



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت و درمان کشور
معاونت درمان

پرومکل تشخیص و درمان

بیماری پارکینسون

پاییز ۱۴۰۲

تنظیم و تدوین اولیه :

دکتر شعبی دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد / فلوشیپ پارکینسون و اختلالات حرکتی

دکتر شهیدی هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران / فلوشیپ پارکینسون و اختلالات حرکتی

دکتر حریریان دبیر مورد رشته تخصصی بیماری های مغز و اعصاب

مشاور: دکتر ساناز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان

تحت نظارت فنی:

دفتر ارزیابی فن آوری ، استانداردسازی و تعرفه سلامت

گروه تدوین استاندارد و تدوین راهنماهای سلامت

الف) مقدمه:

بیماری پارکینسون دومین بیماری شایع نورودژنراتیو سیستم عصبی مرکزی است. در حال حاضر این بیماری سریع رشد ترین بیماری حیطه علوم اعصاب بالینی را از نظر میزان بار وارده به جامعه به خود اختصاص داده است. در طول ۲۵ سال اخیر میزان شیوع بیماری پارکینسون دو برابر شده و به بیش از شش میلیون نفر در سراسر دنیا رسیده است. پیش بینی می گردد تا سال ۲۰۴۰ میلادی میزان شیوع بیماری مجدداً دو برابر گردد. (۱) حتی گروهی از محققین در حال حاضر از واژه پاندمی پارکینسون در مجامع علمی استفاده می کنند. (۲) در حال حاضر به نظر می رسد شیوع بیماری پارکینسون در ایران ۱۳۰ تا ۱۴۰ مورد در هر صد هزار نفر جمعیت باشد. در سال ۲۰۱۶ میلادی شاخص DALYs برای بیماری پارکینسون در ایران ۳۰۱۳۸ بوده است. (۱) با توجه به مطالب فوق تهیه پروتکل تشخیص و درمان بیماری پارکینسون در ایران ضروری به نظر می رسد.

ب) تعریف بیماری:

۱. سندروم پارکینسونیسم به معنای وجود برادی کینزی به همراه تومور استراحتی و/ یا رژیديتی عضلانی است. شایعترین علت سندروم پارکینسونیسم، بیماری پارکینسون است.
۲. بیماری پارکینسون نوعی بیماری دژنراتیو سیستم عصبی مرکزی است که هرچند با سه علامت اصلی کندی حرکات، سفتی عضلانی و لرزش استراحتی اندامها مشخص می گردد، اما در حال حاضر دارای کرایترای تشخیصی دقیق بالینی (مشمول بر علایم اصلی، علایم حمایت کننده از تشخیص، علایم بالینی به ضرر تشخیص و علایم بالینی رد کننده تشخیص) می باشد. (۳) شروع علایم معمولاً یکطرفه است و علایم اصلی بیماری هر چند در سیر بیماری دوطرفه می گردند اما معمولاً همچنان در یک طرف برجسته تر می باشند.
۳. هر چند در ابتدا دژنراسیون سلولهای دوپامینرژیک جسم سیاه به عنوان تنها علت بیماری پارکینسون در نظر گرفته می شد و این بیماری به عنوان یک بیماری صرفاً حرکتی مورد توجه قرار گرفت، اما بعداً مشخص شد پاتولوژی بیماری بسیار فراتر از جسم سیاه بوده و بیماری پارکینسون طیف وسیعی از علایم حرکتی و غیر حرکتی را شامل می گردد. (۴)

ج) علایم و نشانه ها:

علایم و نشانه های بیماری پارکینسون به دو گروه حرکتی و غیر حرکتی تقسیم می گردند.
علایم حرکتی:

