisku efektu rašanos kā hipotonija, elpošanas traucējumi un hipotermija. Turklāt bērniem, dzimušiem mātēm, kuras pēdējo grūtniecības mēnešu laikā regulāri lietojušas preparātu, var būt attīstījusies fiziska atkarība un pirmajās dzīves dienās pastāv zināms abstinences sindroma attīstības risks. Tādēļ grūtniecības laikā *Zopiclonum* lietot nedrīkst.

*Zopiclonum* izdalās mātes pienā, un koncentrāciju attiecība pienā un plazmā ir 0,5. Aprēķināts, ka bērns, kuru baro no krūts, var saņemt 1,4 % no mātes svaram pielāgotās devas, un farmakoloģisku efektu rašanos zīdāinim nevar izslēgt. Tādēļ barošanas ar krūti periodā preparātu lietot nedrīkst.

## Literatūras saraksts

1. <https://www.parkinsons.org.uk/information-and-support/types-parkinsons>. 10.01.2018. [https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/puk-live-1-d8-ie/2017-03/fs14\\_parkinsonism.pdf](https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/puk-live-1-d8-ie/2017-03/fs14_parkinsonism.pdf)
2. Aarli JA, Dua T, Janca A, Muscetta A. NEUROLOGICAL DISORDERS public health challenges. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2006; 140-150.
3. Merello M. Parkinson's Disease & Parkinsonism. 10.01.2018. <http://www.movementdisorders.org/MDS/About/Movement-Disorder-Overviews/Parkinsons-Disease--Parkinsonism.htm>
4. Savica R. et al. Incidence and Pathology of Synucleinopathies and Tauopathies Related to Parkinsonism. JAMA Neurol. 2013;70(7):859-866. doi:10.1001/jamaneurol.2013.114
5. Cacabelos R. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. International Journal of Molecular Sciences. 2017; 18:551. doi:10.3390/ijms18030551
6. Elkouzi A. Statistics. 10.01.2018. <http://parkinson.org/Understanding-Parkinsons/Causes-and-Statistics/Statistics>
7. Wenning GK, Litvan I, Tolosa E. Milestones in atypical and secondary Parkinsonisms. Mov Disord 2011; 26:1083.
8. Sturm E, Stefanova N. Multiple system atrophy: Genetic or Epigenetic? Exp Neurol. 2014 Dec;23 (4):277-291. <http://dx.doi.org/10.5607/en.2014.23.4.277>
9. Colosimo C, Riley DE, Wenning GK. Handbook of Atypical Parkinsonism. 978-0-521-11197-3. Published by Cambridge University Press. © Cambridge University Press 2011.
10. Togasaki DM, Tanner CM. Epidemiologic aspects. Adv Neurol 2000; 82:53.
11. Noyce JA et al. The prediagnostic phase of Parkinson's disease. Journal Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;0:1-8.
12. Vidal JS et al. Risk factors for progressive supranuclear palsy: a case-control study in France. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 Nov; 80(11):1271-4.
13. Litvan J et al. Environmental and occupational Risk Factors for Progressive Supranuclear Palsy: case-Control Study. Movement disorders 2016; 31(5):644-652.
14. James KA, Hall DA. Groundwater pesticide levels and the association with Parkinson disease. Int J Toxicol 2015;34(3):266-273.
15. Werner FM, Covenas R. Classical Neurotransmitters and Neuropeptides involved in Parkinson's Disease: A Multi-Neurotransmitter System. J Cytol Histol. 2014; 5:266.
16. Berg D., Postuma R., Adler C.H. et al. MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease. Movement Disorders 2015; 30(12):1600-1609.
17. Reeve A., Simcox E., Turnbull D. Ageing and Parkinson's disease: Why is advancing age the biggest risk factor? Ageing Res Rev. 2014 Mar; 14(100): 19-30.
18. Braak H. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiology of Aging. 2003, 24:197-211.
19. Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. American College of Neuropsychopharmacology 2002; 1781-1793.
20. Driver JA, Logroscino G, Gaziano JM, Kurth T. Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. Neurology 2009;72:432-438.
21. Rodriguez M., Rodriguez-Sabate C., Morales I. et al. Parkinson's disease as a result of aging. Aging Cell. 2015; 14(3): 293-308.
22. Berardelli A, Wenning G.K, Antonini A, Berg D. et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. European Journal of Neurology 2013, 20: 16-34.
23. Deuschl G, Oertel W, Reichmann H. und andere. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom. 2016, [www.dgn.org](http://www.dgn.org)
24. Spears C. Movement Symptoms. 10.01.2018. <http://parkinson.org/Understanding-Parkinsons/Symptoms/Movement-Symptoms>
25. Postuma R.B., Berg D. et al. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. Movement Disorders 2015; 30(12):1591-1599.

26. Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C., Abe K. et al. International study on the psychometric attributes of the Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson disease. *Neurology* 2009;73(19):1584–1591.
27. Chaudhuri K. R., Healy D., Shapira A. H. V. The non motor symptoms of Parkinson's disease NMS Quest. *Diagnosis and management. The Lancet Neurology* 2006; 5:235–245.
28. Grosset D., Taurah L., Burn D. J. et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2007; 78(5):465–469.
29. Tolosa E., Gaig C., Santamaría J., Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology* 2009; 72(7):12–S20.
30. Witjas T., Kaphan E., Azulay J. P. et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59(3):408–413.
31. Barone P., Antonini A., Colosimo C. et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2009; 24(11):1641–1649.
32. Shulman L. M., Taback R. L., Bean J., Weiner W. J. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2001; 16(3):507–510.
33. Bonnet A. M. et al. Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease in 2012: Relevant Clinical Aspects. *Parkinson's Disease* 2012. Article ID 198316. doi:10.1155/2012/198316
34. Mahlknecht P., Seppi K., Poewe W. The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease* 2015; 5:681–697.
35. Ross G. W., Petrovitch H., Abbott R. D. et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 2008; 63(2):167–173.
36. Leentjens A. F., Dujardin K. et al. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the Beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale. *Movement Disorders* 2011; 26(3):407–415.
37. Leentjens A. F. G., Van den Akker M. et al. Higher incidence of depression preceding the onset of parkinson's disease: a register study. *Movement Disorders* 2003; 18(4):414–418.
38. Ravina B., Camicioli R., Como P. G. et al. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69(4):342–347.
39. Tan L. C. S. Mood disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2012; 18(1):74–76.
40. Sockeel P., Dujardin K. et al. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2006; 77(5): 579–584.
41. Lawrence A. J., Blackwell A. D., Barker R. A. et al. Predictors of punding in Parkinson's disease: results from a questionnaire survey. *Movement Disorders* 2007; 22(16):2339–2345.
42. Weintraub D., Koester J., Potenza M. N. et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Archives of Neurology* 2010; 67(5):589–595.
43. Fénelon G., Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2010; 289(1-2):12–17.
44. Fénelon G., Mahieux F., Huon R., Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123(4):733–745.
45. Factor S. A., Feustel P. J., Friedman J. H. et al. Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology* 2003; 60(11):1756–1761.
46. Nègre-Pagès L., Regragui W. et al. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Movement Disorders* 2008; 23(10):1361–1369.
47. Arnulf I., Konofal E., Merino-Andreu M. et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology* 2002; 58(7):1019–1024.
48. Arnulf I., Leu S., Oudiette D. Abnormal sleep and sleepiness in Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology* 2008; 21(4):472–477.

49. Post K. K., Singer C., Papapetropoulos S. Cardiac denervation and dysautonomia in Parkinson's disease: a review of screening techniques. *Parkinsonism and Related Disorders* 2008; 14(7):524–531.
50. Allcock L. M., Kenny R. A., Burn D. J. Clinical phenotype of subjects with Parkinson's disease orthostatic hypotension: autonomic symptom and demographic comparison. *Movement Disorders* 2006; 21(11):1851–1855.
51. Sakakibara R., Uchiyama T., Yamanishi T., Shirai K., Hattori T. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* 2008; 115(3):443–460.
52. Bhidayasiri R., Truong D.D. Motor complications in Parkinson disease: Clinical manifestations and management. *Journal of the Neurological Sciences* 2008; 266:204–215.
53. Heremans E. et al. Freezing of gait in Parkinson's disease: where are we now? *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2013 Jun; 13(6):350.
54. Fox S. H., Lang A. E. Motor and non-motor fluctuations. *Handbook of Clinical Neurology* 2007; 84:157–184.
55. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *JNNP* 1992;55:181-184.
56. Fahn S, Elton R. Members of the updrs Development Committee. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*, Vol 2. Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information 1987; 153-163, 293-304.
57. <http://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/MDS-UPDRS-Rating-Scales/NMSS30itemsrevised.pdf>
58. Goetz CG, Tilley BC et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale Presentation and Clinimetric Testing Results. *Movement Disorders* 2008; 23(15):2129–2170.
59. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AHV et al. An international multicentre pilot study of the the first comprehensive self-completed non motor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. *Mov Disord* 2006; 21(7):916-923.
60. Goetz CG, Poewe W et al. Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations. The Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2004; 19(9): 1020–1028.
61. <http://www.epda.eu.com/about-parkinson-s/symptoms/rating-scales/> 10.01.2018.
62. Barton B; Zuber SE; Goetz CG. Movement Disorders Caused by Medical Disease. *Semin Neurol* 2009;29(2):97-110.
63. Gibbons CH, Schmidt P et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol*. 2017 Jan 3. doi: 10.1007/s00415-016-8375-x.
64. Ewing D J, Clarke B F. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982 Oct; 285(6346): 916–918.
65. Park YH. Measurement of Post-Void Residual Urine. *Neurourol Urodyn* 2011; 30:335–8.
66. Yates A. Using ultrasound to detect post-void residual urine. *Nursing Times*; 112: 32/33/34, 16-19.
67. Tatsuya Yamamoto, Fuyuki Tateno et al. Urinary Dysfunction in Progressive Supranuclear Palsy Compared with Other Parkinsonian Disorders. *PLoS One*. 2016; 11(2): 0149278.
68. F.Krismer et al. Sniffing the Diagnosis: Olfactory Testing in Neurodegenerative Parkinsonism. *Parkinsonism Related Disorders* 2016; 35: 36-41.
69. Clarke CE, Davies P. Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:590-594.
70. Suchowersky O, Reich S et al. Practice parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology Practice. *Neurology* 2006; 66: 968-975.

71. [http://www.mocatest.org/pdf\\_files/instructions/MoCA-Instructions-English\\_2010.pdf](http://www.mocatest.org/pdf_files/instructions/MoCA-Instructions-English_2010.pdf)
72. Walter U, Dressler D, Probst T, et al. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson Disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 1635–1640.
73. Tsai CF, Wu RM, Huang YW, Chen LL, Yip PK, Jeng JS. Transcranial color-coded sonography helps differentiation between idiopathic Parkinson's disease and vascular parkinsonism. *J Neurol* 2007; 254: 501–507.
74. Gaenslen A, Unmuth B, Godau J, et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 417–424.
75. Budisic M, Trkanjec Z, Bosnjak J, Lovrencic-Huzjan A, Vukovic V, Demarin V. Distinguishing Parkinson's disease and essential tremor with transcranial sonography. *Acta Neurol Scand* 2009; 119: 17–21.
76. Berg D, Behnke S, Walter U. Application of transcranial sonography in extrapyramidal disorders: updated recommendations. *Ultraschall Med* 2006; 27: 12–19.
77. Walter U, Behnke S, Eyding J, et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33: 15–25.
78. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1044–1055.
79. Skoloudik D, Walter U. Method and validity of transcranial sonography in movement disorders. *Int Rev Neurobiol* 2010; 90: 7–34.
80. Loane C., M. Politis. Positron emission tomography neuroimaging in Parkinson's disease. *Am J Transl Res*. 2011 Aug; 3(4): 323–341.
81. Nevein Ibrahim et al. The sensitivity and specificity of F-DOPA PET in a movement disorder clinic. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 6(1): 102–109.
82. Teune K. et al. FDG- PET Imaging in Neurodegenerative Brain Diseases. *Neuroscience. Functional Brain Mapping and the Endeavor to Understand the Working Brain. Chapter 22*. DOI: 10.5772/50860.
83. Harbo H.F., Finsterer J., Baets J. et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. *European Journal of Neurology* 2009; 16: 777-785.
84. Ferreira J.J., Katzenschlager R, Bloem B.R. et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2013, 20: 5-15.
85. Wishart S. et al. Evaluation and management of the non-motor features of Parkinson's disease. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 2011; 2(2) 69-85.
86. Zesiewicz T.A. et al. Practice Parameter: Treatment of nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Neurology* 2010 March; 74(16):924-929.
87. Sturkenboom IHWM, Thijssen MCE, Gons-van Elsacker JJ, Jansen IJH, Maasdam A, Schulten M, Vijver-Visser D, Steultjens EJM, Bloem BR, Munneke M. Guidelines for Occupational Therapy in Parkinson's Disease Rehabilitation, Nijmegen, The Netherlands / Miami (FL), U.S.A.: 2011 ParkinsonNet/National Parkinson Foundation (NPF)
88. Gorell JM. Gossett WT. Managing Parkinson's Disease. 10.01.2018. <https://parkinsonsmi.org/parkinson-facts/managing-pd>
89. Keus S.H.J. et al. Clinical practice guidelines for physical therapy inpatients with Parkinson's disease. KNGF Guidelines for physical therapy in patients with Parkinson's disease. Supplement to the Dutch Journal of Physiotherapy. Volume 114 / Issue 3 / 2004.
90. Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, Lees AJ, Burn DJ. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: a clinical cohort study. *Neurology* 2003;60(6):910–6.
91. Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2009; 8:270.
92. Bower J.H., Maraganore D.M., McDonnell S.K., Rocca W.A. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted Country, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology* 1997; 49(5):1284–1288.



93. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 1999; 354:1771.
94. Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS, Duvoisin RC. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1988; 38:1031.
95. Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, et al. The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK. *Brain* 2001; 124:1438.
96. Kawashima M, Miyake M, Kusumi M, et al. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago, Japan. *Mov Disord* 2004; 19:1239.
97. Golbe L.I. Progressive supranuclear palsy. *Semin. Neurol* 2014; 34 (2):151–159.
98. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996;47(1):1–9.
99. Burn DJ, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: where are we now? *Lancet Neurol* 2002;1(6):359–69.
100. Litvan I. Update on epidemiological aspects of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2003;18(6):S43–50.
101. Rajput A, Rajput AH. Progressive supranuclear palsy: clinical features, pathophysiology and management. *Drugs Aging* 2001;18(12):913–25.
102. Kristensen MO. Progressive supranuclear palsy--20 years later. *Acta Neurol Scand* 1985; 71:177.
103. Hauw JJ, Daniel SE, Dickson D, et al. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology* 1994; 44:2015.
104. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998; 393:702.
105. De Yébenes JG, Sarasa JL, Daniel SE, Lees AJ. Familial progressive supranuclear palsy. Description of a pedigree and review of the literature. *Brain* 1995; 118 (5):1095.
106. Rojo A, Pernaute RS, Fontán A, et al. Clinical genetics of familial progressive supranuclear palsy. *Brain* 1999; 122 (7):1233.
107. Donker Kaat L, Boon AJ, Azmani A. et al. Familial aggregation of parkinsonism in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2009; 73:98.
108. Pittman AM, Myers AJ, Duckworth J, et al. The structure of the tau haplotype in controls and in progressive supranuclear palsy. *Hum Mol Genet* 2004; 13:1267.
109. Rademakers R, Melquist S, Cruts M, et al. High-density SNP haplotyping suggests altered regulation of tau gene expression in progressive supranuclear palsy. *Hum Mol Genet* 2005; 14:3281.
110. Pittman AM, Myers AJ, Abou-Sleiman P. et al. Linkage disequilibrium fine mapping and haplotype association analysis of the tau gene in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Med Genet* 2005; 42:837.
111. Dell'Aquila C, Zoccolella S, Cardinali V, de Mari M, Iliceto G, Tartaglione B. et al. Predictors of survival in a series of clinically diagnosed progressive supranuclear palsy patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;19(11):980–5.
112. Litvan I, Mangone CA, McKee A. et al. Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:615.
113. Steele Jc, Richardson Jc, Olszewski J. Progressive Supranuclear Palsy. A Heterogeneous Degeneration Involving The Brain Stem, Basal Ganglia And Cerebellum With Vertical Gaze And Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia And Dementia. *Arch Neurol* 1964; 10:333.
114. Litvan I. Update on progressive supranuclear palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004; 4:296.
115. Litvan I, Mega MS, Cummings JL, Fairbanks L. Neuropsychiatric aspects of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1996; 47:1184.
116. Boeve BF. Progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18(1):192.