۱. تومور یکی از شایعترین نشانه های بالینی است و معمولاً نهایتاً در بیش از ۷۰٪ از بیماران تظاهر می یابد. هر چند به صورت تیپیک، تومور پارکینسونی استراحتی است اما می تواند پوسچرال یا کیتیک هم باشد. بیمارانی که علامت غالب آنها تومور است، معمولاً پروگنوز بهتری دارند.
۲. رژیدیتی عضلانی معمولاً غیر قرینه است. در ابتدا اندامهای یک طرف بدن را درگیر می کند اما به تدریج دو طرفه می تواند بشود و در نهایت ممکن است تنه و گردن را نیز درگیر کند.
۳. برادی کینزی علامت کاردینال بیماری است به گونه ای که عدم وجود آن در بیماری که درمان نمی شود، تقریباً بیماری پارکینسون را رد میکند. بیماران پارکینسونی، کاهش و کندی حرکات دارند. صورت ماسکه دارند. کمتر از معمول پلک می زنند. حرکات خودبخود آنها کم شده است.
۴. اختلال **gait** و **posture**: راه رفتن بیماران پارکینسونی به صورت تیپیک **Shuffling** است که گاه همراه با **Festination** نیز می تواند همراه باشد. قامت بیماران به درجات متفاوتی خمیده است. گاه حین راه رفتن دچار فریزینگ می شوند. رفلکسهای پوسچرال می تواند کاهش یافته باشد و احتمال سقوط بویژه بعد از مراحل میانی بیماری افزایش پیدا می کند.
۵. سایر علائم حرکتی: نوشتن ریز و بد خط می تواند باشد و صحبت کردن مونوتون و هیپوفون می گردد. علائم غیر حرکتی: علائم غیر حرکتی در پارکینسون شایعند و نقش عمده ای در کاهش کیفیت زندگی بیماران پارکینسونی دارند. هر چند در اغلب موارد قوای شعوری و ذهنی در این بیماری، حداقل در مراحل اولیه تغییر نمی کند، در بسیاری از بیماران با پیشرفت بیماری درجاتی از اختلال در توانایی های ذهنی بروز می نماید.
۱. دمانس در نتیجه مجموع عوامل در نهایت به حدود ۳۰ درصد می رسد.
۲. حدود یک سوم از بیماران پارکینسونی از افسردگی رنج می برند. افسردگی میتواند جزو علائم پرودرومال بیماری باشد.
۳. علی رغم معاینه حسی طبیعی، در بیماری پارکینسون شکایات حسی شایع است. به خصوص درد اندام ها که به طور شایعی دیده میشود. گاهی آکاتژیا یا بی قراری حرکتی در پاها بروز می کند.
۴. یبوست و کاهش وزن بسیار شایع است. یبوست همانند افسردگی می تواند جزو علائم پرودرومال بیماری باشد.
۵. گاهی کاهش حس بویایی وجود دارد. و گاهی جزو علائم پرودرومال بیماری است.
۶. ریزش بزاق از دهان و دیسفاژی در بسیاری از بیماران در مراحل پیشرفته بیماری دیده می شود.
۷. اختلال ادراری به صورت تحریک پذیری مثانه همراه با تکرر ادرار، **urgency** و **urge incontinence** غیر معمول نیست.
۸. افت فشار خون وضعیتی، علامتی دیررس است که ممکن است در نتیجه درگیری سیستم اتونوم با پاتولوژی لوی بادی دیده شود اما علت شایع آن مصرف داروهای دوپامینرژیک است.
۹. بیخوابی شبانه، پر خوابی روزانه
۱۰. توهم، هذیان، اختلال کنترل تکانه و سایر علائم روانپزشکی می تواند به علت خود پاتولوژی بیماری یا به صورت عوارض درمان بیماری خودنمایی کند. (۶)

د) علل بروز بیماری:

بیماری پارکینسون امروزه جزو پروتئینوپاتی های دژنراتیو طبقه بندی می گردد. پروتئین آلفاسینوکلئین در نورونها دچار تغییر ساختمانی شده و رسوب میکند. فقدان پروتئین نرمال و اثر توکسیک پروتئین رسوب کرده در نهایت منجر به مرگ سلول عصبی می شود. آلفاسینوکلئین رسوب کرده در سلول با انتشار شبه پرایونی می تواند باعث درگیری نورونهای مجاور و گسترش علائم گردد. هر چند بسیاری از علائم حرکتی بیماری، ناشی از مرگ سلولهای دوپامینرژیک جسم سیاه و اختلال در مدارهای سیستم اکستراپیرامیدال است اما امروزه مشخص شده نواحی وسیعی از مغز و حتی سیستم عصبی محیطی توسط پروتئین غیر طبیعی آلفاسینوکلئین درگیر شده و لذا بیماری پارکینسون دارای علائم متنوع حرکتی و غیر حرکتی می باشد. (۷، ۸) علت بروز بیماری پارکینسون مشخص نیست. التهاب عصبی، افزایش استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری، شروع نابجای فرآیند آپوپتوز و اشکال در متابولیسم کلسیم به عنوان فرآیندهایی در نظر گرفته شده اند که به تنهایی یا به صورت متوالی یا ترکیبی می توانند در پاتوژنز بیماری نقش داشته باشند. (۸) هر چند مواردی همچون سن بالا، نژاد سفید، آلودگی هوا، صنعتی شدن جامعه و تغییر سبک زندگی به مدرن، سابقه ترومای مکرر به سر، مصرف لبنیات، مصرف چربی حیوانی، تماس با سموم خاص مثل سموم مورد مصرف در کشاورزی، عفونت مغزی، نوشیدن آب چاه و ... در مطالعات اپیدمیولوژیک در همراهی با بروز بالاتر بیماری پارکینسون دیده شده اند اما هیچ علت ثابت شده محیطی برای بیماری پارکینسون تا کنون شناخته نشده است. (۹-۱۱) فاکتورهای ژنتیک نیز به نظر میرسد در افزایش ریسک ابتلا به بیماری پارکینسون بویژه در فرم جوانان (با شروع قبل از ۲۱ سال) یا زودرس (با شروع قبل از ۵۰ سال) بیماری نقش داشته باشند. (۱۲) نهایتاً به نظر می رسد بیماری پارکینسون یک بیماری مولتی فاکتوریال باشد.

ه) تشخیص و برخورد با بیماران مبتلا به این بیماری (در صورت نیاز):

۱. تشخیص بیماری پارکینسون کاملاً بالینی است. هنگام برخورد با بیمار مشکوک به پارکینسون ابتدا باید پارکینسونیسم ثابت گردد. وجود برادی کینزی به همراه تومور استراحتی یا رژییدی یا هردو وجود پارکینسونیسم را در بیمار ثابت میکند.
۲. تشخیص بیماری پارکینسون نیاز به شناخت علائم حمایت کننده، یافته های رد کننده و علائم به ضرر تشخیص (red flags) دارد.
 - a. پاسخ مناسب به لوودوپا، وجود اختلال بویایی برجسته، وجود تومور استراحتی در اندام و وجود دیسکیزی به دنبال تجویز لوودوپا علائم حمایت کننده را تشکیل می دهند.
 - b. علائم و نشانه های رد کننده بیماری پارکینسون عبارتند از: وجود علائم مخچه ای بارز، فلج نگاه عمودی به پایین، اختلال رفتاری واضح به نفع دمانس فرونتوتمپورال، محدود ماندن علائم به اندامهای تحتانی برای بیش از سه سال، عدم پاسخ به لوودوپا با دوز و زمان کافی، ایجاد پارکینسونیسم بعد از مصرف دارهای ضد دوپامین (به شرط تطبیق سیر و بازه زمانی)، وجود اختلال حسی کورتیکال واضح و اثبات تشخیص دیگر به عنوان علت پارکینسونیسم.

C. یافته های به ضرر تشخیص شامل موارد زیر می باشند: سیر سریع منتج به استفاده از ویلچر در عرض ۵ سال، سقوط مکرر در سه سال اول بیماری، عدم پیشرفت علایم برای بیش از ۵ سال، اختلال بلع و تکلمی شدید زودرس در ۵ سال اول بیماری، وجود استریدور دمی، وجود علایم اتونومیک شدید در ۵ سال اول بیماری، وجود آنته کولی شدید یا دفورمیتی شدید در ۱۰ سال اول بیماری، عدم وجود هیچ علامت غیر حرکتی در پنج سال اول بیماری، شروع علایم به صورت قرینه و سیمتریک و وجود علایم پیرامیدال واضح.

جهت تشخیص بیماری پارکینسون، بیمار باید مبتلا به پارکینسونیم باشد، هیچ یافته رد کننده بیماری را نداشته باشد، حداکثر دو red flag داشته باشد به شرط آنکه به تعداد red flag ها یافته حمایت کننده داشته باشد. (۳)

Having established that the patient has parkinsonism, the MDS-PD criteria will be applied to determine whether the patient meets criteria for PD as the cause of this parkinsonism.

Diagnosis of **clinically established PD** requires:

1. Absence of absolute exclusion criteria
2. At least two supportive criteria
3. No red flags

Diagnosis of **clinically probable PD** can be made in:

1. Absence of absolute exclusion criteria
2. Presence of red flags counterbalanced by supportive criteria, ie, if one red flag is present there must also be at least one supportive criterion; if two red flags, at least two supportive criteria are needed. If there are more than two red flags, clinically probable PD cannot be diagnosed.

در مجموع هر چند شک به تشخیص بیماری پارکینسون می تواند توسط تمام پزشکان عمومی و متخصص صورت پذیرد اما با توجه به مطالب مندرج در پاراگراف قبل، تشخیص نهایی بیماری پارکینسون باید توسط متخصص مغز و اعصاب صورت پذیرد.

بدیهی است درخواست اقدامات تشخیصی پیشرفته بیماری پارکینسون شامل PET scan, DaT scan مخصوص، درخواست بیومارکرهای مربوطه و ... تنها توسط نورولوژیست مقدور می باشد.

و) درمان:

درمان بیماری پارکینسون درمانی مولتی دسیپلینری است. تیم درمان برحسب نیاز بیمار شامل متخصص مغز و اعصاب، جراح اعصاب دوره دیده در زمینه جراحی فانکشنال، روانپزشک و روانشناس بالینی متبحر، فیزیوتراپ دوره دیده، گفتار درمان، کار درمان، مددکار اجتماعی و پرستار دوره دیده در مراحل مختلف درمانی بیماری پارکینسون درگیر می شوند. راهبری تیم مذکور با متخصص مغز و اعصاب می باشد.