117. Troost BT, Daroff RB. The ocular motor defects in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1977; 2:397.
118. Arnulf J et al. RBD in Progressive Supranuclear Palsy. *Sleep* 2005; 28(3):349-354.
119. Gama R.L et al. Sleep disturbances and brain MRI morphology in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy – a comparative study. *Parkinsonism&Related Disorders* 2010 May; 16(4):275-279.
120. Respondek G, Stamelou M, Kurz C, et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord* 2014; 29:1758.
121. Williams D.R., Lees A.J. What features improve the accuracy of the clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy-parkinsonism (PSP-P). *Mov. Disord* 2010; 25:357-362.
122. Factor SA, Jennings DL, Molho ES, Marek KL. The natural history of the syndrome of primary progressive freezing gait. *Arch Neurol* 2002; 59:1778.
123. Factor S.A., Higgins D.S., Qian J. Primary progressive freezing gait: a syndrome with many causes. *Neurology* 2006; 66:411-414.
124. Williams D.R., Holton J.L., Strand K., Revesz T., Lees A.J. Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy, *Mov. Disord* 2007; 22:2235-2241.
125. Josephs K.A., Boeve B.F., Duffy J.R, Smith G.E., Knopman D.S., Parisi J.E., Petersen R.C., Dickson D.W. Atypical progressive supranuclear palsy underlying progressive apraxia of speech and nonfluent aphasia. *Neurocase Neural Basis Cogn* 2005; 11:283-296.
126. Josephs K.A., Duffy J.R. Apraxia of speech and nonfluent aphasia: a new clinical marker for corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Curr. Opin. Neurol* 2008; 21:688-692.
127. Tsuboi Y., Josephs K.A., Boeve B.F., Litvan I., Caselli R.J., Caviness J.N. et al. Increased tau burden in the cortices of progressive supranuclear palsy presenting with corticobasal syndrome. *Mov. Disord* 2005; 20:982-988.
128. Sha S., Hou C. et al. Are frontotemporal lobar degeneration, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration distinct diseases? *Nature Clinical Practice Neurology* 2006; 2:658–665.
129. Donker Kaat L., Boon A.J., Kamphorst W., Ravid R., Duivenvoorden H.J., van Swieten J.C. Frontal presentation in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2007; 69:723-729.
130. Hassan A., Parisi J.E., Josephs K.A. Autopsy-proven progressive supranuclear palsy presenting as behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurocase Neural Basis Cogn* 2013; 18:478-488.
131. Kanazawa M., Tada M., Onodera O., Takahashi H., Nishizawa M., Shimohata T. Early clinical features of patients with progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia. *Park. Relat. Disord* 2013; 19:1149-1151.
132. Josephs K.A., Katsuse O., Beccano-Kelly D.A., Lin W.L., Uitti R.J., Fujino Y., Boeve B.F., Hutton M.L., Baker M.C., Dickson D.W. Atypical progressive supranuclear palsy with palsy with corticospinal tract degeneration. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2006; 65:396-405.
133. Steele J.C., Parkinsonism-dementia complex of Guam, *Mov. Disord* 2005; 20:99-107.
134. Höglinger G.U., Respondek G. et al. Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Society Criteria. *Movement Disorders* 2017; 32(6):853-864.
135. [https://datubazes.lanet.lv:2265/contents/the-mental-status-examination-in-adults?source=search\\_result&search=apraxia&selectedTitle=4~57](https://datubazes.lanet.lv:2265/contents/the-mental-status-examination-in-adults?source=search_result&search=apraxia&selectedTitle=4~57)
136. Brooks D.J. Diagnosis and management of atypical parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(I):10-16.
137. Hampel H, Teipel SJ. Total and phosphorylated tau proteins: evaluation as core biomarker candidates in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17(4):350–4.
138. Hall S, Ohrfelt A, Constantinescu R, Andreasson U, Surova Y, Bostrom F, et al. Accuracy of a panel of 5 cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of

- patients with dementia and/or parkinsonian disorders. *Arch Neurol* 2012;69(11):1445–52.
139. Constantinescu R, Rosengren L, Johnels B, et al. Consecutive analyses of cerebrospinal fluid axonal and glial markers in Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:142–5.
  140. Gaymard B. Cortical and sub-cortical control of saccades and clinical application. *Rev Neurol (Paris)* 2012;168(10):734–40.
  141. Righini A, Antonini A, et al. MR imaging of the superior profile of the midbrain: differential diagnosis between progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *Am J Neuroradiol* 2004; 25:927–932.
  142. Warmuth-Metz M, Naumann M, Csoti I, Solymosi L. Measurement of the midbrain diameter on routine magnetic resonance imaging: a simple and accurate method of differentiating between Parkinson disease and progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 2001; 58: 1076–1079.
  143. Schrag A, Good CD, Miszkiel K, et al. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology* 2000; 54: 697–702.
  144. Blin J, Vidailhet, M.J., Pillon, B., Dubois, B., Feve, J.R., Agid, Y. Corticobasal degeneration: decreased and asymmetrical glucose consumption as studied with PET. *Mov. Disord* 1994; 7:348 – 354.
  145. Fujioka S, Algom AA, Murray ME, Strongosky A, Soto-Ortolaza AI, Rademakers R, et al. Similarities between familial and sporadic autopsy-proven progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2013;80(22):2076–8.
  146. Williams DR, Pittman AM, Revesz T, Lees AJ, de Silva R. Genetic variation at the tau locus and clinical syndromes associated with progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2007;22(6):895–7.
  147. Lesage S, Le Ber I, Condroyer C, Broussolle E, Gabelle A, Thobois S, et al. C9orf72 repeat expansions are a rare genetic cause of parkinsonism. *Brain* 2013;136(2):385–91.
  148. Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Höglinger G.U. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 61–9.
  149. Kompoliti K, Goetz CG, Litvan I, et al. Pharmacological therapy in progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 1998; 55:1099.
  150. Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969; 32:28.
  151. Gilman S, Low PA, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999; 163:94.
  152. Magdalinou N, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in parkinsonian conditions: an update and future directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(10):1065–1075. doi:10.1136/jnnp-2013-307539.
  153. Ubhi K, Low Ph, Masliah E. Multiple system atrophy: a clinical and neuropathological perspective. *Trends in Neurosciences* 2011; 34(11). doi:10.1016/j.tins.2011.08.003.
  154. Wenning GK, Stefanova N, Jellinger KA, et al. Multiple system atrophy: a primary oligodendroglialopathy. *Ann Neurol* 2008; 64:239.
  155. Köllensperger M, Geser F, Ndayisaba JP, et al. Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Mov Disord* 2010; 25:2604.
  156. Wenning GK, Geser F, Krismer F, et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12:264.
  157. Scholz SW, Bras J. Genetics Underlying Atypical Parkinsonism and Related Neurodegenerative Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16(10):24629–24655.
  158. Jellinger KA. Neuropathology of multiple system atrophy: new thoughts about pathogenesis. *Mov Disord* 2014; 29:1720.
  159. Valera E et al. Novel treatment strategies targeting alpha-synuclein in multiple system atrophy as a model of synucleinopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2016 February; 42(1): 95–106. doi: 10.1111/nan.12312.
  160. Matsuo A, Akiguchi I, Lee GC, et al. Myelin degeneration in multiple system atrophy detected by unique antibodies. *Am J Pathol* 1998; 153:735.

161. Umoto M, Miwa H, Ando R. et al. White matter hyperintensities in patients with multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18:17.
162. Jellinger KA, Lantos PL. Papp-Lantos inclusions and the pathogenesis of multiple system atrophy: an update. *Acta Neuropathol* 2010; 119:657.
163. Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 2004; 3:93.
164. Lantos PL. The definition of multiple system atrophy: a review of recent developments. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57:1099.
165. Gray F, Vincent D, Hauw JJ. Quantitative study of lateral horn cells in 15 cases of multiple system atrophy. *Acta Neuropathol* 1988; 75:513.
166. Oppenheimer DR. Lateral horn cells in progressive autonomic failure. *J Neurol Sci* 1980; 46:393.
167. Goldstein DS, Holmes CS, Dendi R. et al. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58:1247.
168. Ozawa T, Paviour D, Quinn NP. et al. The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. *Brain* 2004; 127:2657.
169. Muñoz E, Iranzo A, Rauek S. et al. Subclinical nigrostriatal dopaminergic denervation in the cerebellar subtype of multiple system atrophy (MSA-C). *J Neurol* 2011; 258:2248.
170. Multiple-System Atrophy Research Collaboration. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 2013; 369:233.
171. Sasaki H, Emi M, Iijima H. et al. Copy number loss of src homology 2 domain containing-transforming protein 2 (SHC2) gene: discordant loss in monozygotic twins and frequent loss in patients with multiple system atrophy. *Mol Brain* 2011; 4:24.
172. Kim HJ, Jeon BS, Shin J, et al. Should genetic testing for SCAs be included in the diagnostic workup for MSA? *Neurology* 2014; 83:1733.
173. Williams DR, Litvan I. Parkinsonian Syndromes. *Continuum (Minneapolis)* 2013;19(5):1189–1212.
174. Factor SA, Esper CD. Multiple system atrophy: Prognosis and treatment. 10.01.2018; [https://www.uptodate.com/contents/multiple-system-atrophy-prognosis-and-treatment?source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/multiple-system-atrophy-prognosis-and-treatment?source=see_link)
175. Stefanova N, Bücke P, Duerr S, Wenning GK. Multiple system atrophy: an update. *Lancet Neurol* 2009; 8:1172.
176. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71:670.
177. Bloch F, Pichon B, Bonnet AM, et al. Urodynamic analysis in multiple system atrophy: characterisation of detrusor-sphincter dyssynergia. *J Neurol* 2010; 257:1986.
178. Shimohata T et al. Mechanisms and prevention of sudden death in multiple system atrophy. *Parkinsonism and Related Disorders* 2016; 30:1-6.
179. Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhães M, et al. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain* 1994; 117 (4):835.
180. Quinn NP. How to diagnose multiple system atrophy. *Mov Disord* 2005; 20(12):5.
181. Plazzi G, Corsini R, Provini F, et al. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology* 1997; 48:1094.
182. Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, et al. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology* 2010; 75:494.
183. Friedman JH, Fernandez HH, Sudarsky LR. REM behavior disorder and excessive daytime somnolence in Machado-Joseph disease (SCA-3). *Mov Disord* 2003; 18:1520.
184. Iranzo A, Santamaría J, Rye DB, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology* 2005; 65:247.
185. Moreno-López C, Santamaría J, Salameo M, et al. Excessive daytime sleepiness in multiple system atrophy (SLEEMSA study). *Arch Neurol* 2011; 68:223.
186. Bak TH, Crawford LM, Hearn VC, et al. Subcortical dementia revisited: similarities and differences in cognitive function between progressive supranuclear palsy (PSP),

- corticobasal degeneration (CBD) and multiple system atrophy (MSA). *Neurocase* 2005; 11:268.
187. Brown RG, Lacomblez L, Landwehrmeyer BG, et al. Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Brain* 2010; 133:2382.
  188. Kikuchi A, Baba T et al. Differentiating Parkinson's disease from multiple system atrophy by [123I] meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and olfactory test. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17:698.
  189. Geser F, Seppi K, Stampfer-Kountchev M, et al. The European Multiple System Atrophy-Study Group (EMSA-SG). *J Neural Transm (Vienna)* 2005; 112:1677.
  190. Jankovic J. Camptocormia, head drop and other bent spine syndromes: heterogeneous etiology and pathogenesis of Parkinsonian deformities. *Mov Disord* 2010; 25:527.
  191. Metzler M et al. Neurogenic orthostatic hypotension: pathophysiology, evaluation, and management. *J Neurol* 2013; 260:2212-2219.
  192. Wenning GK et al. Development and Validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Movement Disorders* 2004; 19(12):1391-1402.
  193. Cykowski MD, Coon EA, Powell SZ, et al. Expanding the spectrum of neuronal pathology in multiple system atrophy. *Brain* 2015; 138:2293.
  194. Sailer A, Scholz SW, Nalls MA, et al. A genome-wide association study in multiple system atrophy. *Neurology* 2016; 87:1591.
  195. Sakakibara R, Tatenof F et al. Sphincter EMG for Diagnosing Multiple System Atrophy and Related Disorders. *Medicine, Computational Intelligence in Electromyography Analysis - A Perspective on Current Applications and Future Challenges*. Chapter 12. DOI: 10.5772/45880.
  196. Beck RO, Betts CD, Fowler CJ. Genitourinary dysfunction in multiple system atrophy: clinical features and treatment in 62 cases. *J Urol* 1994; 151:1336.
  197. Selius B., Subedi R. Urinary Retention in Adults: Diagnosis and Initial Management. *American Family Physician*; 1, 2008, Volume 77, Number 5. [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp)
  198. Littner M. et al., Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for using polysomnography to evaluate insomnia: an update for 2002. *SLEEP* 2003;26(6):754-60.
  199. Ganança M.M. et al. Electronystagmography versus videonystagmography. *Brazilian Journal of otorhinolaryngology* 2010; 76(3). <http://www.bjorl.org>
  200. Sun Z et al. Prediction of orthostatic hypotension in multiple system atrophy and Parkinson disease. *SCIENTIFIC REPORTS/6:21649/ 12 February 2016*. DOI:10.1038/srep21649.
  201. Ito S, Shirai W, Hattori T. Evaluating posterolateral linearization of the putaminal margin with magnetic resonance imaging to diagnose the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2007;22:578-581.
  202. Righini A, Antonini A, Ferrarini M, et al. Thin section MR study of the basal ganglia in the differential diagnosis between striatonigral degeneration and Parkinson disease. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 266-271.
  203. Nicoletti G, Fera F, Condino F, et al. MR imaging of middle cerebellar peduncle width: differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease. *Radiology*, 2006; 239: 825-830.
  204. Nicoletti G, Lodi R, Condino F, et al. Apparent diffusion coefficient measurements of the middle cerebellar peduncle differentiate the Parkinson variant of MSA from Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain* 2006; 129: 2679-2687.
  205. Paviour DC, Thornton JS, Lees AJ, Jager HR. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging differentiates Parkinsonian variant of multiple-system atrophy from progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2007; 22:68-74.
  206. Wang et al. Utility of susceptibility-weighted imaging in Parkinson's disease and atypical Parkinsonian disorders. *Translational Neurodegeneration* 2016; 5:17.
  207. Wang et al. SPECT Molecular Imaging in Parkinson's Disease. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. Vol 2012 (2012), ID 412486.

208. Eckert T, Tang C, Ma Y, et al. Abnormal metabolic networks in atypical parkinsonism. *Mov Disord*. 2008;23(5):727-33.
209. Poston K.L.. FDG PET in the Evaluation of Parkinson's Disease. *PET Clin* 2010; 5(1):55-64.
210. Niccolini F, Politis M. A Systematic review of lessons learned from PET molecular imaging research in atypical parkinsonism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43:2244-2254. DOI 10.1007/s00259-016-3463-8.
211. Munschauer FE, Loh L, Bannister R, Newsom-Davis J. Abnormal respiration and sudden death during sleep in multiple system atrophy with autonomic failure. *Neurology* 1990; 40:677.
212. Boesch SM, Wenning GK, Ransmayr G, Poewe W. Dystonia in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:300.
213. Iwasaki Y, Wakata N, Kinoshita M. Parkinsonism induced by pyridostigmine. *Acta Neurol Scand* 1988; 78:236.
214. Kao KP, Kwan SY, Lin KP, Chang YC. Coexistence of Parkinson's disease and myasthenia gravis: a case report. *Clin Neurol Neurosurg* 1993; 95:137.
215. Lee PH, Lee JE, Kim HS, et al. A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Ann Neurol* 2012; 72:32.
216. Palma JA, Kaufmann H. Novel therapeutic approaches in multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 2015; 25:37.
217. Krismer F, Seppi K, Stefanova N, Wenning GK. Toward disease modification in multiple system atrophy: Pitfalls, bottlenecks, and possible remedies. *Mov Disord* 2016; 31:235.
218. Moya A, Sutton R et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2009; 30:2631-2671.
219. Jin K, Okabe S, Chida K, et al. Tracheostomy can fatally exacerbate sleep-disordered breathing in multiple system atrophy. *Neurology* 2007; 68:1618.
220. Mathew R, Bak TH, Hodges JR. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome:a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83(4):405-10.
221. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013; 80:496.
222. Shelley BP, Hodges JR, Kipps CM, et al. Is the pathology of corticobasal syndrome predictable in life? *Mov Disord* 2009; 24:1593.
223. Ling H, O'Sullivan SS, Holton JL, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain* 2010; 133:2045.
224. Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:184.
225. Murray R, Neumann M, Forman MS, et al. Cognitive and motor assessment in autopsy-proven corticobasal degeneration. *Neurology* 2007; 68:1274.
226. DePold Hohler A, Ransom BR, Chun MR, et al. The youngest reported case of corticobasal degeneration. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 10:47.
227. Scaravilli T, Tolosa E, Ferrer I. Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: lumping versus splitting. *Mov Disord* 2005; 20(12):21.
228. Lee S. Corticobasal Degeneration. 10.01.2018. <http://rarediseases.org/rare-diseases/corticobasal-degeneration>
229. Di Maria E, Tabaton M, Vigo T, et al. Corticobasal degeneration shares a common genetic background with progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 2000; 47:374.
230. Houlden H, Baker M, Morris HR, et al. Corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy share a common tau haplotype. *Neurology* 2001; 56:1702.
231. Riley DE, Lang AE, Lewis A, et al. Cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology* 1990; 40:1203.
232. Hassan A, Whitwell JL, Boeve BF, et al. Symmetric corticobasal degeneration (S-CBD). *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16:208.
233. Graham NL, Bak TH, Hodges JR. Corticobasal degeneration as a cognitive disorder. *Mov Disord* 2003; 18:1224.

234. Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol* 2011; 70:327.
235. Kouri N, Murray ME, Hassan A, et al. Neuropathological features of corticobasal degeneration presenting as corticobasal syndrome or Richardson syndrome. *Brain* 2011; 134:3264.
236. Ahlskog JE. Diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease and parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2000; 7:63.
237. Litvan I, Grimes DA, Lang AE. Phenotypes and prognosis: clinicopathologic studies of corticobasal degeneration. *Adv Neurol* 2000; 82:183.
238. Frattali CM, Sonies BC. Speech and swallowing disturbances in corticobasal degeneration. *Adv Neurol* 2000; 82:153.
239. Stover NP, Watts RL. Corticobasal degeneration. *Semin Neurol* 2001; 21:49.
240. Vidailhet M, Rivaud-Péchoux S. Eye movement disorders in corticobasal degeneration. *Adv Neurol* 2000; 82:161.
241. Mahapatra RK, Edwards MJ, Schott JM, Bhatia KP. Corticobasal degeneration. *Lancet Neurol* 2004; 3:736.
242. Massman PJ, Kreiter KT, Jankovic J, Doody RS. Neuropsychological functioning in cortical-basal ganglionic degeneration: Differentiation from Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46:720.
243. Pillon B, Blin J, Vidailhet M, et al. The neuropsychological pattern of corticobasal degeneration: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45:1477.
244. Geda YE, Boeve BF, Negash S, et al. Neuropsychiatric features in 36 pathologically confirmed cases of corticobasal degeneration. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19:77.
245. Zadikoff C, Lang AE. Apraxia in movement disorders. *Brain* 2005; 128:1480.
246. Leiguarda R, Merello M et al. Apraxia in corticobasal degeneration. *Adv Neurol* 2000; 82:103.
247. Huey ED, Pardini M et al. Association of ideomotor apraxia with frontal gray matter volume loss in corticobasal syndrome. *Arch Neurol* 2009; 66:1274.
248. McMonagle P, Blair M, Kertesz A. Corticobasal degeneration and progressive aphasia. *Neurology* 2006; 67:1444.
249. Vion-Dury J, Rochefort N et al. Proton magnetic resonance neurospectroscopy and EEG cartography in corticobasal degeneration: correlations with neurophysiological signs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1352.
250. Cilia R, Rossi C, Frosini D, et al. Dopamine Transporter SPECT Imaging in Corticobasal Syndrome. *PLoS One* 2011; 6:18301.
251. Sawle, G.V., Brooks, D.J., Marsden, C.D., Frackowiak, R.S. Corticobasal degeneration. A unique pattern of regional cortical oxygen hypometabolism and striatal fluorodopa uptake demonstrated by positron emission tomography. *Brain* 1991; 114:541 – 556.
252. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Amantadini+hydrochloridum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
253. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Amitriptylini+hydrochloridum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
254. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Apomorphini+hydrochloridum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
255. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Baclofenum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
256. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Bromocriptinum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

257. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Cabergolinum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
258. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Carbamazepinum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
259. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Clonazepamum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
260. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Clozapinum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
261. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Donepezili+hydrochloridum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
262. [http://www.ema.europa.eu/docs/lv\\_LV/document\\_library/EPAR - Product Information/human/000171/WC500033079.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000171/WC500033079.pdf)
263. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=cortinef&ON=&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
264. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=Nivalin&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
265. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=Madopar&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
266. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=Sinemet&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
267. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=Levodopa%2FCarbidopa&ON=&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
268. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002441/human\\_med\\_001481.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002441/human_med_001481.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
269. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=Duodopa&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
270. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Macrogolum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
271. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Product Information/human/002766/WC500158283.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002766/WC500158283.pdf)
272. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=Methylphenidati+hydrochloridum&ON=&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
273. [http://www.ema.europa.eu/docs/lv\\_LV/document\\_library/Referrals document/Modafinil\\_31/WC500099177.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/Referrals_document/Modafinil_31/WC500099177.pdf)
274. [http://www.ema.europa.eu/docs/lv\\_LV/document\\_library/Referrals document/Modafinil\\_31/WC500096080.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/Referrals_document/Modafinil_31/WC500096080.pdf)
275. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Piribedilum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
276. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=Pramipexol+&ON=&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>



277. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Pyridostigmini+bromidum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
278. <http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&RN=07-0268&NAC=on&ESC=on&SAT=on&DEC=on&PIM=on&open>
279. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=Rasagiline&ON=Rasagiline&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
280. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003957/human\\_med\\_001836.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003957/human_med_001836.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
281. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Product Information/human/001181/WC500045156.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001181/WC500045156.pdf)
282. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Ropinirolum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
283. [http://www.ema.europa.eu/docs/lv\\_LV/document\\_library/EPAR - Summary for the public/human/000626/WC500026392.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000626/WC500026392.pdf)
284. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=selegilin&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
285. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&RN=97-0311&NAC=on&ESC=on&SAT=on&DEC=on&PIM=on&open>
286. Andrēziņa R., E.Tērauds "Praktiskā Psihofarmakoterapija" metodiskas rekomendācijas ģimenes ārstiem un psihiatrijas rezidentiem (3. izdevums). Rīga, 2015. 23.-24.lpp.
287. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=Sildenafil&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
288. [http://www.ema.europa.eu/docs/lv\\_LV/document\\_library/EPAR - Summary for the public/human/000132/WC500034729.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000132/WC500034729.pdf)
289. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Toxinum+botulinicum+A&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
290. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=Cyclodol&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
291. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Venlafaxinum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
292. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Venlafaxinum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
293. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Zopiclonum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
294. Rees PM, Fowler CJ, and Maas CP: Sexual function in men and women with neurological disorders. Lancet 2007; 369:512-525.
295. Bronner G, and Vodusek DB: Management of sexual dysfunction in Parkinson's disease. Ther Adv Neurol Disord 2011; 4(6):375-383.
296. Raggi A, Leonardi M, Covelli V, Sattin D, Scaratti C, Schiavolin S, Willems M, Meucci P. The ICF as a framework to collect and interpret data on the extent and variety of disability in neurological conditions. - NeuroRehabilitation - January 1, 2015; 36 (1); 17-22.
297. Panel on Prevention of Falls in Older Persons, American Geriatrics Society and British Geriatrics Society. Summary of the Updated American Geriatrics Society/British

- Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Jan;59(1):148-57
298. Lesley D Gillespie, M Clare Robertson, William J Gillespie, Catherine Sherrington, Simon Gates, Lindy M Clemson, Sarah E Lam Interventions for preventing falls in older people living in the community , *Cochrane database of systematic reviews*, 2012.
  299. Vieira ER, Palmer RC, Chaves PH. Prevention of falls in older people living in the community. *BMJ* 2016; 353:1419.
  300. Leung I.H., Walton C.C., Hallock H., Lewis S.J., Valenzuela M., Lampit A.. Cognitive training in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2015; 85(21):1843.
  301. Sungkarat S, Boripuntakul S, Chattipakorn N, Watcharasaksilp K, Lord SR. Effects of Tai Chi on Cognition and Fall Risk in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65(4):721.
  302. Deane K., Whurr R., Clarke C.E., Playford E., Ben-Shlomo Y. Non-pharmacological therapies for dysphagia in Parkinson's disease, *Cochrane Database of Systematic review*, 2001.
  303. Drake M.J. Management and rehabilitation of neurologic patients with lower urinary tract dysfunction. *Handb Clin Neurol.* 2015; 130:451-68.
  304. Utomo E., Groen J., Blok B.F. Surgical management of functional bladder outlet obstruction in adults with neurogenic bladder dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 May 24;(5):CD004927.
  305. Sakakibara R., Panicker J., Finazzi-Agro E., Iacovelli V., Bruschini H. Parkinson's Disease; Subcommittee, The Neurourology Promotion Committee in The International Continence Society. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. *NeuroUrol Urodyn.* 2016 Jun;35(5):551-63.
  306. Rai B.P., Cody J.D., Alhasso A., Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD003193.
  307. Bhattacharyya K.B., Rosa-Grilo M. Sexual Dysfunctions in Parkinson's Disease: An Underrated Problem in a Much Discussed Disorder. *Int Rev Neurobiol.* 2017;134:859-876.
  308. Monticone M., Ambrosini E., Laurini A., Rocca B., Foti C. In-patient multidisciplinary rehabilitation for Parkinson's disease: A randomized controlled trial. - *Mov. Disord* 2015; 30 (8); 1050-8.
  309. Tomlinson C.L., Patel S., Meek C., Clarke C.E., Stowe R., Shah L., Sackley C.M., Deane K.H., Herd C.P., Wheatle K.y, Ives N. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 11;(7) CD002817.
  310. Morris ME. Movement disorders in people with Parkinson disease: a model for physical therapy. *Phys Ther* 2000 Jun;80(6):578-97.
  311. Lynn Dixon, Dawn C Duncan, Paul Johnson, Liz Kirkby, Helen O'Connell, Hilary J Taylor, Katherine D, *Cochrane Review: Occupational therapy for patients with Parkinson's disease*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2007.
  312. Barsottini O.G., Felício A.C., Aquino C.C., Pedrosa J.L. Progressive supranuclear palsy: new concepts. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010 Dec;68(6):938-46.
  313. Tada M, Onodera O, Tada M, et al. Early development of autonomic dysfunction may predict poor prognosis in patients with multiple system atrophy. *Arch Neurol* 2007; 64:256.
  314. Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002; 125:1070.
  315. Low PA, Reich SG, Jankovic J, et al. Natural history of multiple system atrophy in the USA: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2015; 14:710.
  316. Petrovic IN, Ling H, Asi Y, et al. Multiple system atrophy-parkinsonism with slow progression and prolonged survival: a diagnostic catch. *Mov Disord* 2012; 27:1186.

317. Glasmacher SA, Leigh PN, Saha RA. Predictors of survival in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88:402.
318. Calandra-Buonaura G, Guaraldi P, Sambati L, et al. Multiple system atrophy with prolonged survival: is late onset of dysautonomia the clue? *Neurol Sci* 2013; 34:1875.

Latvijas Neurodeģeneratīvo slimību asociācijas  
valdes priekšsēdētāja

Olga Minibajeva

*/paraksts/*

Rīgā, 11.01.2018.

1. pielikums klīniskajām vadlīnijām  
„Parkinsona slimības un Parkinsona-plus sindromu klīniskās vadlīnijas”

## Nemotoro simptomu aptaujas lapa [59]

*(Non-motor symptoms questionnaire)*

Lūdzu, atzīmējiet atbildi “JĀ”, ja ar minēto problēmu esat saskāries/-usies pēdējā mēneša laikā.  
Ja ar minēto problēmu neesat saskāries/-usies pēdējā mēneša laikā, lūdzu atzīmējiet atbildi “NĒ”.  
Arī gadījumā, ja ar minēto problēmu esat saskāries/-usies iepriekš, taču ne pēdējā mēneša laikā, atzīmējiet atbildi “NĒ”.

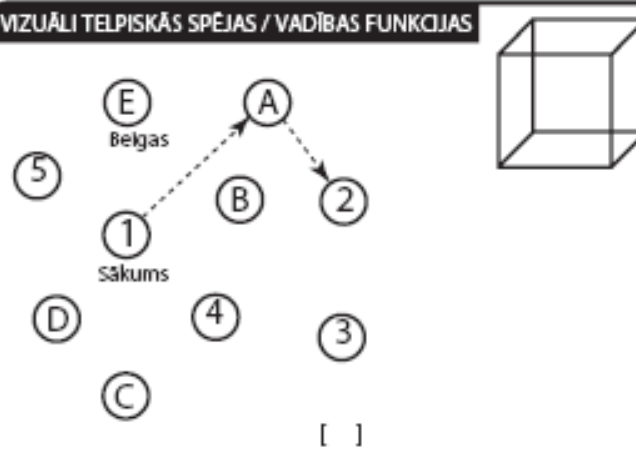
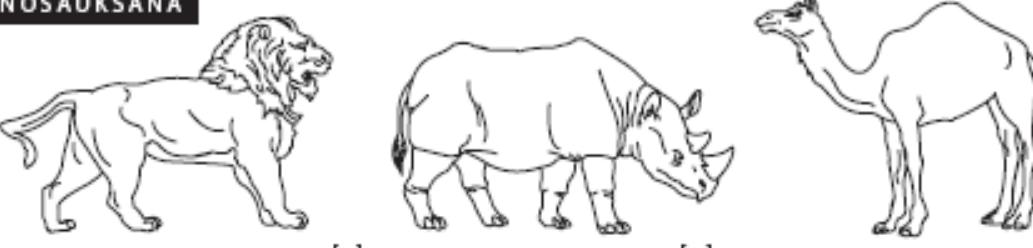
Nr.	Jautājums – nemotorais simptoms	JĀ	NĒ
1.	Pārmērīga siekalu izdalīšanās (hipersalivācija) dienas laikā.		
2.	Garšas vai ožas izmaiņas vai to zudums.		
3.	Grūtības norīt ēdienu/dzērienu vai aizrīšanās epizodes.		
4.	Slikta dūša vai vemšanas epizodes.		
5.	Aizcietējumi (vēdera izeja <3 reizes nedēļā) vai nepieciešamība veikt piepūli defekācijas laikā.		
6.	Zarnu satura (fēču) nesaturēšana.		
7.	Nepilnīgas zarnu satura iztukšošanās sajūta pēc tualetes apmeklējuma.		
8.	Vēlmi urinēt pavada nepieciešamība nekavējoties apmeklēt tualeti.		
9.	Regulāra pamošanās nakts laikā, lai atvieglotu urīnpūsli (urinētu).		
10.	Neizskaidrojamas sāpes (nesaistītas ar citām saslimšanām, piemēram, artrītu).		
11.	Neizskaidrojams svara zudums (nesaistīts ar diētas izmaiņām).		
12.	Grūtības atcerēties nesenu notikumus vai nespēja atcerēties veicamos darbus.		
13.	Intereses trūkums par apkārtnotiekošo vai zudusi vēlme kaut ko darīt.		
14.	Redzes vai dzirdes halucinācijas.		
15.	Grūtības koncentrēties vai saglabāt noturīgu uzmanību.		
16.	Skumju, bēdu vai nomāktības sajūta.		
17.	Aizkaitināmības, baiļu vai trauksmes sajūta.		
18.	Dzimumdzīves pieaugums vai samazināšanās.		
19.	Grūtības veikt dzimumaktu.		
20.	Reiboņa, “apdulluma” vai vispārēja vājuma sajūta, piecēloties stāvus no sēdus vai guļus pozīcijas.		
21.	Kritienu epizodes.		
22.	Grūtības palikt nomodā dažādu aktivitāšu laikā, piemēram, strādājot, ēdot, braucot ar mašīnu.		
23.	Grūtības iemigt vakarā vai nogulēt nakts laikā.		
24.	Intensīvi, krāšņi vai biedējoši sapņi.		
25.	Kustību veikšana vai runāšana miega laikā, “izdzīvojot” sapnī notiekošo.		
26.	Nepatīkamas sajūtas kājās, kas parādās nakts laika vai miera stāvoklī, radot vēlmi kustēties.		
27.	Kāju pietūkums.		
28.	Pārmērīga svīšana.		
29.	Redzes dubultošanās.		
30.	Ticēšana maldiem.		

*Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P et al. (2006) 'An international multicentre pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study' Mov Disord; 21(7):916-923.*

2.pielikums klīniskajām vadlīnijām  
„Parkinsona slimības un Parkinsona-plus sindromu klīniskās vadlīnijas”

**Monreālas kognitīvās izvērtēšanas tests (MoCA) [71]**

(Montreal Cognitive Assessment)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)		Izglītība : Dzimums :	Dzimšanas dati : Datums :		
<b>VIZUĀLI TĒLPISKĀS SPĒJAS / VADĪBAS FUNKCIJAS</b> 		Pārzīmēt kubi	Uzzīmēt PULKSTENI (desmit minūtes pāri vienpadsmitiem) (3 punkti)	PUNKTI	
[ ]		[ ]	[ ] [ ] [ ] Kontūra Ciparnīca Rādītāji	___/5	
<b>NOSAUKŠANA</b> 		[ ]	[ ]	[ ]	___/3
<b>ATMIŅA</b> Izlasiet vārdu sarakstu, lūdziet respondentam tos atkārtot. Veiciet to 2 reizes, pat, ja 1. mēģinājums bijis veiksmīgs. Lūdziet atcerēties šos vārdus vēl pēc 5 minūtēm.	SUNS    VELVETS    BĒRZS    ROZE    ZILS	1. mēģinājums		Nav punkti	
		2. mēģinājums			
<b>UZMANĪBA</b> Nosauciet skaitļu virkni (1 skaitlis /sekundē) Respondentam tie jāatkārto tieši šādā [ ] 2 1 8 5 4 Respondentam tie jāatkārto pretējā secībā [ ] 7 4 2				___/2	
Sauciet burtus. Respondentam jāuzsūt ar plaukstu pa galdu pie katra burta A. Punkti netiek doti, ja ir ≥ 2 kļūdas [ ] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB				___/1	
Atyemiet pa 7, sākot no 100 [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65 4 vai 5 pareizas darbības: 3 p., 2 vai 3 pareizas: 2 p., 1 pareiza: 1 p., 0 pareizas: 0 p.				___/3	
<b>VALODA</b> Atkārtojiet: Es zinu tikai to, ka Jānis ir vienīgais, kas šodien palīdz. [ ] Kaljis vienmēr slēpās zem dīvāna, kad suņi bija istabā. [ ]				___/2	
Valodas raitums. 1 minūtes laikā nosauciet pēc iespējas vairāk vārdu uz burtu L. [ ] _____ (N ≥ 11 vārdi)				___/1	
<b>VISPĀRINĀŠANA</b> Līdzība starp vārdiem, piemēram, banāns – apelsīns = augļi [ ] vikciens - velosipēds [ ] pulkstenis – lineāls				___/2	
<b>ATSĀUKŠANA ATMIŅĀ</b> Jāatsauc atmiņā vārdi SUNS    VELVETS    BĒRZS    ROZE    ZILS BEZ NOTEIKTAS SECĪBAS [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]				___/5	
Izvēles uzdevums Norāde par kategoriju Metode ar vairākiem atbilstības variantiem				BEZ NORĀDES PIEMĒRIEM	
<b>ORIENTĀCIJA</b> [ ] Datums [ ] Mēnesis [ ] Gads [ ] Diena [ ] Vieta [ ] Pilsēta				___/6	
© Z.Nasreddine MD    Version November 7, 2004    www.mocatest.org    Norma ≥ 26/30				<b>KOPĀ</b> ___/30 Pieskaitīt 1 punktu, ja iegūta ≤ 12 šķērsus gadiem	

Testu vada \_\_\_\_\_

3. pielikums klīniskajām vadlīnijām  
 „Parkinsona slimības un Parkinsona-plus sindromu klīniskās vadlīnijas”

Parkinsona slimības ārstēšana slimības agrīnajā stadijā – kopsavilkums par  
 izmantojamo medikamentu efektivitāti motoro simptomu kontrolē un  
 komplikāciju aizkavēšanā (EFNS/MDS-ES, 2013 [84])

Medikamenti	Motoro simptomu kontrole Pierādījumu līmeņi	Motoro komplikāciju aizkavēšana Pierādījumu līmeņi
<i>Levodopum</i>	<b>Efektīvs (A līmenis)</b>	Nav piemērojams
<i>Levodopum</i> ilgstošas darbības forma	<b>Efektīvs (A līmenis)</b>	Neefektīvs (A līmenis)
<i>Pramipexolum</i>	<b>Efektīvs (A līmenis)</b>	<b>Efektīvs (A līmenis)</b>
<i>Pramipexolum</i> ilgstošas darbības forma	<b>Efektīvs (A līmenis)</b>	Nav datu
<i>Ropinirolum</i>	<b>Efektīvs (A līmenis)</b>	<b>Efektīvs (A līmenis)</b>
<i>Ropinirolum</i> ilgstošas darbības forma	<b>Efektīvs (A līmenis)</b>	Nav ieteikumu <sup>c</sup>
<i>Rotigotinum</i> transdermāls plāksteris	<b>Efektīvs (A līmenis)</b>	Nav ieteikumu <sup>c</sup>
<i>Piribedilum</i>	<b>Efektīvs (C līmenis)</b>	Nav ieteikumu <sup>c</sup>
<i>Bromocriptinum</i> <sup>b</sup>	<b>Efektīvs (B līmenis)</b>	<b>Efektīvs (B līmenis)</b>
<i>Cabergolinum</i> <sup>b</sup>	<b>Efektīvs (B līmenis)</b>	<b>Efektīvs (A līmenis)</b>
<i>Lisuride hydrogen maleate</i> <sup>b</sup>	<b>Efektīvs (B līmenis)</b>	<b>Efektīvs (C līmenis)</b>
<i>Pergolide</i> <sup>b</sup>	<b>Efektīvs (A līmenis)</b>	<b>Efektīvs (B līmenis)</b>
<i>Apomorphini hydrochloridum</i>	Neizmanto <sup>a</sup>	Neizmanto <sup>a</sup>
<i>Amantadini hydrochloridum</i>	<b>Efektīvs (B līmenis)</b>	Nav ieteikumu <sup>c</sup>
<i>Entacaponum</i> <sup>d</sup>	Nav ieteikumu <sup>c</sup>	Neefektīvs (A līmenis)
<i>Tolcaponum</i> <sup>d</sup>	Nav ieteikumu <sup>c</sup>	Nav ieteikumu <sup>c</sup>
<i>Selegilini hydrochloridum</i>	<b>Efektīvs (A līmenis)</b>	Neefektīvs (A līmenis)
<i>Rasagilinum</i>	<b>Efektīvs (A līmenis)</b>	Nav ieteikumu <sup>c</sup>
Antiholīnērgiskie līdzekļi	<b>Efektīvs (B līmenis)</b>	Nav ieteikumu <sup>c</sup>
Rehabilitācija	Nav ieteikumu <sup>c</sup>	Nav ieteikumu <sup>c</sup>
Ķirurģiskā ārstēšana	Neizmanto	Neizmanto

<sup>a</sup>*Apomorphinum hydrochloridum* subkutānās injekcijas neizmanto PS terapijā slimības agrīnā stadijā

<sup>b</sup>egrota dopamīna agonisti netiek ieteikti kā pirmās izvēles medikamenti

<sup>c</sup>nav ieteikumu sakarā ar nepietiekamiem pierādījumu datiem

<sup>d</sup>*Entacaponum* un *Tolcaponum* vienmēr jānozīmē kopā ar *Levodopum*

## Parkinsona slimības un Parkinsona-plus sindromu ārstēšanā biežāk izmantojamo preparātu blakusefekti

### 1. AMANTADINI HYDROCHLORIDUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Amantadini+hydrochloridum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

#### Iespējamās blakusparādības

- Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi  
Reti: leukopēnija.
- Vielmaiņas un uztura traucējumi  
Bieži: anoreksija.
- Psihiskie traucējumi  
Reti: halucinācijas, depersonalizācija.
- Nervu sistēmas traucējumi  
Bieži: galvassāpes, trauksme, nespēja koncentrēties, garastāvokļa svārstības, miega traucējumi, bezmiegs, reibonis, neskaidra runa, trīce.  
Ļoti reti: krampji, kustību traucējumi, ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms, apjukums, psihoze.
- Acu bojājumi  
Reti: neskaidra redze.
- Sirds funkcijas traucējumi  
Bieži: sirdsklauves.  
Ļoti reti: sirds mazspēja.
- Asinsvadu sistēmas traucējumi  
Bieži: *Livedore ticularis*, ortostatiska hipotensija.
- Kuņģa zarnu trakta traucējumi  
Bieži: gastrointestināli traucējumi (slikta dūša, vemšana, aizcietējumi, sausums mutē).  
Reti: diareja.
- Ādas un zemādas audu bojājumi  
Bieži: pastiprināta svīšana.