• درمان غیر دارویی بیماری پارکینسون

شامل درمانهای بازتوانی، درمانهای جراحی و درمانهای متفرقه غیر دارویی می باشد.

a. اقدامات بازتوانی:

این درمانها بسیار مهم و حیاتی بوده و در درمان بیماری پارکینسون جایگاه ویژه ای دارد. فیزیوتراپ دوره دیده برای بیماری پارکینسون می تواند با اقدامات تخصصی همچون تکنیک LSVT-BIG کمک شایانی به کاهش علائم حرکتی، کاهش احتمال سقوط و فریزینگ و بهبود کیفیت زندگی بیماران نماید. (۱۳) گفتار درمان نه تنها می تواند بهره گیری از تکنیکهایی همچون LSVT-LOUD به گفتار بیماران کمک کند، در کاهش مشکلات بلع که می تواند کشنده باشد هم کمک شایانی می کند. (۱۴، ۱۵) روانشناس بالینی می تواند ضمن تشخیص مشکلات شناختی و روانی به بازتوانی شناختی و یا درمان غیر دارویی علائم روانپزشکی کمک فراوانی کند. نقش کاردرمان در آموزش مهارت استفاده از تواناییهای باقی مانده جهت جبران ناتوانی ها انکار ناپذیر است. مددکار اجتماعی به همراه پرستار دوره دیده نقش به سزایی در تامین نیازهای درمانی بیمار بویژه در زمانیکه دسترسی مستقیم به پزشک مقدور نیست، دارد. (۱۶)

b. درمانهای جراحی:

درمانهای جراحی شامل اقدامات جراحی *lesional* و *non-lesional* می باشد. اقدامات *lesional* همچون تالاموتومی و پالیدوتومی (و به ندرت ساب تالاموتومی) از آنجا که به صورت دوطرفه قابل انجام نمی باشد و دارای عوارض جانبی غیر قابل برگشت می باشد، کمتر در حال حاضر انجام می گردد و انجام آن منوط به تصمیم مشترک بین نورولوژیست با سابقه سالها کار روی اختلالات حرکتی و یا نورولوژیست دوره دیده در حیطه اختلالات حرکتی به همراه جراح اعصاب دوره دیده در حیطه فانکشنال نوروسرجری است. مهمترین اقدام جراحی اعصاب که در حال حاضر در درمان موارد پیشرفته بیماری پارکینسون انجام می شود، تحریک عمقی مغز (DBS) می باشد.

در عمل جراحی DBS سعی بر آنست که با قرار دادن لیدهای عمقی در گانگلیونهای بازال یا تالاموس و یا نواحی مجاور آنها و تحریک مداوم این نقاط توسط استیمولاتور قرار داده شده در زیر پوست تنه، تغییر در فرکانس فعالیت مدارهای مولد علائم حرکتی پارکینسون ایجاد گردد و با این تغییر فرکانس و تحریک و مهارهای موضعی کاهشی در این علائم واقع شود. مهمترین اهداف برای قرار دادن لید در حال حاضر هسته ساب تالامیک (STN) و قسمت داخلی گلوبوس پالیدوس (Gpi) می باشد. در موارد وجود تومور شدید می توان از لیدهای هسته VIM (ونترال اینترمدیئت) تالاموس یا تحریک PSA (پوستریور ساب تالامیک اریا) استفاده کرد. جهت انجام DBS، بیمار بایستی کرایتیا برای Clinically established PD را پر کند، (۳) حد اقل چهار سال از شروع بیماری اش گذشته باشد (این زمان شاید

در آینده کمتر شود)، علایم بیمار پاسخ بسیار خوبی در فاز on به لوودوپا داده باشد (به جز تومور که میتواند به لوودوپا پاسخ خوب ندهد اما به DBS جواب دهد)، بیمار دچار motor fluctuations و/ یا دیسکنزی باشد، اختلال شناختی برجسته نداشته باشد، افسردگی یا علایم روانپزشکی شدید نداشته باشد، کوموریدیتی عمده نداشته باشد، کتراندیکاسیون جراحی برای عمل نداشته باشد، در MRI مغزی ضایعه برجسته ای دیده نشود، وضعیت اجتماعی بیمار ثابت باشد، بیمار انتظارات واقع گرایانه از عمل داشته باشد، و تیم مولتی دیسپلینری برای حمایت از بیمار پس از انجام DBS مهیا باشد. هر چند محدودیت سنی مطلق برای DBS وجود ندارد، خیلی از مراکز انجام DBS را برای بیماران بالای ۷۰ سال توصیه نمی کنند. همچنین وجود علایم خط وسط برجسته (مثل اختلال تکلم، اختلال بلع، فریزینگ و سقوط در وضعیت on) که معمولا به لوودوپا جواب نمی دهد هم در بسیاری از مراکز به عنوان کتراندیکاسیون عمل تلقی می گردد. (۱۷) با در نظر گرفتن موارد فوق انجام DBS تنها در مراکزی مجاز است که نورولوژیست با سابقه سالها کار روی اختلالات حرکتی و یا نورولوژیست دوره دیده در حیطه اختلالات حرکتی به همراه جراح اعصاب دوره دیده در حیطه فانکشنال نوروسرجری حضور دارند. دسترسی به فیزیوتراپ، گفتاردرمان، کار درمان و روانشناس ماهر وجود دارد و امکانات انجام جراحی با حداقل عوارض مهیاست. انتخاب نهایی بیمار تنها با نورولوژیست واجد شرایط مذکور می باشد.

روش جراحی دیگری که در حال حاضر برای بیماری پارکینسونی وجود دارد تزریق مداوم ترکیب خاصی از لوودوپا داخل دئودنوم یا ابتدای ژوزنوم از طریق تعبیه PEG و یا PEJ می باشد که به این تکنیک درمانی Levodopa- carbidopa intestinal gel (LCIG) گفته می شود. این گزینه درمانی در درمان بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون پیشرفته که قبلا پاسخ خوب به لوودوپا خوراکی داده اند، اما در حال حاضر دچار نوسانات حرکتی یا دیسکنزی دارویی شده اند و این مشکلات با بهترین ترکیب از داروهای خوراکی هم به خوبی کنترل نمی شود کاربرد دارد. عارضه مهم LCIG عوارض مربوط به وجود PEG-J (مانند پریتونیت) یا عوارض تغذیه ای مثل کمبود ویتامینی است. تیمی دوره دیده برای مراقبت از PEG-J و همچنین آموزش نکات لازم برای تنظیم پمپ تزریق لوودوپا و ارائه مشاوره به بیمار بایستی مهیا باشد. این تکنیک برای بیماران با اختلال شناختی و یا مشکلات روانپزشکی نه چندان پیشرفته نیز قابل انجام است. (۱۸) انتخاب نهایی بیمار برای LCIG تنها با نورولوژیست واجد شرایط می باشد.

اقدامات متفرقه غیر دارویی:

c. روشهای تحریکی کم تهاجمی همانند RTMS و TCDS در درمان علایم مختلف بیماری پارکینسون (به جز افسردگی) بیشتر جنبه تحقیقاتی داشته و هنوز این اقدامات برای درمان روتین بیماری به تایید مراجع ذیصلاح بین المللی نرسیده است. درمانهای غیر دارویی مشکلات روانپزشکی همانند CBT, ECT و ... هم طبق نظر روانپزشک و روانشناس مجرب به صورت علامت درمانی قابل انجام است.

فارماکوتراپی:

شروع درمان دارویی برای بیماری پارکینسون زمانی است که علائم (چه حرکتی و چه غیر حرکتی) اختلال در عملکرد (روزمره، شغلی، اجتماعی و ...) ایجاد کرده باشد. هر چند برخی از محققین معتقدند که به محض تشخیص بیماری پارکینسون توسط پزشک، درمان دارویی با لوودوپا برای بیمار باید شروع شود اما این موضوع مورد تأیید همه نمی باشد. (۱۹) بهتر است شروع درمان و یا تغییرات عمده در رژیم درمانی توسط نورولوژیست صورت پذیرد، هر چند که پزشکان عمومی یا سایر متخصصین هم در ادامه درمان می توانند به تمديد دارو یا تغییرات کوچک در دارو برای بیمار اقدام نمایند.

تا کنون درمان Disease-modifying برای بیماری پارکینسون کشف نشده و درمانهای دارویی فعلی علامتی می باشند. درمانهای دارویی موجود به دو گروه درمان علائم حرکتی و علائم غیر حرکتی تقسیم می گردد.

درمان دارویی علائم حرکتی:

درمانهای مورد استفاده در درمان اختلالات حرکتی شامل هفت گروه:

- لوودوپا-کربی دوپا یا لوودوپا بنسرازید, (Standard (IR) formulation, Controlled release (CR), Extended release)
- دوپامین آگونیست ها (Pramipexole IR, Pramipexole ER, Rotigotine, Ropinirole IR, Ropinirole PR)
- آنتی کولینرژیکها (Trihexyphenidyl, Biperiden)
- مهار کننده های آنزیم COMT (Entacapone, Opicapone)
- آمانتادین
- مهار کننده های آنزیم MAO-B (Selegiline, Rasagiline, Safinamide, Zonisamide) ، و
- آنتاگونیست های رسپتور آدنوزین A_{2A} (Istradefylline) می باشد.

(۲۰) لوودوپا-کربی دوپا و یا لوودوپا-بنسرازید اصلی ترین و قویترین درمان خوراکی علائم حرکتی پارکینسون می باشد. برخی از صاحب نظران معتقدند تنها دارویی که در درمان علائم حرکتی بیماری پارکینسون بایستی استفاده شود همین دارو می باشد. (۱۹) به هر حال این دارو نیز در درازمدت دارای عوارض حرکتی و غیر حرکتی است. (۲۰)

داروهای دوپامین آگونیست قدرت و اثربخشی بالینی لوودوپا را ندارند و هر چند عوارض حرکتی لوودوپا را کمتر ایجاد میکنند اما عوارض غیر حرکتی بیشتری دارند. بویژه اختلال کنترل تکانه (ICD) در بیش از نیمی از بیماران از عوارض نگران کننده این گروه از داروها بوده و نیاز به قطع این داروها در صورت امکان را دارد.