Reti: izsitumi.

Loti reti: fotosensitivitāte.

- Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi  
Reti: urīna nesaturēšana vai aizture (bieži pacientiem ar priekšdziedzera hipertrofiju).
- Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā  
Bieži: perifēra (apakšstilbu un potīšu) tūska.

## 2. AMITRIPTYLINI HYDROCHLORIDUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Amitriptylini+hydrochloridum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

### Iespējamās blakusparādības

- Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi  
Reti: kaula smadzeņu funkciju nomākums, agranulocitoze, leukopēnija, trombocitopēnija, eozinofīlija.
- Metabolisma un barošanas traucējumi  
Reti: anoreksija.
- Psihiskie traucējumi  
Bieži: apjukums, samazināta dzimumtieksme.  
Retāk: hipomānija, mānija, bailes, bezmiegs, nemierīgs miegs, nakts murgi.  
Reti: delīrijs (gados vecākiem pacientiem), halucinācijas (šizofrēnijas pacientiem).  
Nezināmi: pašnāvības domas, pašnāvnieciska uzvedība.
- Nervu sistēmas traucējumi  
Loti bieži: miegainība, tremors, reibonis, galvassāpes.  
Bieži: disgeizija, koncentrēšanās spējas traucējumi, parestēzijas, ataksija.  
Retāk: krampji.
- Acu slimības  
Loti bieži: akomodācijas traucējumi.  
Bieži: midriāze.
- Ausu un labirinta bojājumi  
Retāk: tinnīts.
- Sirds funkcijas traucējumi



Ļoti bieži: palpitācija, tahikardija.

Bieži: AV blokāde, Hisa kūlīša kājiņas blokāde, QT intervāla pagarināšanās.

Reti: aritmija.

- Asinsvadu sistēmas traucējumi  
Ļoti bieži: ortostatiska hipertensija.

Retāk: hipotensija.

- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi  
Ļoti bieži: sausa mute, aizcietējums, slikta dūša.

Retāk: caureja, vemšana, pietūkusi mēle.

Reti: siekalu dziedzeru tūska, paralītiskais ileuss.

- Aknu un/vai žultsceļu traucējumi  
Reti: dzelte.

- Ādas un zemādas audu bojājumi  
Ļoti bieži: pastiprināta svīšana.

Retāk: izsitumi, nātrene, sejas tūska.

Reti: alopēcija, fotosensibilizācija.

- Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi  
Retāk: urīna aizture.

- Reproductīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības  
Bieži: impotence.

Reti: ginekomastija.

- Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā  
Bieži: nogurums.

Reti: drudzis.

- Izmeklējumi  
Ļoti bieži: svara zudums.

Bieži: izmaiņas EKG: pagarināts QT intervāls, QRS kompleksa paplašināšanās.

Retāk: paaugstināts acs iepkšējais spiediens.

Reti: svara samazināšanās, novirzes aknu testos: palielināta sārmainās fosfatāzes un traunsamināžu aktivitāte.

### 3. APOMORPHINI HYDROCHLORIDUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Apomorphini+hydrochloridum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

#### Iespējamās blakusparādības

- Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi  
Retāk: hemolītiska anēmija un trombocitopēnija.  
Reti: eozinofīlija.
- Imūnās sistēmas traucējumi  
Reti: alerģiskas reakcijas (tajā skaitā anafilakse un bronhospazmas).
- Psihiskie traucējumi  
Ļoti bieži: halucinācijas.  
Bieži: neiropsihotiski traucējumi (tajā skaitā pārejošs viegls apjukums un redzes halucinācijas).  
Nav zināms: impulsu kontroles traucējumi: patoloģiska tieksme uz azartspēlēm, pastiprināta dzimumtieksme, hiperseksualitāte, kompulsīva naudas tērēšana vai iepirkšanās, pārēšanās un kompulsīva ēšana. Agresija, ažitācija.
- Nervu sistēmas traucējumi  
Bieži: pārejoša miegainība.  
Retāk: diskinēzijas, pēkšņām iemigšanas epizodēm.  
Nav zināms: ģībonis.
- Asinsvadu sistēmas traucējumi  
Retāk: posturāla hipotensija.
- Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības  
Bieži: žāvas.  
Retāk: apgrūtināta elpošana.
- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi  
Bieži: slikta dūša un vemšana,
- Ādas un zemādas audu bojājumi  
Retāk: ziņots par lokāliem un ģeneralizētiem izsitumiem.
- Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā  
Ļoti bieži: airumam pacientu tiek novērotas reakcijas injekcijas vietā, it īpaši lietojot zāles nepārtraukti. Šīs reakcijas ir zemādas mezgli, sacietējumi, ādas

apsārtums, jutīgums un pannikulīts. Iespējamas arī citas lokālas reakcijas (piemēram, kairinājums, nieze, zemādas asinsizplūdums un sāpes).

Retāk: ziņots par nekrozi un čūlām injekcijas vietā.

Nav zināms: Ziņots par perifēru tūsku.

- Izmeklējumi

Retāk: Ziņots par pozitīvu Kūmba testu pacientiem, kuri lieto *Apomorfini hydrochloridi*.

#### 4. BACLOFENUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Baclofenum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

#### Iespējamās blakusparādības

- Nervu sistēmas traucējumi

Biežāk: miegainība, vertigo, slikta dūša, apjukums, galvassāpes, bezmiegs, nespēks.

Bieži: eiforija, uzbudinājums, depresija, halucinācijas, parestēzijas, muskuļu sāpes un vājums, ataksija, sausums mutes dobumā, spēku izsīkums, trīce, astēnija, elpošanas vai sirds – asinsvadu darbības nomākums, orientācijas traucējumi, viegls reibonis, vemšanas reflekss, vemšana, akomodācijas traucējumi, nistagms, murgi; iespējams krampju sliekšņa pazeminājums un krampji, it īpaši epilepsijas slimniekiem.

- Sirds funkcijas un asinsvadu sistēmas traucējumi

Retāk: hipotensija.

Reti: elpas trūkums, sirdsklauves, sāpes krūšu kurvī, ģībonis.

- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Retāk: aizcietējumi.

Reti: anoreksija, garšas sajūtas traucējumi, vēdera sāpes, caureja, pozitīvs rezultāts izkārnījumu analīzei uz slēptām asinīm.

- Uroģenitāla sistēma

Retāk: neatliekama urinēšanas vajadzība.

Reti: patvaļīga urinēšana, urīna aizture, anūrija, impotence, ejakulācijas traucējumi, nakts enurēze un hematūrija.

- Citas

Nav zināms: redzes traucējumi, garšas sajūtas traucējumi, izsitumi, nieze, potīšu tūska, pārlieta svīšana, ķermeņa masas pieaugums, deguna aizlikuma

sajūta, izmainīta cukura koncentrācija asinīs, aknu funkcionālo testu rezultātu izmaiņas.

Dažiem pacientiem ir novērots spastisko stāvokļu paasinājums (paradoksāla reakcija uz zālēm).

## 5. BROMOCRIPTINUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Bromocriptinum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

### Iespējamās blakusparādības

- Vielmaiņas un uztura traucējumi  
Bieži: anoreksija.

Loti reti: hiponatriēmija.

- Psihiskie traucējumi  
Retāk: apjukums.

Reti: halucinācijas, bezmiegs.

Loti reti: psihiski traucējumi, hiperseksualitāte, paaugstināts libido, patoloģiska azartspēļu tieksme.

- Nervu sistēmas traucējumi  
Beiži: galvassāpes, miegainība.

Retāk: reibonis, diskinēzijas, psihomotors uzbudinājums.

Reti: miegainums, parestēzijas.

Loti reti: cerebrovaskulāri notikumi, ļaundabīgs neiroleptiskais sindroms, pēkšņa iemigšana, likvora tecēšana caur degunu.

- Acu bojājumi  
Loti reti: redzes traucējumi, neskaidra redze.

- Sirds funkcijas traucējumi  
Reti: izsvīdums perikardā, konstriktīvs perikardīts, tahikardija, bradikardija, aritmija.

Loti reti: miokarda infarkts, sirds vārstuļu bojājums.

- Asinsvadu sistēmas traucējumi  
Retāk: ortostatiska hipotensija.

Loti reti: hipertensija, bālums.

- Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Bieži: aizlikts deguns .

Reti: izsvīdums pleirā, pleiras fibroze, plaušu fibroze, pleirīts, aizdusa.

- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: slikta dūša, aizcietējumi.

Retāk: sausums mutē, vemšana.

Reti: retroperitoneāla fibroze, gastrointestināla asiņošana, gastrointestināla čūla.

- Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk: alerģiskas ādas reakcijas, alerģisks dermatīts, matu izkrišana.

- Muskuļu-skeleta un saistaudu bojājumi

Retāk: krampji kājās.

- Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retāk: nogurums.

Reti: perifēras tūskas.

- Auss un labirinta bojājumi

Reti: tinnīts.

## 6. CABERGOLINUM

[https://www.zva.gov.lv/zalu-](https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Cabergolinum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=)

[registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Cabergolinum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=](https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Cabergolinum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=)

### Iespējamās blakusparādības

- Sirds funkcijas traucējumi

Loti bieži: vārstuļu patoloģija (tostarp regurgitācija) un ar to saistītie traucējumi (perikardīts un perikarda izsvīdums).

Retāk: sirdsklauves.

Nav zināms: stenokardija.

- Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: aizdusa, izsvīdums pleirā, fibroze, (tostarp plaušu fibroze), deguna asiņošana.

Loti reti: plaušu fibroze.

Nav zināms: elpošanas traucējumi, elpošanas apstāšanās, pleirīts, sāpes krūšu kurvī

- Imūnās sistēmas traucējumi  
Retāk: paaugstinātas jutības reakcijas.
- Nervu sistēmas traucējumi  
Ļoti bieži: galvassāpes, reibonis.  
  
Bieži: miegainība.  
  
Retāk: pārejoša hemianopsija, ģībonis, parestēzija.  
  
Nav zināms: pēkšņa aizmigšana, trīce.
- Acu bojājumi  
Nav zināms: Redzes traucējumi
- Psihiskie traucējumi  
Bieži: depresija.  
  
Retāk: pastiprināta dzimumtieksme.  
  
Nav zināms: agresivitāte, prāta aptumsums, hiperseksualitāte, patoloģiska tieksme uz azartspēlēm, psihiski traucējumi, halucinācijas.
- Asinsvadu sistēmas traucējumi  
Bieži: pacientiem, kam nepieciešama ilgstoša ārstēšana, parasti rada hipotensīvu iedarbību; posturālā hipotensija, karstuma viļņi.  
  
Retāk: pirkstu asinsvadu spazmas, samaņas zudums.
- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi  
Ļoti bieži: slikta dūša, dispepsija, gastrīts, sāpes vēderā.  
  
Bieži: aizcietējumi, vemšana.  
  
Reti: sāpes pakrūtē.
- Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā  
Ļoti bieži: astēnija, nogurums.  
  
Retāk: tūska, perifēra tūska.
- Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi  
Nav zināms: izmainīta aknu darbība.
- Ādas un zemādas audu bojājumi  
Retāk: izsitumi, alopēcija.
- Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi  
Retāk: krampji kājās.
- Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības  
Bieži: sāpes krūtīs.

- Izmeklējumi  
Bieži: asimptomātiska asinsspiediena pazemināšanās (20 mmHg SAS un 10 mmHg DAS).

Retāk: hemoglobīna līmeņa pazemināšanās novērota sievietēm ar amenoreju pirmajos mēnešos pēc menstruāciju sākšanās.

Nav zināms: kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, aknu funkcionālo testu izmaiņas.

## 7. CARBAMAZEPINUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Carbamazepinum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

### Iespējamās blakusparādības

- Izmeklējumi  
Bieži: svara pieaugums, hiponātriēmija, kuras rezultātā retos gadījumos var būt apātija, vemšana, galvassāpes, apjukums un nervu darbības traucējumi.

Loti reti: izmainīti vairogdziedzera funkcijas testi: paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, ieskaitot ABL (HDL) holesterīnu un triglicerīdus.

- Sirds funkcijas traucējumi  
Reti: sirds vadīšanas traucējumi.

Loti reti: bradikardija, sirds aritmijas, sirds mazspēja, sirds koronārās slimības pasliktināšanās.

- Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi  
Loti bieži: leukopēnija.

Bieži: trombocitopēnija, eozinofīlija.

Reti: leukocitoze, limfadenopātija, folskābes deficīts.

Loti reti: agranulocitoze, anēmija, porfīrija, palielināts eritrocītu daudzums.

- Nervu sistēmas traucējumi  
Loti bieži: reibonis, koordinācijas traucējumi, miegainība, nogurums.

Bieži: galvassāpes, redzes dubultošanās, neskaidra redze.

Retāk: patoloģiskas negribētas kustības, piemēram, tremors un muskuļu raustīšanās, nistagms.

Reti: spontānas kustības mutes un sejas zonā, patstāvīgas, nekontrolējamas acu kustības, runas traucējumi, nekontrolētas ķermeņa kustības neiropātija, nervu iekaisums, parestēzija, muskuļu vājums un paralīzes pazīmes.

- Acu bojājumi

Loti reti: konjunktivīts, lēcas apduļķošanās.

- Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Loti reti: paaugstināta pulmonāla jutība (atsevišķos gadījumos intersticiāla pneimonija), ko raksturo drudzis, elpas trūkums, plaušu iekaisums.

- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Loti bieži: slikta dūša, vemšana.

Bieži: sausuma sajūta mutē.

Retāk: caureja vai aizcietējums.

Reti: sāpes vēderā.

Loti reti: garšas traucējumi, mēles vai mutes gļotādas iekaisums, pankreatīts.

- Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Bieži: tūska, samazināta urinācija.

Loti reti: nieru iekaisums, nieru mazspēja, nieru darbības traucējumi, bieža urinācija, urīna retence.

- Ādas un zemādas audu bojājumi

Loti bieži: alergiskas ādas reakcijas, nātrene, kura var būt fatāla.

Retāk: eritroderma.

Reti: simptomi līdzīgi sistēmiskai lupus erythematosu (drudzis, nogurums, paaugstināta jutība pret saules gaismu, reimatoīdas locītavu sāpes, ādas apsārtums).

Loti reti: Stīvena–Džonsona sindroms, toksiska epidermāla nekrolīze, fotosensibilitātes reakcijas, ādas vai gļotādas iekaisums, ādas pigmentācijas izmaiņas, purpura, pinnes, svīšana, matu izkrišana, palielināta matu augšana.

- Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Saņemti ziņojumi par samazinātu kaulu minerālbūvumu, osteopēniju, osteoporozī un kaulu lūzumiem pacientiem, kas ilgstoši ārstēti *Carbamazepinum*. Nav atklāts mehānisms, kā preparāts iedarbojas uz kaulu metabolismu.

Loti reti: artralģijas, sāpes muskuļos, muskuļu krampji.

- Endokrīnās sistēmas traucējumi



Ļoti reti: prolaktīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, kas var izraisīt galaktoreju un ginekomastiju.

- Asinsvadu sistēmas traucējumi  
Reti: hipertensija vai hipotensija.

Ļoti reti: vēnu iekaisums, vēnu oklūzija.

- Imūnās sistēmas traucējumi  
Reti: aizkavētas alerģiskas reakcijas, kas skar vairākus orgānus ar tādām paaugstinātas jutības reakcijām kā drudzis, izsitumiem uz ādas, vaskulītu, limfmezglu pietūkumu, locītavu sāpēm, izmaiņām asinsainā un aknu funkcionālo testu novirzēm. Var tikt skarti arī citi orgāni (piemēram, plaušas, nieres, aizkuņģa dziedzeris, sirds un resnā zarna).

Ļoti reti: meningīts, angioneirotiska tūska.

- Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā  
Nav zināms: nogurums, drudzis, hipertensija vai hipotensija.
- Aknu un/vai žultsceļu traucējumi  
Reti: dzelte.

Ļoti reti: ierobežotas aknu funkcijas.

- Reproductīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības  
Ļoti reti: seksuāli traucējumi.
- Psihiskie traucējumi  
Reti: halucinācijas (redzes vai dzirdes), depresija, anoreksija, nemiers, agresīva uzvedība, apjukums.

## 8. CLONAZEPAMUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Clonazepamum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

**Iespējamās blakusparādības** (biežums nav zināms)

- Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi  
Anēmija, leikopēnija, trombocitopēnija, eozinofīlija.
- Imūnās sistēmas traucējumi  
Angioneirotiskā tūska, anafilaktiskās reakcijas.
- Psihiskie traucējumi  
Benzodiazepīnu lietošana var izraisīt psiholoģisku vai fizisku atkarību. Atkarības rašanās risks palielinās, palielinoties klonazepāma devai, kā arī tā lietošanas ilgumam. Pacientiem, kuriem jau ir bijusi atkarība no alkohola vai citām atkarībām, ir īpaša nosliece atkarības attīstībai.

Pēkšņa vai pārāk strauja klonazepāma lietošanas pārtraukšana, ja zāles ir lietotas ilgstoši, var izraisīt zāļu atcelšanas sindroma simptomus. Tie var būt nemiers, pastiprināta svīšana, uzbudinājums, nemiers, miega traucējumi, galvassāpes un muskuļu sāpes, arteriālā spiediena paaugstināšanās, noguruma sajūta, dezorientācija, satraukums.

Iespējamās arī epilepsijas lēkmes. Ārkārtējos gadījumos var rasties apziņas traucējumi, personības izmaiņas, paaugstināta jutība pret gaismu, skaņu vai pieskārieniem, ekstremitāšu parestēzijas, halucinācijas. Abstinences sindroma simptomi parasti parādās, ja terapija tiek pārtraukta pēkšņi. Šī iemesla dēļ, ja nepieciešams terapiju pārtraukt, zāļu deva ir jāsamazina pakāpeniski, ārsta uzraudzībā.

- Nervu sistēmas traucējumi  
Noguruma sajūta, muskuļu spēka samazināšanās, kustību koordinācijas traucējumi, apmulsums, ataksija, reibonis, paaugstināta jutība pret gaismu. Šie simptomi bieži ir pārejoši un turpinot terapiju parasti izzūd. Grūtības koncentrēties, uzmanības zudums, miega traucējumi, apmulsums, dezorientācijas anterogrādā amnēzija, uzvedības traucējumi, depresija, kas visi var pastiprināties, palielinoties devai.

Īpaši ilgstošas terapijas laikā vai, lietojot lielas devas, var rasties tādi simptomi, kā palēnināta runa, neskaidra runa, kustību koordinācijas traucējumi, kas var izraisīt kritienus, redzes traucējumi (redzes dubultošanās, nistagms).

- Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības  
Elpošanas nomākums, it īpaši, ja vienlaicīgi lieto citas zāles, kas nomāc elpošanas sistēmu (piemēram, opioīdi).
- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi  
Slikta dūša, sāpes vēdera augšdaļā, aizcietējums vai caureja, samazināta apetīte, slāpju pastiprināšanās, sausuma sajūta mutē.
- Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi  
Novirzes aknu funkcionālajās analizēs.
- Ādas un zemādas audu bojājumi  
Nātrene, pinnes, matu izkrišana, pigmentācijas traucējumi.
- Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi  
Muskuļu vājums, muskuļu sāpes, muskuļu trīce.
- Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi  
Urīna nesaturēšana, sāpīga urinācija, patvaļīga urinācija vai urīna aizture, nakts enurēze.
- Reproductīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības  
Dzimumtieksmes izmaiņas, impotence, menstruālie traucējumi sievietēm, priekšlaicīga sekundāro dzimum pazīmju parādīšanās.