آمانتادین تنها داروی با تاثیر در درمان دیسکینزی است اما برخی معتقدند طول اثر درمانی آمانتادین چندان طولانی نمی باشد. هر چند در ابتدا تصور می شد مهار کننده های آنزیم MAO-B اثر نوروپروتکتیو داشته باشند، در حال حاضر این فرضیه تقریباً رد شده است. اثر ضد پارکینسونی این گروه از داروها خفیف می باشد.

مهار کننده های آنزیم COMT همراه با لوودوپا (لوودوپا-کربی دوپا- اتناکاپون) بایستی مصرف شوند و باعث طولانی شدن زمان on و کاهش زمان off می گردند اما ممکن است باعث تشدید دیسکنزی گردند و بهتر است تنها در مراحل میانی بیماری به بعد استفاده شوند. (۲۰)

آنتی کولینرژیکها با توجه به عوارض جانبی فراوان در درمان مدرن پارکینسون به ندرت استفاده می شوند و تنها برای گروه معدودی از بیماران جوان بویژه همراه با دیستونی شدید شاید کاربرد داشته باشند.

هر چند در ابتدا تئوری Dopa-sparing طرفداران زیادی داشت و توصیه میشد بیماران جوانی که بیماریهای سیستمیک زیادی ندارند و از نظر شناختی نرمال هستند از داروهای دیگر به جز لوودوپا استفاده کنند، اما هر چه می گذرد این تئوری کمرنگ تر می شود و به شروع درمان با لوودوپا تاکید بیشتری می گردد. (۱۹)

خیلی از بیماران ممکن است نهایتا در مراحل میانی بیماری نیاز به درمان چند دارویی داشته باشند.

در مراحل پیشرفته بیماری درمان DBS و LCIG (قبلا شرح داده شد).

همچنین استفاده از آپومورفین زیر جلدی (در ادامه توضیح داده خواهد شد) ممکن است موثر باشد.

استفاده از ریواستیگمین، دانپزیل، مماتین و متیل فنیدیت و آمینوپیریدین برای اختلال gait بیماران پارکینسونی در دست تحقیق می باشد و ریواستیگمین ممکن است از نظر بالینی برای این مورد موثر باشد.

استفاده از کانابینوئیدها و طب سوزنی در درمان علائم مختلف پارکینسون در مرحله تحقیقاتی می باشد.

کلوزاپین ممکن است برای درمان دیسکنزی و تومور بیماران و پروپرانولول برای درمان تومور پاسچورال و کیتیک در بیماری پارکینسون مفید باشد.

استفاده از زونیزامید و لوتیراستام در درمان دیسکنزی پارکینسون جنبه تحقیقاتی دارد. (۲۰)

آپومورفین دارویی است که برای کنترل علائم حرکتی در مراحل پیشرفته بیماری پارکینسون کاربرد دارد. این دارو تزریقی به صورت زیرجلدی بوده و به شکل قلم دارویی یا تزریق مداوم از طریق پمپ قابل استفاده است. برای بیمار مبتلا به بیماری پارکینسون ایدیوپاتیک که در گذشته پاسخ مطلوب به داروهای خوراکی بویژه لوودوپا داشته اما به علت پیشرفت بیماری، در حال حاضر داروهای خوراکی برای بیمار فاقد اثر مطلوب است این دارو کاربرد دارد. همچنین چنانچه علیرغم اثرگذاری لوودوپای خوراکی، به دلیل مشکلات گوارشی امکان جذب خوراکی مطلوب داروها در بیمار مبتلا به بیماری پارکینسون ایدیوپاتیک وجود ندارد، بطوریکه عوارض حرکتی و غیر حرکتی بیماری پارکینسون و یا عوارض داروهای خوراکی برای بیمار ایجاد می گردد، می توان این دارو را تجویز کرد. تست اولیه ارزیابی تاثیر دارو (Apomorphine challenge test) در مطب متخصص مغز و اعصاب متبحر و یا کلینیک یا بیمارستان به صورت سرپایی یا بستری می تواند انجام شود. سپس بیمار به طور مرتب و ماهانه نسخه را از متخصص مغز و اعصاب دریافت می کند و توسط خود بیمار یا مراقبان وی مطابق آموزشهای انجام شده، تزریق در منزل و شرایط زندگی معمول انجام می شود. بدیهی است بیمار بایستی امکان دسترسی (حضور یا غیر حضوری) به پزشک یا پرستار دوره دیده در مورد نحوه تجویز و عوارض دارو را به صورت ۲۴ ساعت شبانه روز و هفت روز در هفته داشته باشد. (۲۱) تجویز داروی آپومورفین تنها توسط نورولوژیست واجد شرایط ممکن می باشد.

درمان دارویی علایم غیر حرکتی:

علایم غیر حرکتی بیماری پارکینسون بسیار متنوع هستند. هرچند مطالب مذکور در این پروتکل بر اساس آخرین گاید لاین انجمن اختلالات حرکتی برای درمان علایم غیر حرکتی بیماری پارکینسون (۲۲) نگارش شده است، اما این درمانها معمولا به صورت off label برای درمان علامتی بیماران پارکینسونی تعریف شده و بر اساس شواهد موجود برای تاثیر در بیماریهای مشابه دیگر تایید شده است. لذا ممکن است گزینه های درمانی در گذر زمان تغییر کنند. به صورت خلاصه درمانهای توصیه شده برای هر علامت به صورت جداگانه در جدول زیر ذکر شده است.

علامت	گروه دارویی	نام دارو	کاربرد بالینی	علامت	گروه دارویی	نام دارو	کاربرد بالینی
افسردگی	آگونیست دوپامین	پرامپیکسول	مفید	آپاتی	آگونیست دوپامین	پریپیدیل	احتمالا مفید
		روتیگوتین	در دست بررسی			روتیگوتین	در دست بررسی
		مهار کننده MAO-B	در دست بررسی			مهار کننده MAO-B	احتمالا مفید
	ضد افسردگی سه حلقه ای	نورتریپتیلین، دزپیرامین، آمی تریپتیلین	احتمالا مفید	اختلال کنترل تکانه (ICD)	آنتاگونیست NMDA	آمانتادین	در دست بررسی
		سیتالوپرام، سرتالین، پاروکستین، فلوکستین	احتمالا مفید			ضد مخدر	در دست بررسی
	سایر	ونلافاکسین	مفید	دمانس / اختلال شناختی	مهار کننده ACHE	دانپزیل، گالانتامین	احتمالا مفید
		آتوموکستین	در دست بررسی			ریواستیگمین	مفید
		درمانهای مکمل	در دست بررسی			آنتاگونیست NMDA	در دست بررسی
سایکوز	آنتی سایکوتیک	کلوزاپین	مفید	هیپوتانسیون ار توستاتیک	مختلف	فلودروکورتیزون، میدودرین، دروکسی دوپا	احتمالا مفید
		پیمائوآنسیرین	مفید			یوهیمبین	در دست بررسی
		کوئتیاپین	احتمالا مفید	اختلال عملکرد جنسی	مهار کننده فسفدی استراز تیپ پنج	سیلدنافیل	مفید

بی خوابی	دوپامینرژیک	لوودوپا	در دست بررسی	یبوست	مختلف	فیبرپروبیوتیک و پره بیوتیک	مفید
	آگونیست دوپامین	روتیگوتین	احتمالا مفید			ماکروگل، لوبی پروستول	احتمالا مفید
		پریدیل	در دست بررسی			ماساژ شکمی	در دست بررسی
پر خوابی روزانه	منوم ها	اسزوپیکلون	احتمالا مفید	آبریزش از دهان	مختلف	دومپریدون	احتمالا مفید
		ملاتونین	احتمالا مفید			بوتولینوم توکسین A و B	مفید
	داروهای سایکواکتیو	مدافنیل	احتمالا مفید			کافئین	در دست بررسی
تکرر ادراری، اورژنسی، اورج اینکانتیننسی	آنتی موسکارینی	سولیفناسین	احتمالا مفید	درد	دوپامین آگونیست	روتیگوتین	در دست بررسی
	مهار کننده MAO-B	رازازیلین	احتمالا مفید			اکسی کدون، نالوکسن طولانی رهش	احتمالا مفید
خستگی		سایکواکتیو	متیل مدافینیل	در دست بررسی			

ج) تداخل دارویی (در صورت وجود):

با توجه به کثرت داروهای مورد استفاده در درمان علائم حرکتی و غیر حرکتی بیماری پارکینسون، ذکر تمام تداخلات دارویی خارج از حوصله این پروتکل می باشد و بایستی به کتابهای مرجع در هر مورد مراجعه گردد.

ط) اندیکاسیون های بستری (در صورت نیاز):

۱- جهت تعبیه DBS

۲- جهت انجام Levodopa-challenge test (به صورت سرپایی در کلینیک هم قابل انجام است)

- ۳- جهت تیتراژ آپومورفین (به صورت سرپایی در کلینیک هم قابل انجام است)
- ۴- در صورت ایجاد Parkinsonism hyperparexia syndrome
- ۵- در صورت نیاز به تعبیه PEG-J (به صورت عمل سرپایی در کلینیک های مجهز هم قابل انجام است)
- ۶- در صورت وجود پنومونی آسپیراسیون
- ۷- در صورت سقوط منجر به شکستگی و یا خونریزی در صورت صلاحدید ارتوپد، جراح عمومی یا جراح اعصاب
- ۸- در صورت نیاز به تغییر عمده دارویی طبق صلاحدید متخصص مغز و اعصاب (به عنوان مثال دیسکنزی شدید و ...)
- ۹- سایر اندیکاسیونهای بستری در بیماران مشابه همانند بی ثباتی علایم حیاتی، عفونتهای شدید، شک به سپسیس و ...