## 9. CLOZAPINUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Clozapinum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

### Iespējamās blakusparādības

- Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi  
Bieži: leukopēnija/ samazināts leukocītu skaits/ neitropēnija/ eozinofilija, leukocitoze.

Retāk: agranulocitoze.

Reti: anēmija.

Loti reti: trombocitopēnija, trombocitēmija.

- Imūnās sistēmas traucējumi  
Nav zināmi: angioedēma, leukocitoklastisks vaskulīts.

- Endokrīnās sistēmas traucējumi  
Nav zināmi pseidofehromocitoma.

- Vielmaiņas un uztures traucējumi  
Bieži: ķermeņa masas pieaugums.

Reti: cukura diabēts, samazināta glikozes tolerance.

Loti reti: hiperosmolāra koma, ketoacidoze, smaga hiperglikēmija, hiperholesterolēmija, hipertriglicerēmija.

- Psihiskie traucējumi  
Bieži: dizartrijs.

Retāk: neskaidra runa.

Reti: nemiers, uzbudinājums.

- Nervu sistēmas traucējumi  
Loti bieži: miegainība/sedācija, reibonis.

Bieži: krampji/ konvulsijas/ miokloniskasgrūdienveida kustības, ekstrapiramidāli simptomi, akatīzija, trīce, rigiditāte, galvassāpes.

Retāk: ļaundabīgais neuroleptiskais sindroms.

Reti: apjukums, delīrijs.

Loti reti: tardīvā diskinēzija, obsesīvi-kompulsīvi simptomi.

Nav zināmi: holīnērgiskais sindroms (pēc pēkšņas zāļu lietošanas pārtraukšanas), EEG izmaiņas, pleiototonuss.

- Acu bojājumi  
Bieži: neskaidra redze.

Sirds funkcijas traucējumi

Loti bieži: tahikardija.

Bieži: EKG izmaiņas.

Reti: cirkulators kolapss, aritmijas, miokardīts, perikardīts vai perikarda izsvīdums.

Loti reti: kardiomiopātija, sirdsdarbības apstāšanās.

Nav zināmi: miokarda infarkts, kas var būt letāls, sāpes krūtīs/stenokardija.

- Asinsvadu sistēmas traucējumi  
Bieži: sinkope, posturāla hipotensija, hipertensija.

Reti: trombembolisms.

Nav zināmi: venoza trombembolija.

- Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības.  
Reti: uzņemtās barības aspirācija, pneimonija un dziļāko elpceļu infekcija, kas var radīt letālu iznākumu

Loti reti: elpošanas nomākums/apstāšanās.

Nav zināmi: aizlikts deguns.

- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi  
Loti bieži: aizcietējumi, hipersalivācija.

Bieži: slikta dūša, vemšana, anoreksija, sausa mute.

Reti: disfāģija.

Loti reti: zarnu obstrukcija/paralītisks ileuss/izkārnījumu masu sablīvēšanās, parotīdā dziedzera palielināšanās.

Nav zināmi: caureja, diskomforta sajūta vēderā/grēmas/dispepsija, kolīts.

- Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi  
Bieži: aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās.

Reti: pankreatīts, hepatīts, holestātiska dzelte.

Loti reti: fulminanta aknu nekroze.

Nav zināmi: aknu steatoze, aknu nekroze, hepatotoksicitāte, aknu fibroze, aknu ciroze, aknu darbības traucējumi, tai skaitā tie aknu traucējumi, kuri var novest pie dzīvībai bīstamām sekām, piemēram, pie aknu bojājuma (aknu,

holestātisks un jaukts), aknu mazspējas, kas var būt nāvējoša, un aknu transplantācijas.

- Ādas un zemādas audu bojājumi

Loti reti: ādas reakcijas.

Nav zināmi: pigmentācijas traucējumi.

- Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Nav zināmi: muskuļu vājums, muskuļu spazmas, sāpes muskuļos, sistēmiskā sarkanā vilkēde.

- Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Bieži: urīna retence, urīna inkontinence.

Loti reti: intersticiāls nefrīts.

Nav zināmi: nakts enurēze.

- Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā

Nav zināmi: zāļu atcelšanas sindroms jaundzimušajiem.

- Reproductīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Loti reti: priapisms.

Nav zināmi: retrogrāda ejakulācija.

- Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: labdabīga hipertermija, svīšanas un temperatūras regulācijas traucējumi, drudzis, nogurums.

Loti reti: pēkšņa neizskaidrojama nāve.

- Izmeklējumi

Reti: kreatinīnfosfokināzes (KFK) vērtību paaugstināšanās.

## 10. DONEPEZILI HYDROCHLORIDUM

[https://www.zva.gov.lv/zalu-](https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Donepezili+hydrochloridum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=)

[registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Donepezili+hydrochloridum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=](https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Donepezili+hydrochloridum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=)

### Iespējamās blakusparādības

Loti bieži: caureja, slikta dūša, galvassāpes.

Bieži: saaukstēšanās, anoreksija, halucinācijas, uzbudinājums, neparasti sapņi, tai skaitā murgi, agresīva uzvedība, gībonis, reibonis, bezmiegs, vemšana, vēdera traucējumi, izsitumi, nieze, krampji muskuļos, urīna nesaturēšana, nogurums, sāpes, negadījumi (pacients biežāk var nokrist vai savainoties).

Retāk: bradikardija, pastiprināta siekalu izdalīšanās, izmaiņas laboratoriskos rādītājos (nelielas muskuļu kreatīnkināzes koncentrācijas izmaiņas serumā).

Reti: ekstrapiramidālie simptomi (trīce, sejas, mēles vai kāju stīvums vai nekontrolētas kustības), neregulāra sirdsdarbība (sirds blokāde, sirds vadīšanas traucējumi).

## 11. ENTACAPONUM

[http://www.ema.europa.eu/docs/lv LV/document\\_library/EPAR - Product Information/human/000171/WC500033079.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/lv LV/document_library/EPAR - Product Information/human/000171/WC500033079.pdf)

### Iespējamās blakusparādības

- Psihiskie traucējumi  
Bieži: bezmiegs, halucinācijas, apjukums, paronīrija.  
Ļoti reti: satraukums.
- Nervu sistēmas traucējumi  
Ļoti bieži: diskinēzija.  
Bieži: parkinsonisma pastiprināšanās, reiboņi, distonija, hiperkinēzes.
- Sirds funkcijas traucējumi  
Bieži: sirds išēmiskās slimības gadījumi, izņemot miokarda infarktu (piemēram, stenokardija).  
Retāk: miokarda infarkts.
- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi  
Ļoti bieži: slikta dūša.  
Bieži: caureja, sāpes vēderā, sausa mute, aizcietējums, vemšana.  
Ļoti reti: anoreksija.  
Nezināmi: kolīts.
- Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi  
Reti: aknu funkciju testu izmaiņas ārpus normas robežām.  
Nav zināmi: hepatīts, galvenokārt holestātisks.
- Ādas un zemādas audu bojājumi  
Reti: eritematozi vai makulopapulāri izsitumi.  
Ļoti reti: urtikārija.  
Nezināmi: ādas, matu, bārdas un nagu krāsas izmaiņas.
- Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: urīna krāsas maiņa.

- Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā  
Bieži: nogurums, pastiprināta svišana, krišana.

Ļoti reti: svāra samazināšanās.

## 12. FLUDROCORTISONI ACETAS

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=cortinef&ON=&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

### Iespējamās blakusparādības

Nav zināms: alerģiska reakcija (izsitumi, sejas tūska, apgrūtināta elpošana), īpaši pacientiem, kuriem jau iepriekš bijusi novērota alerģiska reakcijas pret zālēm, vemšana ar asiņu klātbūtni, melni izkārnījumi vai asiņu klātbūtnē izkārnījumos, stiprs drudzis, vājums, slikta pašsajūta (infekcijas pazīmes), psihiski traucējumi (patoloģiski pārmērīgs prieks, dziļas skumjas, personības traucējumi, psihozes simptomu saasināšanās), kāju un pēdu tūska, sastrēguma sirds mazspēja, paaugstināts asinsspiediens, sirdsdarbības traucējumi (sajūta, ka sirds sitas pārāk ātri vai pārāk lēni), pārmērīga kalcija izdalīšanās.

Blakusparādību risks attiecināms uz pacientiem, kas lieto ilgstoši vai vienlaicīgi ar citiem kortikosteroīdiem: muskuļu vājums, osteoporoze, pastiprināta nosliece uz kaulu lūzumiem, aseptiska nekroze augšstilba kaula un augšdelma kaula galviņā, pastiprināta ēstgriba, palielināta ķermeņa masa, slikta dūša, sāpes vēderā, gāzu uzkrāšanās, dedzinošas sāpes kuņģī, kuņģa čūla, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, pankreatīts, mutes dobuma mikoze (balts aplikums uz mutes dobuma gļotādas), palēnināta brūču dzīšana, pastiprināta asiņošanas iespēja un zilumu veidošanās, pārmērīga matu augšana uz ādas, pinnes un striju veidošanās ādā, ādas kļūst plānāka, tūska, ādas apsārtums uz kājām, pastiprinātas sāpes ejot, paaugstināta ādas temperatūra (tromboflebīts), bezmiegs, vertigo un galvassāpes, krampji, neparastas sajūtas (durstoša, velkoša, dedzinoša sajūta), neregulāras mēnešreizes vai to iztrūkums, Kušinga sindroms – raksturīgās pazīmes: mēnesim līdzīga seja, noapaļots rumpis, tievi locekļi, augšanas traucējumi bērniem, paaugstināts cukura līmenis asinīs (diabēts), acu slimību simptomi vai to paasināšanās, pieaug asins recekļu veidošanās risks.

Reti: neskaidra redze.

### 13. GALANTAMINI HYDROCHLORIDUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=Nivalin&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

#### Iespējamās blakusparādības

Loti bieži: slikta dūša un vemšana. Šīs blakusparādības visdrīzāk iespējamās dažu pirmo ārstēšanas nedēļu laikā vai arī palielinot devu. Tās parasti pakāpeniski izzūd, līdzko organisms ir pieradis pie zālēm, un to ilgums parasti ir tikai dažas dienas.

Bieži: ķermeņa masas samazināšanās, samazināta ēstgriba, palēnināta sirdsdarbība, ģībonis, reibonis, trīce, galvassāpes, miegainība, noguruma sajūta, izteikta miegainība, vēdersāpes vai vēdergraizes, caureja, gremošanas traucējumi, pastiprināta svīšana, muskuļu spazmas, kritieni, paaugstināts asinsspiediens, vājuma sajūta, vispārēji slikta pašsajūta, neesošu lietu redzēšana, sajūšana vai dzirdēšana (halucinācijas), nomākuma sajūta (depresija).

Retāk: alerģiskas reakcijas, neesošu lietu redzēšana, sajūšana vai dzirdēšana (redzes vai dzirdes halucinācijas), palielināts aknu enzīmu līmenis asinīs (laboratoriskās analīzes, kas nosaka kā darbojas Jūsu aknas), palēnināta sirdsdarbība, iespējami izlaisti sirdspuksti, sirds impulsu vadīšanas mehānisma traucējumi, neparastu sirdspukstu sajūta (sirdsklauves), ādas tirpšanas, dzelšanas vai nejutīguma sajūta (parestēzija), garšas sajūtu izmaiņas, krampji, neskaidra redze, zvanišana vai dūkšana ausīs (tinnīts), sajūta, ka nepieciešams veikt, muskuļu vājums, pārmērīgs šķidrums zudums organismā, pazemināts asinsspiediens, sejas pietvīkums.

Reti: aknu iekaisums (hepatīts).

### 14. LEVODOPUM + BENSERAZIDUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=Madopar&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

#### Iespējamās blakusparādības

- Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi  
Reti: hemolītiskā anēmija, leikopēnija, trombocitopēnija.
- Vielmaiņas un uztura traucējumi  
Biežums nav zināms: anoreksija.



- Psihiskie traucējumi  
Biežums nav zināms: dopamīna disregulācijas sindroms, apjukuma stāvoklis, depresija, uzbudinājums, trauksme, bezmiegs, halucinācijas, murgi, dezorientācija, patoloģiskas azartspēles, pastiprināta dzimumtieksme, hiperseksualitāte, kompulsīva iepirkšanās, obsesīva ēšana, ēšanas traucējumu simptomi.
- Nervu sistēmas traucējumi  
Biežums nav zināms: ageizija, disgeizija, diskinēzija (horejas vai atetotiskā forma), terapeitiskās reakcijas svārstības, sastingšanas fenomens, devas beigu posma pasliktinājums, simptomu pastiprināšanās un mazināšanās fenomens, miegainība, pēkšņa iemigšana.
- Sirds funkcijas traucējumi  
Biežums nav zināms: aritmija.
- Asinsvadu sistēmas traucējumi  
Biežums nav zināms: ortostatiska hipotensija.
- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi  
Biežums nav zināms: slikta dūša, vemšana, caureja.
- Izmeklējumi  
Biežums nav zināms: siekalu krāsas maiņa, mēles krāsas maiņa, zobu krāsas maiņa, mutes dobuma gļotādas krāsas maiņa.
- Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi  
Biežums nav zināms: paaugstināts transamināžu līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis.
- Ādas un zemādas audu bojājumi  
Reti: nieze, izsitumi.
- Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi  
Biežums nav zināms: nemierīgo kāju sindroms.
- Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi  
Biežums nav zināms: paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, hromatūrija.

## 15. LEVODOPUM + CARBIDOPUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=Sinemet&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

### Iespējamās blakusparādības (biežums nav zināms)

- Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā

Sāpes krūškurvī, ģībonis, anoreksija.

- Sirds funkcijas traucējumi  
Sirdsdarbības traucējumi, sirdsklauves, ortostatiskais efekts, ieskaitot hipotensiju, hipertensija.
- Asinsvadu sistēmas traucējumi  
Flebīts.
- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi  
Vemšana, asiņošana kuņģa un zarnu traktā, divpadsmitpirkstu zarnas čūlas veidošanās, caureja, dispepsija, tumšas siekalas.
- Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi  
Leikopēnija, hemolītiskā un nehemolītiskā anēmija, trombocitopēnija, agranulocitopēnija.
- Ādas un zemādas audu bojājumi  
Urtikārija, nieze, alopēcija, izsitumi, tumši sviedri.
- Imūnās sistēmas traucējumi  
Angioneirotiskā tūska, *Henoch-Schonlein* purpura.
- Nervu sistēmas/psihiskie traucējumi  
Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms, bradikinēzes epizodes („ON-OFF” fenomens), reibonis, miegainība, ieskaitot ļoti retus pastiprinātus miegainības gadījumus un miega lēkmes dienas laikā, parestēzija, psihotiskās epizodes, ieskaitot prāta aptumšošanos, halucinācijas un paranoīdas idejas, depresija ar vai bez tieksmes uz pašnāvību, demence, murgaini sapņi, uzbudinājums, apjukums, palielināts libido.
- Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības  
Dispnoja.
- Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi  
Tumšs urīns.
- Impulsu kontroles traucējumi  
Pacientiem, kas lieto dopamīna agonistus un/vai citus *Levodopum* saturošus dopamīnerģiskos līdzekļus var attīstīties patoloģiska tieksme uz azartspēlēm, pastiprināta dzimumtieksme, hiperseksualitāte, kompulsīva naudas tērēšana vai iepirkšanās, pārēšanās un kompulsīva ēšana.

Citas nevēlamās blakusparādības, par ko ziņots *Levodopum* vai

*Levodopum* /*Carbidopum* lietošanas laikā

- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi  
Dispepsija, sausa mute, rūgta garša, siekalošanās, disfāģija, bruksizms, žagošanās, sāpes un diskomforta sajūta kuņģa-zarnu traktā, aizcietējums, meteorisms, dedzinoša sajūta mēlē.
- Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ķermeņa masas palielināšanās vai samazināšanās, tūska.

- Nervu sistēmas/psihiskie traucējumi  
Astēnija, samazinātas domāšanas spējas, dezorientācija, ataksija, nejutīgums, pastiprināta roku trīce, muskuļu krampji, trisms, latentā Hornera sindroma aktivizēšanās, bezmiegs, trauksme, eiforija, ģībonis un gaitas traucējumi.
- Ādas un zemādas audu bojājumi  
Piesarkums, pastiprināta svīšana.
- Acu bojājumi  
Diplopija, redzes traucējumi, paplašinātas zīlītes, okuļģirā krīze.
- Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi  
Urīna aizture, urīna nesaturēšana, priapisms.

#### *Citi traucējumi*

Nespēks, nesamaņa, aizsmakums, nogurums, panīkums, karstuma viļņi, uzbudinājums, elpošanas traucējumi, ļaundabīga melanoma.

### **16. LEVODOPUM + CARBIDOPUM + ENTACAPONUM**

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=Levodopa%2FCarbidopa&ON=&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002441/human\\_med\\_001481.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002441/human_med_001481.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

#### **Iespējamās blakusparādības**

- Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi  
Bieži: anēmija.  
Retāk: trombocitopēnija.
- Vielmaiņas un uztures traucējumi  
Bieži: ķermeņa masas samazināšanās, samazināta ēstgriba
- Psihiskie traucējumi  
Bieži: depresija, halucinācijas, apjukuma stāvoklis, neparasti sapņi, nemiers, bezmiegs.  
Retāk: psihoze, uzbudinājums.
- Nav zināmi: pašnāvnieciska uzvedība.  
Nervu sistēmas traucējumi  
Loti bieži: diskinēzija.

Bieži: Parkinsona slimības simptomu pasliktināšanās (piem., bradikinēzija), trīce, „ON-OFF” fenomēns, distonija, psihiski traucējumi (piem., atmiņas traucējumi, demence), miegainība, reibonis, galvassāpes.

Nav zināmi: ļaundabīgais neuroleptiskais sindroms.

- Acu bojājumi

Bieži: neskaidra redze.

- Sirds funkcijas traucējumi

Bieži: ar sirds išēmisko slimību saistīti notikumi, izņemot miokarda infarktu (piemēram, stenokardija), neritmiska sirdsdarbība.

Retāk: miokarda infarkts.

- Asinsvadu sistēmas traucējumi:

Bieži: ortostatiska hipotensija, hipertensija.

Retāk: kuņģa-zarnu trakta asiņošana.

- Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Bieži: aizdusa.

- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: caureja, slikta dūša.

Bieži: aizcietējums, vemšana, dispepsija, sāpes vēderā un diskomforts, sausa mute.

Retāk: kolīts, disfāģija.

- Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Retāk: patoloģiski aknu funkcionālo testu rādītāji.

Nav zināmi: hepatīts, galvenokārt holestātisks.

- Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: izsitumi, pastiprināta svīšana.

Retāk: krāsas izmaiņas, izņemot urīna krāsas izmaiņas (piem., ādas, nagu, matu, sviedru).

Reti: angioedēma.

Nav zināmi: nātrene.

- Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Ļoti bieži: muskuļu, skeleta-muskuļu un saistaudu sāpes.

Bieži: muskulatūras spazmas, sāpes locītavās.

Nav zināmi: rabdomiolīze.

- Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi  
Ļoti bieži: hromatūrija.  
  
Bieži: urīnceļu infekcija.  
  
Retāk: urīna aizture.
- Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā  
Bieži: sāpes krūšu kurvī, perifēra tūska, krišana, gaitas traucējumi, nespēks, nogurums.  
  
Retāk: savārgums.

### 17. LEVODOPUM + CARBIDOPUM intestinal gel

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=Duodopa&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

#### Iespējamās blakusparādības

- Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi  
Bieži: anēmija.  
  
Retāk: leikopēnija, trombocitopēnija.
- Imūnās sistēmas traucējumi  
Nav zināms: anafilaktiska reakcija.
- Vielmaiņas un uztures traucējumi  
Ļoti bieži: svara samazināšanās.  
  
Bieži: svara pieaugums, paaugstināts aminoskābju līmenis (paaugstināts metilmalonskābes līmenis), paaugstināts homocisteīna līmenis asinīs, apetītes zudums, vitamīna B<sub>6</sub> deficīts, vitamīna B<sub>12</sub> deficīts.
- Psihiskie traucējumi  
Ļoti bieži: trauksme, depresija, bezmiegs.  
  
Bieži: patoloģiski sapņi, uzbudinājuma stāvoklis, apjukums, halucinācijas, impulsīva uzvedības, psihotiski traucējumi, miegainības lēkmes, miega traucējumi.  
  
Retāk: izdarīta pašnāvība, demence, dezorientācija, eiforisks garastāvoklis, bailes pastiprināts libido, nakts murgi, pašnāvības mēģinājums.  
  
Reti: patoloģiska domāšana.
- Nervu sistēmas traucējumi  
Ļoti bieži: diskinēzija, Parkinsona slimība.

Bieži: reibonis, distonija, galvassāpes, hipoestēzija, „ON-OFF” epizodes, parestēzija, polineuropātija, miegainība, sinkope, tremors.

- Acu bojājumi  
Retāk: blefarospazma, redzes dubultošanās, optiska išēmiska neiropātija, neskaidra redze.
- Sirds funkcijas traucējumi  
Bieži: neregulāra sirdsdarbība.  
Retāk: sirdsklauves.
- Asinsvadu sistēmas traucējumi  
Ļoti bieži: ortostatiska hipotensija.  
Bieži: hipertensija, hipotensija.  
Retāk: flebīts.
- Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības  
Bieži: aizdusa, orofaringeālas sāpes, aspirācijas pneimonija.  
Retāk: sāpes krūtīs, disfonija.  
Reti: patoloģiska elpošana.
- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi  
Ļoti bieži: slikta dūša, aizcietējumi.  
Bieži: vēdera uzpūšanās, caureja, sausums mutē, izmainīta garšas sajūta, dispepsija,  
disfāģija, flatulence, vemšana.  
Retāk: pastiprināta siekalošanās.  
Reti: bruksisms, siekalu krāsas izmaiņas, sāpes mēlē, žagošanās.
- Ādas un zemādas audu bojājumi  
Bieži: kontaktdermatīts, hiperhidroze, perifēra tūska, nieze, izsitumi.  
Retāk: alopēcija, eritēma, nātrene.  
Reti: sviedru krāsas izmaiņas, ļaundabīga melanoma.
- Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi  
Bieži: muskuļu spazmas, kakla sāpes.
- Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi  
Bieži: urīna nesaturēšana, urīna aizture.  
Retāk: hromatūrija.

Reti: priapisms.

- Vispārēji traucējumi reakcijas ievadīšanas vietā  
Bieži: nogurums, sāpes, astēnija.

Retāk: vājums.

- Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas  
Ļoti bieži: kritieni.

#### Ar ierīci un ar procedūru saistītās blakusparādības

- Infekcijas un infestācijas  
Ļoti bieži: pēcoperācijas brūces infekcija.

Bieži: iegriezuma vietas celulīts, pēcprocedūras infekcija.

Retāk: pēcoperācijas abscess.

- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi  
Ļoti bieži: abdominālās sāpes.

Bieži: abdominālais diskomforts, sāpes vēdera augšējā daļā, peritonīts, *pneimoperitoneum*.

Retāk: bezuāri, išēmisks kolīts, gastrointestinālā išēmija, gastrointestinālā obstrukcija, zarnu invaginācija, pankreatīts, neliela zarnu asiņošana, neliela čūla zarnu traktā, resnās zarnas perforācija.

Nav zināms: kuņģa perforācija, gastrointestinālā perforācija, neliela zarnu išēmija, neliela zarnu perforācija.

- Ādas un zemādas audu bojājumi  
Ļoti bieži: pārmērīga audu granulācija.

- Vispārēji traucējumi reakcijas ievadīšanas vietā  
Ļoti bieži: ierīces ievietošanas komplikācijas.

Bieži: ierīces nobīde, ierīces aizsprostojums.

- Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas  
Ļoti bieži: iegriezuma vietas eritēma, pēcprocedūras izdalījumi, sāpes procedūras laikā un reakcijas procedūras vietā.

Bieži: gastrointestinālās stomas komplikācijas, iegriezuma vietas sāpes, pēcoperācijas ileuss, pēcprocedūras komplikācijas, pēcprocedūras diskomforts, pēcprocedūras asiņošana.

## 18. MACROGOLUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Macrogolum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

### Iespējamās blakusparādības

Bieži: sāpes vēderā, vēdera pūšanās, caureja, slikta dūša.

Retāk: vemšana, neatliekama defekācijas vajadzība, fekāliju nesaturēšana.

Nav zināms (biežums nav zināms no pieejamiem datiem): zems kālija līmenis asinīs, kas var izraisīt muskuļu vājumu, raustīšanos vai patoloģisku sirds ritmu; zems nātrijs līmenis asinīs, kas var radīt nogurumu un apjukumu, muskuļu raustīšanos, krampjus un komu; dehidratācija, ko izraisījusi smaga caureja, jo īpaši gados vecākiem cilvēkiem; alerģiskas reakcijas simptomi, piemēram, apsārtusi āda, izsitumi, nātrene, sejas vai rīkles tūska, elpošanas grūtības, ģibonis vai kolapss.

## 19. MEMANTINI HYDROCHLORIDUM

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002766/WC500158283.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002766/WC500158283.pdf)

### Iespējamās blakusparādības

Bieži: galvassāpes, miegainība, obstipācijas, palielināti aknu marķieri, reibonis, līdzsvara traucējumi, elpas trūkums, paaugstināts arteriālais asins spiediens, paaugstināta jutība uz medikamentu.

Reti: nogurums, sēnīšu infekcijas, apjukums, halucinācijas, vemšana, abnormāla gaita, sirds mazspēja un venozā tromboze/trombembolija.

Ļoti reti: krampji.

Biežums nav zināms: pankreatīts, hepatīts, psihotiskas reakcijas.

## 20. METHYLPHENIDATI HYDROCHLORIDUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=Methylphenidati+hydrochloridum&ON=&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

### Iespējamās blakusparādības

- Infekcijas un infestācijas  
Bieži: nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija, sinusīts.
- Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi



Ļoti reti: anēmija, leikopēnija, trombocito-pēnija, trombocito-pēniskā purpura.

- Imūnās sistēmas traucējumi  
Retāk: hipersensitīvi-tātes reakcijas, t.i., angioneirotiskā tūska, anafilaktiskas reakcijas, ausu tūska, bullozas pārmaiņas, eksfoliatīvas pārmaiņas, nātrene, nieze un ādas izsitumi.
- Vielmaiņas un uztures traucējumi  
Bieži: anoreksija, samazināta ēstgriba, mērena augšanas un svara pieauguma aizkavēšanās ilgstošas lietošanas gadījumā bērniem.
- Psihiskie traucējumi  
Ļoti bieži: bezmiegs, nervozitāte.

Bieži: emocionālā labilitāte, agresija, uzbudinājums, trauksme, depresija, aizkaitināmība, uzvedības traucējumi, garastāvokļa svārstības, tiki, sākotnējs bezmiegs, nomākts garastāvoklis, pavājināta dzimumtieksme, spriedze, zobu griešana, panikas lēkme.

Retāk: psihotiski traucējumi, dzirdes, redzes un taktīlās halucinācijas, dusmas, domas par pašnāvību, garastāvokļa izmaiņas, nemiers, raudulība, esoša tiku vai Tureta sindroma pasliktināšanās, logoreja, pārmērīga piesardzība, miega traucējumi.

Reti: mānija, dezorientācija, dzimum-tieksmes traucējumi, apjukuma stāvokļi.

Ļoti reti: pašnāvības mēģinājums (tostarp izdarīta pašnāvība), pārejoši depresīvs garastāvoklis, domāšanas novirzes, apātija, patoloģiskas cikliskas darbības, pārmērīga fokusēšanās.

Nezināmi: murgi, domāšanas traucējumi, atkarība. Aprakstīti ļaunprātīgas lietošanas un atkarības gadījumi, biežāk tūlītējas darbības zāļu formām.

- Nervu sistēmas traucējumi  
Ļoti bieži: galvassāpes.

Bieži: reibonis, diskinēzija, psihomotorā hiperaktivitāte, miegainība, parestēzija, tensijas galvassāpes.

Retāk: sedācija, trīce, letarģija.

Ļoti reti: krampji, horeo-atetoīdas kustības, atgriezenisks išēmisks neiroloģisks deficīts, ļaundabīgs neiroleptisks sindroms.

Nav zināms: cerebrovaskulāri traucējumi (tostarp vaskulīts, galvas smadzeņu hemorāģijas, cerebrovaskulāri gadījumi, galvas smadzeņu arterīts, galvas smadzeņu asinsvadu aizsprostojums), Grand mal krampji, migrēna.

- Acu bojājumi  
Bieži: akomodācijas traucējumi.  
Retāk: neskaidra redze, sausas acis.  
Reti: redzes akomodācijas traucējumi, redzes traucējumi, redzes dubultošanās.  
Nav zināms: midriāze.
- Sirds funkcijas traucējumi  
Bieži: aritmija, tahikardija, sirdsklauves.  
Retāk: sāpes krūtīs.  
Reti: stenokardija.  
Loti reti: sirdsdarbības apstāšanās, miokarda infarkts.  
Nav zināms: supraventrikulāra tahikardija, bradikardija, kambaru ekstrasistoles, ekstrasistoles.
- Asinsvadu sistēmas traucējumi  
Bieži: hipertensija.  
Retāk: karstuma viļņi.  
Loti reti: galvas smadzeņu arterīts un/vai aizsprostojums, perifērs vēsums, Reino sindroms.
- Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības  
Bieži: klepus, mutes-dobuma un rīkles sāpes.  
Retāk: aizdusa.
- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi  
Bieži: sāpes vēdera augšdaļā, caureja, slikta dūša, diskomforta sajūta vēderā un vemšana, sausums mutē, dispepsija.  
Retāk: aizcietējums.
- Ādas un zemādas audu bojājumi  
Bieži: alopēcija, nieze, izsitumi, nātrene.  
Retāk: angioneirotiskā tūska, bullozu izsitumu veidošanās, ekfoliatīvas pārmaiņas.  
Reti: hiperhidroze, makulāri izsitumi, eritēma.  
Loti reti: *erythema multiforme*, ekfoliatīvs dermatīts, fiksētā toksidermija (reakcija uz zāļu ievadīšanu, kas vienmēr parādās vienā un tai pašā vietā).

- Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi  
Bieži: locītavu sāpes, muskuļu sasprindzinājums, muskuļu spazmas.

Reti: mialģija, muskuļu raustišanās.

Loti reti: muskuļu krampji.

- Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi  
Retāk: hematūrija, polakiūrija.

- Reproductīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības  
Bieži: erektilā disfunkcija.

Reti: ginekomasija.

Loti reti: priapisms, pastiprināta erekcija, ilgstoša erekcija.

- Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā  
Bieži: drudzis, augšanas aizture ilgstošas lietošanas gadījumā bērniem, nespēks, aizkaitināmība, nervozitāte, astēnija, slāpes.

Retāk: sāpes krūtīs.

Loti reti: pēkšņa sirdsdarbības traucējumu izraisīta nāve.

Nav zināms: diskomforta sajūta krūtīs, ārkārtīgi augsta ķermeņa temperatūra.

- Izmeklējumi  
Bieži: izmainīts asinsspiediens un sirdsdarbības frekvence (parasti paaugstināta), svara samazināšanās.

Retāk: trokšņi sirdī.

Loti reti: samazināts trombocītu skaits, novirzes leikocītu skaitā.

## 21. MODAFINIL

[http://www.ema.europa.eu/docs/lv\\_LV/document\\_library/Referrals\\_document/Modafinil\\_31/WC500096080.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/Referrals_document/Modafinil_31/WC500096080.pdf)

### Iespējamās blakusparādības

- Infekcijas un infestācijas  
Retāk: faringīts, sinusīts.
- Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi  
Retāk: eozinofīlija, leukopēnija.
- Imūnās sistēmas traucējumi  
Retāk: nenozīmīga alerģiska reakcija (piem., siena drudzis).

Nezināmi: angioedēma, nātrene, paaugstinātas jutības reakcijas (izpaužas ar drudzi, izsitumiem, limfadenopātiju un citu orgānu vienlaicīgas iesaistīšanās pazīmēm).

- Vielmaiņas un uztures traucējumi

Bieži: samazināta ēstgriba.

Retāk: hiperholesterolēmija, hiperglikēmija, cukura diabēts, palielināta ēstgriba.

- Psihiskie traucējumi

Bieži: nervozitāte, bezmiegs, trauksme, depresija, nenormāla domāšana, apjukums.

Retāk: miega traucējumi, emocionāla nestabilitāte, pazemināta dzimumtieksme, naidīgums, depersonalizācija, rakstura un izturēšanās traucējumi, nenormāli sapņi, uzbudinājums, agresija, pašnāvības tieksmes.

Reti: halucinācijas, mānija, psihoze.

Nezināmi: maldīgas iedomas.

- Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes.

Bieži: reibonis, miegainība, parestēzijas.

Retāk: diskinēzija, hipertoniya, hiperkinēzija, amnēzija, migrēna, trīce, vertigo, CNS stimulācija, hipoestēzija, koordinācijas traucējumi, kustību traucējumi, runas traucējumi, dīvaina garšas izjūta.

- Acu bojājumi

Bieži: redzes miglošanās.

Retāk: redzes novirzes no normas, sausās acs sindroms.

- Sirds funkcijas traucējumi

Bieži: tahikardija, sirdsklauves.

Retāk: ekstrasistole, aritmija, bradikardija.

- Asinsvadu sistēmas traucējumi

Bieži: vazodilatācija.

Retāk: hipertensija, hipotensija.

- Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: dispneja, pastiprināts klepus, astma, deguna asiņošana, rinīts.

- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: sāpes vēderā, slikta dūša, sausums mutē, caureja, garšas sajūtas traucējumi, aizcietējumi.

Retāk: vēdera uzpūšanās, atvilnis, vemšana, disfāģija, glosīts, mutes čūlas.

- Ādas un zemādas audu bojājumi  
Retāk: svišana, izsitumi, pinnes, nieze.

Nezināmi: nopietnas ādas reakcijas, ieskaitot *erythema multiforme*, Stīvena-Džonsona sindromu, toksisko epidermālo nekrolīzi un zāļu izraisītus izsitumus ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS).

- Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi  
Retāk: muguras sāpes, kakla sāpes, mialģija, miastēnija, krampji kājās, artralģija, pēkšņa muskuļu kontrakcija.
- Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi  
Retāk: normai neatbilstošs urīns, bieža urinācija.

- Reproductīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības  
Retāk: menstruālā cikla traucējumi.

- Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā  
Bieži: astēnija, sāpes krūtīs.

Retāk: perifērā tūska, slāpes.

- Izmeklējumi  
Bieži: nenormāli aknu darbības testu rādītāji, novērota ar devu saistīta sārmainās fosfatāzes un gammaglutamil-transferāzes rādītāju paaugstināšanās.

Retāk: normai neatbilstoša EKG, svara palielināšanās, svara pazemināšanās.

## 22. PIRIBEDILUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Piribedilum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

### Iespējamās blakusparādības

- Psihiskie traucējumi  
Bieži: apjukums, nemiers, halucinācijas (redzes, dzirdes, jauktas), kas izzūd pēc terapijas pārtraukšanas.

Biežums nav zināms: agresija, psihotiski traucējumi (mānija, delīrijs).

- Nervu sistēmas traucējumi  
Bieži: reibonis, kas izzūd pēc terapijas pārtraukšanas.

Piribedila lietošana saistīta ar miegainības rašanos, un ļoti retos gadījumos tā lietošana saistīta ar pārmērīgu miegainību dienas laikā vai pēkšņu miega lēkmju rašanos.

Biežums nav zināms: diskinēzija.

- Asinsvadu sistēmas traucējumi  
Retāk: hipotensija, ortostatiska hipotensija ar sinkopi vai savārgumu vai nestabils asinsspiediens.
- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi  
Bieži: nelieli kuņģa-zarnu trakta traucējumi (slikta dūša, vemšana, meteorisms), kas var izzust, īpaši, ja tiek pielāgota individuāla deva (kuņģa-zarnu trakta simptomus var lielā mērā samazināt ar pakāpenisku devas palielināšanu (par 50 mg ik pēc 2 dienām)).
- Impulsu kontroles traucējumi  
Pacientiem, kas lieto dopamīna agonistus, tai skaitā, piribedilu var attīstīties patoloģiska tieksme uz azartspēlēm, pastiprināta dzimumtieksme, hiperseksualitāte, kompulsīva naudas tērēšana vai iepirkšanās, pārēšanās un kompulsīva ēšana.
- Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā  
Biežums nav zināms: saistībā ar dopamīna agonistu lietošanu novērota perifēra tūska.

### 23. PRAMIPEXOLUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=Pramipexol+&ON=&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

#### Iespējamās blakusparādības

- Infekcijas un infestācijas  
Retāk: pneimonija.
- Endokrīnās sistēmas traucējumi  
Retāk: neadekvāta antidiurētiskā hormona sekrēcija.
- Psihiskie traucējumi  
Bieži: neparasti sapņi, uzvedības izmaiņas —impulsu kontroles traucējumi un nepārvaramas tieksmes; apjukums, halucinācijas, bezmiegs.  
Retāk: ēšanas mānija, kompulsīva iepirkšanās, maldi, hiperfāģija, hiperseksualitāte, dzimumtieksmes traucējumi, paranoja, patoloģiska tieksme uz azartspēlēm, nemiers.
- Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: reibonis, diskinēzija, miegainība.

Bieži: galvassāpes.

Retāk: amnēzija, hiperkinēzija, pēkšņa iemigšana, ģībonis.

- Acu bojājumi  
Bieži: redzes traucējumi, ieskaitot redzes dubultošanos, neskaidru redzi un redzes  
asuma samazināšanos.
- Sirds funkcijas traucējumi  
Retāk: sirds mazspēja.
- Asinsvadu sistēmas traucējumi  
Bieži: hipotensija.
- Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības  
Retāk: aizdusa, žagas.
- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi  
Ļoti bieži: slikta dūša.  
Bieži: aizcietējums, vemšana.
- Ādas un zemādas audu bojājumi  
Retāk: paaugstinātas jutības reakcijas, nieze, izsitumi.
- Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā  
Bieži: nogurums, perifēra tūska.
- Izmeklējumi  
Bieži: ķermeņa masas samazināšanās, tajā skaitā samazināta apetīte.  
Retāk: ķermeņa masas palielināšanās.

## 24. PYRIDOSTIGMINI BROMIDUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Pyridostigmini+bromidum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

### Iespējamās blakusparādības

Reti: izsitumi uz ādas.

Nav zināms: bradikardija, hipotensija, akomodācijas traucējumi, pastiprināta bronhu sekrēcija, slikta dūša, vemšana, caureja, spazmveida sāpes vēderā pastiprinātas zarnu peristaltikas dēļ, pastiprināta urinācija, muskuļu vājums, trīce, muskuļu krampji, svīšana, siekalu izdalīšanās un asarošana.

## 25. QUETIAPINUM

<http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&RN=07-0268&NAC=on&ESC=on&SAT=on&DEC=on&PIM=on&open>

### Iespējamās blakusparādības

Loti bieži: reibonis (var izraisīt kritienu), galvassāpes, sausa mute, miegainība, lietošanas pārtraukšanas simptomi kā grūtības aizmigt (bezmiegs), slikta dūša (nelabums), galvassāpes, caureja, nelabums (vemšana), reibonis un aizkaitināmība. Ieteicama pakāpeniska zāļu lietošanas pārtraukšana vismaz 1 līdz 2 nedēļu laikā, ķermeņa masas pieaugums, neparastas muskuļu kustības. Pie tām pieder apgrūtināta muskuļu kustību sākšana, trīce, nemiera sajūta vai muskuļu stīvums bez sāpēm, noteiktu taukvielu daudzuma izmaiņas (triglicerīdi un kopējais holesterīns).

Bieži: ātra sirdsdarbība, sajūta, ka sirds dauzās, ātri sit vai ir pārsitieni, aizcietējums, kuņģa darbības traucējumi (gremošanas traucējumi), vājuma sajūta, roku vai kāju pietūkums, zems asinsspiediens pieceļoties. Tas var radīt reiboni vai ģīboni (var izraisīt kritienu), paaugstināts cukura līmenis asinīs, neskaidra redze, patoloģiski sapņi un nakts murgi, pastiprināta apetīte, aizkaitināmība, runas un valodas traucējumi, pašnāvības domas un depresijas pastiprināšanās, elpas trūkums, vemšana (galvenokārt gados vecākiem cilvēkiem), drudzis, vairogdziedzera hormona daudzuma asinīs izmaiņas, pazemināts noteikta veida asins šūnu daudzums, paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs, palielināts hormona prolaktīna daudzums asinīs. Hormona prolaktīna palielinājums retos gadījumos var izraisīt: gan vīriešiem, gan sievietēm krūšu pietūkumu un negaidītu piena veidošanos krūtīs, sievietēm menstruāciju cikla iztrūkumu vai neregulāras menstruācijas.

Retāk: lēkmes vai krampji, alerģiskas reakcijas, kas var izpausties kā piepacelti izsitumi, ādas pietūkums un pietūkums ap muti, nepatīkamas sajūtas kājās (nemierīgo kāju sindroms), grūtības norīt, patvaļīgas kustības, galvenokārt sejas vai mēles, seksuālā disfunkcija, cukura diabēts, izmaiņas sirds elektriskajā aktivitātē, kas novērojamas EKG pierakstā (QT intervāla pagarināšanās), lēnāks nekā parasti sirdsdarbības ātrums, kas var rasties, uzsākot ārstēšanu, un kas var būt saistīts ar zemu asinsspiedienu un ģīboni, apgrūtināta urīna izvadīšana, ģībonis (var izraisīt kritienu), aizlikts deguns, pazemināts sarkano asins šūnu skaits, pazemināts nātrijs līmenis asinīs, esoša diabēta stāvokļa pasliktināšanās.

Reti: drudzis, svīšanas, muskuļu stīvuma, izteiktas miegainības vai ģīboņa kombinācija („ļaudabīgs neuroleptisks sindroms”), dzelte, hepatīts, ilgstoša un sāpīga erekcija (priapisms), galaktoreja, menstruāciju traucējumi, asins recekļi vēnās, jo īpaši kāju vēnās, kuri pa asinsvadiem var nonākt līdz plaušām, izraisot sāpes krūtīs un apgrūtinātu elpošanu, staigāšana, runāšana, ēšana vai



citas aktivitātes miega laikā, hipotermija, pankreatīts, metabols sindroms, drudzis, gripai līdzīgu simptomu, sāpju kaklā kombinācija vai jebkura cita infekcija ar ļoti zemu balto asins šūnu skaitu, stāvoklis, ko sauc par agranulocitozi, zarnu nosprostošanās, paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs.

Ļoti reti: smagi izsitumi, čulgas vai sarkani plankumi uz ādas, anafilakse, ātri parādās ādas uztūkums, kas parasti skar acis, lūpas vai kaklu (angioedēma), izteiktu čulgu uz ādas, mutē, acīs vai dzimumorgānos veidošanās (Stīvensa-Džonsona sindroms),

neatbilstoša hormona, kas kontrolē urīna daudzumu, sekrēcija, rabdomiolīze.

Biežums nav zināms: izsitumi uz ādas ar neregulāriem sarkaniem plankumiem (*erythema multiforme*), nopietna, pēkšņa alerģiskā reakcija artēdiem simptomiem kā drudzis un čūlas uz ādas, un ādas lobīšanās (toksiska epidermas nekrolīze), zāļu atcelšanas simptomi jaundzimušajiem bērniem, kuru mātes lietojušas *Quetiapinum* grūtniecības laikā.

## 26. RASAGILINUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=Rasagiline&ON=Rasagiline&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003957/human\\_med\\_001836.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003957/human_med_001836.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

### Iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži: diskinēzijas, galvassāpes.

Bieži: sāpes vēderā, kritieni, alerģija, drudzis, gripa, slikta vispārējā pašsajūta (savārgums), sāpes kakla rajonā, stenokardija, zems asinsspiediens, samazināta ēstgriba, aizcietējums, sausa mute, slikta dūša, vemšana, vēdera uzpūšanās, leikopēnija, artralģija, skeleta-muskuļu sāpes, artrīts, karpālā kanāla sindroms, samazināta ķermeņa masa, patoloģiski sapņi, līdzsvara traucējumi, depresija, reibonis, distonijas, rinīts, dermatīts, izsitumi, konjunktivīts, neatliekama vajadzība urinēt.

## 27. RIVASTIGMINUM

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001181/WC500045156.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001181/WC500045156.pdf)

### Iespējamās blakusparādība

Ļoti bieži: reibonis, apetītes zudums, slikta dūša, vemšana, diareja.

Bieži: trauksme, svīšana, galvassāpes, svara zudums, vēdersāpes, vājums, apātija, drebuļi, apjukums, murgi.

Reti: depresija, miega traucējumi, ģīboņi, krišanas epizodes, aknu darbības traucējumi.

Retāk: krūškurvja sāpes, izsitumi, nieze, krampji, kuņģa-zarnu trakta čūlas.

Loti reti: paaugstināts arteriālais asins spiediens, urīnceļu infekcijas, halucinācijas, tahikardija vai bradikardija, asiņošana no kuņģa-zarnu trakta, pankreatīts, parkinsonisms.

Biežums nav zināms: dehidratācija, aknu darbības traucējumi, agresivitāte, nemiers, aritmijas.

## 28. ROPINIROLUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Ropinirolum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK>

### Iespējamās blakusparādības

- Psihiskie traucējumi

Bieži: halucinācijas, apjukums.

Retāk: psihotiskas reakcijas (izņemot halucinācijas), tai skaitā delīrijs, murgi, paranoja, agresivitāte.

Nav zināmi: dopamīna disregulācijas sindroms.

- Nervu sistēmas traucējumi

Loti bieži: miegainība, siskinēzijas, sinkope.

Bieži: reibonis, pēkšņa iemigšana, pārmērīga miegainība dienas laikā.

- Asinsvadu sistēmas traucējumi

Bieži: ortostatiska hipotensija, hipotensija.

- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Loti bieži: slikta dūša.

Bieži: aizcietējums, vemšana, dedzināšana, sāpes vēderā.

- Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Nav zināmi: aknu reakcijas, galvenokārt aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās.

- Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: perifēra tūska.

- Imūnās sistēmas traucējumi  
Nav zināmi: hipersensitivitātes reakcijas (ieskaitot nātreni, angioneirotisko tūsku, izsitumus, niezi).
- Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā  
Bieži: kāju tūska.

### 29. ROTIGOTINUM

[http://www.ema.europa.eu/docs/lv\\_LV/document\\_library/EPAR -  
\\_Summary for the public/human/000626/WC500026392.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000626/WC500026392.pdf)

#### Iespējamās blakusparādības

Visbiežāk: miegainība, reibonis, galvassāpes, slikta dūša, vemšana un ādas kairinājums aplikācijas vietā, piemēram, ādas apsārtums, nieze un kairinājums.

### 30. SELEGILINI HYDROCHLORIDUM

[https://www.zva.gov.lv/zalu-  
registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=selegilin&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&S  
AT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=](https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=selegilin&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=)

#### Iespējamās blakusparādības

- Infekcijas un infestācijas  
Retāk: faringīts.
- Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi  
Retāk: leukocitopēnija, trombocitopēnija.
- Vielmaiņas un uztures traucējumi  
Retāk: ēstgribas zudums.
- Psihiskie traucējumi  
Bieži: miega traucējumi, apjukums, halucinācijas, depresija.  
Retāk: murgaini sapņi, uzbudinājums, trauksme, psihozes, garastāvokļa maiņa  
Nav zināmi: hiperseksualitāte, impulsu kontroles traucējumi un kompulsīvas darbības.
- Nervu sistēmas traucējumi  
Bieži: sausa mute, patoloģiskas kustības (tādas kā diskīnēzija, akinēzija, bradikinēzija), reibonis, galvassāpes, līdzsvara traucējumi, trīce.  
Retāk: viegli pārejoši miega traucējumi.  
Reti: uzbudinājums.

- Acu bojājumi  
Retāk: neskaidra redze.
- Ausu un labirinta bojājumi  
Bieži: reibonis.
- Sirds funkcijas traucējumi  
Bieži: bradikardija.  
Retāk: aritmijas, sirdsklauves, stenokardija, supraventrikulāra tahikardija.
- Asinsvadu sistēmas traucējumi  
Bieži: hipotensija, hipertensija.  
Retāk: ortostatiska hipotensija.  
Reti: posturāla hipotensija.
- Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības  
Bieži: aizlikts deguns, iekaisis kakls.  
Retāk: aizdusa.
- Kuņģa un zarnu trakta traucējumi  
Loti bieži: stomatīts.  
Bieži: slikta dūša, aizcietējums, caureja, čūlas mutes dobumā.  
Retāk: sausa mute.
- Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi  
Retāk: pārejoša seruma alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās.
- Ādas un zemādas audu bojājumi  
Bieži: pastiprināta svīšana.  
Retāk: matu izkrišana, ādas izsitumi.  
Reti: ādas reakcijas.
- Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi  
Bieži: locītavu sāpes, muguras sāpes, muskuļu krampji.  
Retāk: miopātija.
- Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi  
Nav zināmi: urīna aizture.
- Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā  
Bieži: nogurums.
- Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas

Bieži: kritieni.

- Izmeklējumi  
Bieži: nedaudz paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

### 31. SERTRALINUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&RN=97-0311&NAC=on&ESC=on&SAT=on&DEC=on&PIM=on&open>

#### Iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži: bezmiegs, reibonis, miegainība, galvassāpes, caureja, slikta dūša, sausuma sajūta mutē, nespēja ejakulēt, nogurums.

Bieži: kakla iekaisums, samazināta apetīte, palielināta apetīte, depresija, dīvaina sajūta, nakts murgi, trauksme, uzbudinājums, nervozitāte, samazināta seksuālā tieksme, zobu griešana, nejutīgums un tirpšana, trīce, saspringuši muskuļi, garšas sajūtu izmaiņas, uzmanības trūkums, redzes traucējumi, džinkstoņa ausīs, sirdsklauves, karstuma viļņi, žāvas, sāpes vēderā, vemšana, aizcietējums, gremošanas traucējumi, gāzu krāšanās, izsitumi, pastiprināta svīšana, muskuļu sāpes, seksuāla disfunkcija, erektilā disfunkcija, sāpes krūtīs.

Retāk: saaukstēšanās, iesnas, halucinācijas, pacilātības sajūta, vienaldzība, domāšanas traucējumi, krampji, nekontrolēta muskuļu saraušanās, koordinācijas traucējumi, nepieciešamība nemitīgi kustēties, atmiņas zudums, pavājināta jušana, runas traucējumi, reibonis pieceļoties stāvus, migrēna, auss sāpes, paātrināta sirdsdarbība, paaugstināts asins spiediens, pietvīkums, elpošanas grūtības, iespējama sēkšana, elpas trūkums, deguna asiņošana, barības vada problēmas, grūtības norīt, hemoroīdi, pastiprināta siekalu izdalīšanās, mēles bojājumi, atraugas, acu pietūkums, sarkani plankumi uz ādas, matu izkrišana, auksti sviedri, sausa āda, nātrene, osteoartrīts, muskuļu vājums, muguras sāpes, muskuļu raustīšanās, urinācija naktī, nespēja urinēt, palielināts urīna daudzums, biežāka urinācija, urinācijas traucējumi, asiņošana no maksts, sieviešu seksuālā disfunkcija, savārgums, drebuļi, drudzis, vājums, slāpes, ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās.

Biežums nav zināms: leukopenija, trombocitopēnija, hipotireoze, endokrīnas problēmas, hiponatriēmija, murgaini sapņi, muskuļu kustību problēmas (piemēram, vajadzība nemitīgi kustēties, saspringuši muskuļi, apgrūtināta staigāšana un patoloģiska stāja), ģīboņi, pēkšņas smagas galvassāpes, redzes traucējumi, anizokorija, deguna asiņošana, kuņģa asiņošana vai hematūrija, elpas trūkums vai sauss klepus, pankreatīts, nopietni aknu darbības traucējumi, dzelte, ādas tūska, ādas reakcija pret sauli, nieze, locītavu sāpes, krampji muskuļos, ginekomastija, menstruāli traucējumi, kāju tūska, asins recēšanas traucējumi un smaga alerģiska reakcija, osteoporoze.

### 32. SILDENAFILUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=Sildenafil&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

#### Iespējamās blakusparādības

- Infekcijas un infestācijas  
Retāk: rinīts.

- Imūnās sistēmas traucējumi  
Retāk: paaugstināta jutība.

- Nervu sistēmas traucējumi  
Ļoti bieži: galvassāpes.

Bieži: reibonis.

Retāk: miegainība, hipoestēzija.

Reti: cerebrovaskulārs gadījums, pārejošas išēmijas lēkmes, krampji, recidivējoši krampji, ģībonis.

- Acu bojājumi  
Bieži: izmainīta krāsu uztvere, redzes traucējumi, neskaidra redze.

Retāk: asarošanas pataloģijas, acu sāpes, fotofobija, fotopsija, acu hiperēmija, redzes spilgtuma pastiprināšanās, konjunktivīts.

Reti: nearerītiskā priekšējā išēmiskā redzes nerva neiropātija, tīklenes asinsvadu oklūzija, asinsizplūdums tīklenē, aterosklerotiska retinopātija, tīklenes patoloģijas, glaukoma, redzes lauka defekts, diplopija, redzes asuma samazināšanās, miopija, astenopija, stiklveida ķermeņa

apduļķojumi, varavīksnenes patoloģija, midriāze, gaismas oreols, acu tūska, acu pietūkums, acu bojājumi, konjunktīvas hiperēmija, acu kairinājums, patoloģiskas sajūtas acī, plakstiņu tūska, sklēras krāsas pārmaiņas.

- Ausu un labirinta bojājumi  
Retāk: vertigo, troksnis ausīs.

Reti: kurlums.

- Sirds funkcijas traucējumi  
Retāk: tahikardija, sirdsklauves.

Reti: pēkšņa kardiāla nāve, miokarda infarkts, ventrikulāras aritmija, priekškambaru mirdzēšana, nestabila stenokardija.

- Asinsvadu sistēmas traucējumi  
Bieži: pietvīkums, karstuma viļņi.

Retāk: hipertensija, hipotensija.

- Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības  
Bieži: aizlikts deguns.  
Retāk: asiņošana no deguna, deguna gļotādas pietvīkums.  
Reti: spiediena sajūta rīklē, deguna tūska, deguna sausums.
- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi  
Bieži: slikta dūša, dispepsija.  
Retāk: GERS, vemšana, sāpes vēdera augšdaļā, mutes sausums.  
Reti: mutes dobuma hipoestēzija.
- Ādas un zemādas audu bojājumi  
Retāk: Izsitumi.  
Reti: Stīvena-Džonsona sindroms, toksiska epiderma nekrolīze.
- Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi  
Retāk: mialģija, sāpes ekstremitātēs.
- Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi  
Retāk: hematūrija.
- Reproductīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības  
Reti: dzimumlocekļa asiņošana, priapisms, hematospermija, pastiprināta erekcija.
- Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā  
Retāk: sāpes krūškurvī, savārgums, karstuma sajūta.
- Izmeklējumi  
Retāk: pastiprināta sirdsdarbība.

### 33. TOLCAPONUM

<http://www.ema.europa.eu/docs/lv LV/document library/EPAR - Summary for the public/human/000132/WC500034729.pdf>

#### Iespējamās blakusparādības

Loti bieži: slikta dūša, apetītes zudums, caureja, diskinēzijas, distonijas, galvassāpes, reibonis, miega traucējumi, apjukums, halucinācijas, ortostatiskas sūdzības (reibonis stāvot). *Tolcaponum* var izraisīt aknu bojājumus, kas retos gadījumos var būt nāvējoši.

### 34. TOXINUM BOTULINICUM A

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Toxinum+botulinicum+A&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

#### Iespējamās blakusparādības

- Injekcijas plaukstu locītavās un plaukstās pacientiem, kam bijis insults  
Bieži: pastiprināts muskuļu tonuss, ekhimoze vai purpura, sāpes plaukstā un pirkstos, muskuļu vājums, sāpes injekcijas vietā, drudzis, gripai līdzīgs sindroms, asiņošana vai zilums injekcijas vietā.

Retāk: depresija, bezmiegs, pavājināts ādas jutīgums, galvassāpes, nejutīgums, kustību koordinācijas trūkums, atmiņas zudums, reibonis, strauja asinsspiediena krišanās pieceloties, kas izraisa apreibumu, reiboni vai ģīboni, slikta dūša, nejutīgums ap muti, nieze, izsitumi, sāpes locītavās vai iekaisums, vispārējs vājums, sāpes, pastiprināts jutīgums injekcijas vietā, slikta vispārējā pašsajūta, ekstremitāšu, piemēram, plaukstu un pēdu, pietūkums.

- *Injekcijas potītēs pacientiem, kam bijis insults*  
Bieži: izsitumi, sāpes locītavās vai iekaisums, stīvi vai sāpīgi muskuļi, ekstremitāšu, piemēram, plaukstu un pēdu, pietūkums.
- *Injekcijas kakla un plecos*  
Loti bieži: rīšanas grūtības, muskuļu vājums, sāpes.

Bieži: pietūkums un kairinājums degunā (rinīts), aizlikts vai tekošs deguns, klepus, iekaisis kakls, kutinoša vai kairinoša sajūta rīklē, reibonis, pastiprināts muskuļu tonuss (krampji), pavājināts ādas jutīgums, miegainība, galvassāpes, sausums mutē, slikta dūša, stīvi vai smeldzoši muskuļi, vājuma sajūta, gripai līdzīgs sindroms, slikta vispārējā pašsajūta.

Retāk: redzes dubultošanās, drudzis, plakstiņa noslīdējums, elpas trūkums, balss izmaiņas.

### 35. TRIHEXYPHENIDYLI HYDROCHLORIDUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=Cyclodol&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

#### Iespējamās blakusparādības

- Imūnās sistēmas traucējumi  
Retāk: paaugstinātas jutības reakcijas.
- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi  
Retāk: sāpes vēderā.



- Nervu sistēmas traucējumi

*Autonomā nervu sistēma*

Bieži: akomodācijas traucējumi, sausums mutē, slikta dūša.

Retāk: urīna aizture, aizcietējums, tahikardija.

Reti: midriāze, samazināta sviedru izdalīšanās, slēgta priekšējās kameras kakta glaukoma, kas rodas paaugstināta acs iekšējā spiediena dēļ, tāpēc acs iekšējais spiediens periodiski jākontrolē.

Ļoti reti: bradikardija, fotofobija.

*Centrālā nervu sistēma*

Bieži: nogurums, miegainība, reibonis, nervozitāte.

Retāk: bezmiegs, atmiņas pasliktināšanās.

### **36. VENLAFAXINUM**

[https://www.zva.gov.lv/zalu-](https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Venlafaxinum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=)

[registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Venlafaxinum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=](https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Venlafaxinum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=)

#### **Iespējamās blakusparādības**

Ļoti bieži: reibonis, galvassāpes, slikta dūša, sausums mutē, svīšana (tajā skaitā svīšana nakts laikā).

Bieži: ēstgribas pasliktināšanās, apjukums, sajūta, ka esat nošķirts (vai atdalījies) no sevis, orgasma trūkums, samazināta dzimumtieksme, nervozitāte, bezmiegs, neparasti sapņi, miegainība, trīce, durstoša un dedzinoša sajūta, palielināts muskuļu tonuss, redzes traucējumi, tajā skaitā neskaidra redze, paplašinātas zīlītes, acu nespēja mainīt fokusu automātiski no tāliem uz tuviem objektiem, zvanīšana ausīs (tinnīts), sirdsklauves, paaugstināts asinsspiediens, piesārtums, žāvas, vemšana, aizcietējumi, caureja, biežāka urinēšana, urinācijas grūtības, menstruālā cikla traucējumi, piemēram, pastiprināta asiņošana vai palielināta asiņošanas neregularitāte, ejakulācijas/orgasma patoloģijas (vīriešiem), erektilā disfunkcija (impotence), vājums (astēnija), nogurums, drebuļi, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs.

Retāk: halucinācijas; sajūta, ka esat atšķirts (vai atdalījies) no realitātes, uzbudinājums, orgasma anomālijas (sievietēm), jūtu vai emociju trūkums, izteikta uzbudinājuma sajūta, zobu griešana, nemiera sajūta vai nespēja nosēdēt vai nostāvēt mierīgi, ģibonis, patvaļīgas muskuļu kustības, koordinācijas un līdzsvara traucējumi, izmainītas garšas sajūtas; paātrināta sirdsdarbība, noreibuma sajūta (it īpaši, ja pārāk strauji pieceļas); asins piejaukums atvērtajā masā, melni, darvaini izkārnījumi (fēces) vai asins piejaukums izkārnījumos, kas var liecināt par iekšēju asiņošanu; iespējams

ģeneralizēts ādas pietūkums, it īpaši sejas, mutes, mēles un rīkles rajonā, vai roku un pēdu pietūkums un/vai niezoši izsitumi uz ādas (nātrene), jutīgums pret saules gaismu, zemādas asiņošana, izsitumi, patoloģiska matu izkrišana; nespēja urinēt; ķermeņa masas palielināšanās, ķermeņa masas samazināšanās.

Reti: krampji vai lēkmes; nespēja kontrolēt urināciju; pārmērīga aktivitāte, strauji mainīgas domas, samazināta nepieciešamība pēc miega (mānija).

Nav zināmi: samazināts trombocītu skaits asinīs, kas var palielināt zemādas asiņošanas vai asiņošanas risku, izmaiņas asins sastāvā, kas var palielināt infekciju attīstības risku; sejas vai mēles pietūkums, elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, bieži kopā ar izsitumiem uz ādas (tā var būt nopietna alerģiska reakcija); pārmērīgs ūdens patēriņš (saukts par NADHS); samazināts nātrija līmenis asinīs; domas par pašnāvību vai pašnāvnieciska uzvedība. Ir ziņots par pašnāvības domām vai pašnāvniecisku uzvedību venlafaksīna terapijas laikā vai īsi pēc terapijas pārtraukšanas; dezorientācija un apjukums, ko bieži pavada halucinācijas (delīrijs), agresija; paaugstināta ķermeņa temperatūra un muskuļu stīvums, apjukums vai uzbudinājums un svīšana vai saraustītas muskuļu kustības, ko nespējat kontrolēt – tie varētu būt nopietna stāvokļa – ļaundabīgā neiroleptiskā sindroma, simptomi, eiforija, miegainība, asas, ātrās acu kustības, neveiklums, nemiers, sajūta, it kā būtu alkohola reibumā, svīšana vai muskuļu stīvums – tie ir serotonīna sindroma simptomi, muskuļu stīvums, spazmas un patvaļīgas kustības; stipras acu sāpes un pavājināta vai neskaidra redze; vertigo; pazemināts asinsspiediens, patoloģiska, ātra vai neregulāra sirdsdarbība, kas var izraisīt ģīboni, negaidīta asiņošana, piemēram, smaganu asiņošana, asins piejaukums urīnā vai atvemtajā masā, negaidīta zemādas asinsizplūduma parādīšanās vai asinsvadu plīsumi (vēnu plīsumi); klepus, sēkšana, elpas trūkums un paaugstināta ķermeņa temperatūra, kas ir plaušu iekaisuma simptomi palielināta balto asins šūnu skaita dēļ (plaušu eozinofilija); stipras sāpes vēderā vai mugurā (tas var liecināt par nopietniem zarnu, aknu vai aizkuņģa dziedzera darbības traucējumiem); nieze, dzeltenīga ādas vai acu baltumu nokrāsa, tumšas krāsas urīns vai gripai līdzīgi simptomi – tie ir aknu iekaisuma (hepatīta) simptomi, nelielas aknu enzīmu līmeņa izmaiņas asinīs; izsitumi uz ādas, kas var pārveidoties par nopietnām čūlgām un ādas lobīšanos, nieze, viegli izteikti izsitumi; neizskaidrojamas muskuļu sāpes, muskuļu jutīgums vai vājums (rabdomiolīze); patoloģiska piena izdalīšanās no krūts dziedzeriem.

### **37. ZOPICLONUM**

[https://www.zva.gov.lv/zalu-](https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Zopiclonum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=)

[registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Zopiclonum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=](https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Zopiclonum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=)

## Iespējamās blakusparādības

- Imūnās sistēmas traucējumi  
Loti reti: angioedēma, anafilaktiskas reakcijas.
- Psihiskie traucējumi  
Retāk: nakts murgi, ažitācija.  
  
Reti: apjukums, dzimumtieksmes traucējumi, aizkaitināmība, agresivitāte, halucinācijas.  
  
Nav zināms: nemiers, maldi, dusmas, patoloģiska uzvedība (iespējami saistīta ar amnēziju) un somnambulisms, atkarība, atcelšanas sindroms.
- Nervu sistēmas traucējumi  
Bieži: disgeizija (rūgta garša), miegainība (reziduālā).  
  
Retāk: reibonis, galvassāpes.  
  
Reti: anterogrāda amnēzija.  
  
Nav zināms: ataksija, parestēzija, kognitīvi traucējumi, tādi kā atmiņas traucējumi, uzmanības traucējumi, runas traucējumi.
- Acu bojājumi  
Nav zināms: diplopija.
- Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības  
Reti: dispnoja.  
  
Nav zināms: elpošanas nomākums.
- Kuņģa zarnu trakta traucējumi  
Bieži: sausa mute.  
  
Retāk: slikta dūša.  
  
Nav zināms: dispepsija.
- Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi  
Loti reti: nedaudz vai vidēji paaugstināts transamināžu un/vai sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs.
- Ādas un zemādas audu bojājumi  
Reti: izsitumi, nieze.
- Skeleta muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi  
Nav zināms: muskuļu vājums.
- Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā  
Retāk: nogurums.

- Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas  
Reti: kritieni (galvenokārt gados vecākiem pacientiem).

## **Vadlīnijās ietverti Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts**

### **1. Vispārējās medicīniskās manipulācijas**

#### **Latvijā apstiprinātās vispārējo manipulāciju tehnoloģijas**

1. Asins ņemšana no pirksta (pēdas).
2. Asins ņemšana ar vēnas punkcijas palīdzību.
4. Injekcija ādā, zemādā, zem gļotādas, muskulī.
8. Medikamentu infūzija ādā, gļotādā.
5. Injekcija vēnā.
10. Medikamentu infūzija vēnā:
  - 10.1. infūzijas uzlikšana ar intravenozo kanīli.
11. Punkcijas:
  - 11.26. lumbālpunkcija.
12. Vēnas kateterizācija.

### **2. Internās medicīnas un funkcionālās diagnostikas medicīniskie pakalpojumi**

#### **Kardioloģija**

##### **Latvijā apstiprinātās kardioloģijas tehnoloģijas**

1. Pulsa frekvences un arteriālā spiediena noteikšana.
4. Elektrokardiogrammas ar 12 novadījumiem pieraksts.

#### **Miega traucējumu diagnostikā izmantojamās MT**

Terapeitiskā endoskopija

Polisomnogrāfija (Pielikums) MT 16-101

#### **Latvijā apstiprinātās terapeitiskās endoskopijas tehnoloģijas**

XII. Perkutāna endoskopiska gastrostomija (PEG – percutaneous endoscopic gastrostomy)

### **3. Laboratoriskās izmeklēšanas medicīniskie pakalpojumi**

#### **Latvijā apstiprinātās laboratoriskās izmeklēšanas medicīniskās tehnoloģijas**

##### **1.1 Imūnķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas.**

La/ IK 033

La/ IK 057

La/ IK 078

La/ IK 079  
La/ IK 080  
La/ IK 086  
La/ IK 193  
La/ IK 096  
La/ IK 134  
La/ IK 137  
La/ IK 142  
La/ IK 201  
La/ IK 218  
La/ IK 270  
La/ IK 409  
La/ IK 427  
La/ IK 448  
La/ IK 454  
La/ IK 463  
La/ IK 476  
La/ IK 477  
La/ IK 583  
La/ IK 650  
La/ IK 651

### **1.3 Imunkīmiskās morfológiskās laboratoriskās tehnológijas**

La/ Imo 003  
La/ Imo 008  
La/ Imo 009

### **1.4. Ķīmiskās laboratoriskās tehnológijas.**

La/ Kim 042  
La/ Kim 053  
La/ Kim 055  
La/ Kim 080  
La/ Kim 086  
La/ Kim 103  
La/ Kim 113  
La/ Kim 124  
La/ Kim 130  
La/ Kim 164  
La/ Kim 170  
La/ Kim 214  
La/ Kim 227  
La/ Kim 245  
La/ Kim 246

### **1.5. Fizikāli ķīmiskās laboratoriskās tehnológijas.**

La/ FiK 025  
La/ FiK 037

La/ FiK 043

La/ FiK 053

La/ FiK 054

La/ FiK 090

#### **1.7. Morfológiskās laboratoriskās tehnoloģijas.**

La/ MOR 012

La/ MOR 061

### **4. Diagnostiskās un terapeitiskās radioloģijas medicīniskie pakalpojumi**

#### **Radioloģija**

83. Galvas datortomogrāfija bez kontrastēšanas.

84. Galvas datortomogrāfija ar jonētu kontrastvielu.

85. Galvas datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu.

86. Galvas datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu ar "bolus" injekciju.

112. Magnētiskās rezonanses izmeklēšana bez i/v kontrastēšanas.

113. Magnētiskās rezonanses angiogrāfija.

114. Magnētiskās rezonanses funkcionālie izmeklējumi ar papildus sekvencēm.

115. Magnētiskās rezonanses izmeklēšana ar i/v kontrastēšanu.

#### **Radionuklīdā diagnostika un terapija**

5. Sirds muskuļa statiskā scintigrāfija ar miokardiotropiem RFP miera stāvoklī.

44. Pozitronu emisijas tomogrāfija/datortomogrāfija (PET/DT) MT 09-005.

### **22. Neuroloģijas medicīniskie pakalpojumi Latvijā apstiprinātās neuroloģijas tehnoloģijas**

2. Ožas un garšas sajūtu pārbaude.

5. Muskuļu spēka izvērtējums un pārbaude ar speciāliem un instrumentāliem testiem pa muskuļu grupām.

6. Kustību koordinācijas un līdzsvara pārbaude ar testiem.

8. Stereognozes un citu sarežģīto jušanas veidu pārbaude:

8.1. Stereognozes un citu sarežģīto jušanas veidu pārbaude ar palīgierīcēm.

8.2. Sāpju klīniskā pamata izmeklēšana un novērtēšana MT 07-010.

8.3. Hronisku sāpju dinamiskā mērīšana un terapijas efektivitātes novērtēšana MT 07-011.

10. Augstākās nervu sistēmas funkciju mērķtiecīga pārbaude, izmantojot speciālus testus.

11. Tremora analīze un ekstrapiramidālās sistēmas izmeklēšana.

18. Elektroencefalogrāfija:

18.3. ar standarta funkcionālajiem testiem:

18.3.3. bērniem vecākiem par 7 gadiem un pieaugušiem.

33. Lumbālpunkcija.

34. Parkinsonisma slimības klīniskās izmeklēšanas medicīniskā tehnoloģija. MT 15-001

### **30. Rehabilitācijas medicīniskie pakalpojumi.**

#### **Ergoterapijas tehnoloģijas**

1. Sensorās integrācijas tehnikas (15 – 30 min.)
2. Sīkās motorikas trenēšana (15 – 60 min.)
3. Objektu manipulēšana plaukstā (15 – 60 min.)
4. Uzmanības, koncentrēšanās spēju trenēšana (15 – 45 min.)
5. Ikdienas aktivitāšu iemaņu trenēšana (60 min.):
  - 5.1. ēšana;
  - 5.2. pārvietošanās;
  - 5.3. ģērbšanās;
  - 5.4. higiēna;
  - 5.5. sazināšanās;
  - 5.6. iepirkšanās;
  - 5.7. tīrīšana.
6. Izziņas spēju trenēšana (atmiņa, problēmu risināšana) (30 – 60 min.)
7. Ķermeņa pozicionēšana (15 – 45 min)
8. Apkārtējās vides pielāgošana konkrētam pacientam (60 min.)
9. Palīgierīču pielāgošana konkrētam pacientam (30 min.)
13. Rokas šīnu veidošana un pielāgošana (60 – 240 min.):
  - 13.1. statiskas;13.2. dinamiskas;
  - 13.3. no termoplasta;
  - 13.4. no auduma.
18. Slimnieku pārvietošana ergonomiski (30 min.)
20. Aprūpes tehniku apmācība pacientu radniekiem un asistentiem (30 – 60 min)

#### **Fizioterapijas tehnoloģijas**

1. Pacienta izmeklēšanas, analīzes, slēdziena formulēšanas un ārstēšanas plānošanas fizioterapijā medicīniskās tehnoloģijas:
  - 1.1. Fiziskā funkcionālā stāvokļa izmeklēšana fizioterapijā MT 13-001.
  - 1.2. Pacienta vispārējā veselības stāvokļa un sociālās situācijas analīze fizioterapijā MT 13-002.
  - 1.3. Pacienta aktivitāšu un dalības izvērtēšana un analīze fizioterapijā MT 13-003.
  - 1.4. Fizioterapeita slēdziena izvirzīšana un formulēšana, fizioterapijas mērķu formulēšana un terapijas plānošana MT 13-004.
2. Pacienta ārstēšanas medicīniskās tehnoloģijas fizioterapijā:
  - 2.1. Individualizētu terapeitisko vingrinājumu pielietojums fizioterapijā MT 13-005.
  - 2.2. Pacienta pozicionēšanas medicīniskā tehnoloģija fizioterapijā MT 13-006.
  - 2.3. Vertikalizācija ar ortostatisko reakciju objektīvo un subjektīvo rādītāju kontroli MT 13-007.
  - 2.6. Pārvietošanās palīgierīču izvēles un apmācības to lietošanā fizioterapijā medicīniskā tehnoloģija MT.13-016.
  - 2.7. Ergonomiskā konsultēšana, organizēta kā atsevišķa nodarbība, pacienta darba vietā vai mājas vidē MT 13-018.



2.8. Pacientu un pacienta aprūpes procesā iesaistīto personu izglītojoši pasākumi un praktiskā apmācība MT 13-019.

2.9. Dažāda veida fiziskās slodzes individuāla dozēšana ar objektīvo un subjektīvo kardiorespiratoro rādītāju dinamisku kontroli MT 13-020.

2.10. Gaitas treniņš ar kontrolētu un individuāli piemērojamu aksiālo noslodzi, izmantojot speciālas iekares sistēmas MT 13-021.

### **Logopēdijas un audiologopēdijas tehnoloģijas**

#### **Logopēdijas tehnoloģijas**

Runas prasmes un valodas izmeklēšana. Valodas traucējumu diagnostika (45–60 min.):

2.2. dizartrijs;

2.7. disfonijas;

2.10. disfāģija, afāģija.

5. Rīšanas problēmu novēršana (20 – 30 min.).

6. Sīkās (pirkstu, rokas) motorikas attīstīšana, uzlabošana (15 – 20 min.).

#### **Psiholoģijas tehnoloģijas**

1. Primārā konsultācija ar pacientu, vecākiem, piederīgajiem, medicīnas personālu, iegūstot primāro informāciju, lai izstrādātu psihologa darba virzienus vai uzdevumus (60 min.).

2. Eksperimentāli psiholoģiskā pārbaude – personības emocionālā stāvokļa un rakstura iezīmju diagnostika (60 min.).

3. Eksperimentāli psiholoģiskā pārbaude – kognitīvo spēju diagnostika, novērtējot uztveres, atmiņas, uzmanības un domāšanas procesus (60 min.).

4. Datu apstrāde – kopainas izveide, balstoties uz testu rezultātiem un iegūto informāciju (60 min.)

5. Individuālais konsultatīvais darbs – psiholoģiskā atbalsta sniegšana, pozitīva emocionālā stāvokļa veicināšana, adekvāta stresa un krīzes situācijas pārdzīvošana, pielāgošanās izmaiņām (45 – 60 min.).

6. Personības emocionālās un intelektuālās sfēras individuāla korekcijas nodarbība (45 min.).

7. Psihokorekcija grupā (ne mazāk kā 3 cilvēku) (60 min.).

8. Noslēguma konsultācija – darbības izvērtēšana (45 – 60 min.).

9. Slēdzienu un rekomendāciju izstrāde (20 min.).

10. Darbs ar pacientu dzīves vietā (90 min.).

#### **Mākslu terapija**

##### **Latvijā apstiprinātās mākslu terapijas medicīniskās tehnoloģijas**

1. Mūzikas terapija MT 10-007.

2. Mākslas terapija MT 10-008.

3. Drāmas terapija MT 10-012.

4. Deju un kustību terapija MT 10-013.

**Ar Parkinsona slimību saistīto bojājumu, aktivitāšu un līdzdalības ierobežojumu vispārējs pārskats.**

Starptautiskā funkcionēšanas, nespējas un veselības klasifikācija (SFK) [89,296]

(*International Classification of Functioning, Disability and Health*)