ی) پیگیری های لازم پس از درمان:

- در صورت تعبیه پمپ یا قلم آپومورفین بایستی بیمار امکان دسترسی (حضور یا غیر حضوری) به پزشک یا پرستار دوره دیده در مورد نحوه تجویز و عوارض دارو را به صورت ۲۴ ساعت شبانه روز و هفت روز در هفته داشته باشد.
- در صورت تعبیه DBS تا ثبات در تنظیم استیمولاتور و بویژه در چند ماه اول بعد از عمل، بیمار بایستی امکان دسترسی (حضور یا غیر حضوری) به پزشک یا پرستار دوره دیده را به صورت ۲۴ ساعت شبانه روز و هفت روز در هفته داشته باشد.
- موارد متوسط و شدید بیماری، آموزشهای لازم در مورد پیشگیری از سقوط و آسپیراسیون علاوه بر درمان دارویی بایستی به بیمار و خانواده داده شود.
- پس از هر نوبت تغییر در رژیم درمانی، بیمار بایستی امکان دسترسی به پزشک در اولین فرصت ممکن را داشته باشد.

ک) توصیه های ضروری به بیمار:

- ۱- از قطع خودسرانه داروها بویژه داروهای دوپامینرژیک جدا خودداری کند.
- ۲- چنانچه به پزشک دیگری به هر علت مراجعه میکند، نوع بیماری و داروهای مصرفی را به اطلاع او برساند.
- ۳- از زیاد مصرف کردن داروها بویژه داروهای دوپامینرژیک خودداری کند.
- ۴- نکات آموزش داده شده در مورد پیشگیری از سقوط و اختلال بلع را به دقت رعایت نماید.
- ۵- طبق دستور پزشک فعالیت جسمی و ذهنی کافی داشته باشد.
- ۶- چنانچه به علت دیگری در بیمارستان بستری می شود، ضرورت عدم قطع ناگهانی داروهای دوپامینرژیک را به پرسنل بیمارستان یادآوری کند.

ل) فلوجارت فرایند بررسی بیمار و درمان (در صورت نیاز):

فرآیند تشخیص بالینی بیمار (۳): جهت مطالعه بیشتر لطفاً به بند "ه" مراجعه گردد

1. Does the patient have parkinsonism, as defined by the MDS criteria? If no, <i>neither</i> probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. <i>If yes:</i>	Yes ☐	No ☐
2. Are any absolute exclusion criteria present? If "yes," <i>neither</i> probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. <i>If no:</i>	Yes ☐	No ☐
3. Number of red flags present _____		
4. Number of supportive criteria present _____		
5. Are there at least 2 supportive criteria <i>and</i> no red flags? If yes, patient meets criteria for clinically established PD . <i>If no:</i>	Yes ☐	No ☐
6. Are there more than 2 red flags? If "yes," probable PD <i>cannot</i> be diagnosed. <i>If no:</i>	Yes ☐	No ☐
7. Is the number of red flags equal to, or less than, the number of supportive criteria? If yes, patient meets criteria for probable PD	Yes ☐	No ☐

فرآیند درمان علائم حرکتی در مراحل مختلف بیماری (۲۰): جهت مطالعه بیشتر لطفاً به بند "ز" مراجعه گردد

(a) EARLY PD		(b) TREATED PD: OPTIONS TO ADD IN TO OPTIMISED ORAL LEVODOPA	
Early PD to prevent/delay disease progression	Clinically useful: None to date Not useful: Pramipexole; Co Q10; Creatine Investigational: Selegiline, rasagiline, ropinirole, vitamin D, exercise	Treating motor fluctuations	Clinically useful: Non-ergot DA (pramipexole; ropinirole; rotigotine; apomorphine intermittent injections, pergolide); levodopa ER; COMT inhibitors (entacapone; opicapone); MAO-B inhibitors (rasagiline, safinamide; zonisamide); LCIg; bilateral DBS surgery (STN or GPi) Possibly useful: Ergot DA (bromocriptine, cabergoline); istradefylline; tolcapone; Non-ergot DA (apomorphine infusion)
Early PD requiring symptomatic therapy	Clinically useful: Non-ergot DA (piribedil, pramipexole IR and ER, ropinirole IR, rotigotine, Ergot DA (cabergoline, pergolide); Levodopa preparations (IR, CR, ER), MAO-B inhibitors (selegiline and rasagiline); anticholinergics Possibly useful: Non-ergot DA (ropinirole PR), Ergot DA (bromocriptine); amantadine	Treating dyskinesia	Clinically useful: Amantadine; clozapine; LCIg; bilateral DBS surgery (STN or GPi); unilateral pallidotomy
Early or stable PD requiring adjunct therapy to levodopa	Clinically useful: Non-ergot DA (piribedil, pramipexole IR and ER, ropinirole IR, rotigotine); rasagiline, zonisamide; anticholinergics Possibly useful: Ergot DA (bromocriptine); amantadine Investigational: selegiline; "early" (up to 4 years) bilateral STN DBS Unlikely useful: Tolcapone Not useful: Entacapone; safinamide	Treating specific/general motor symptoms	Clinically useful: Physiotherapy Possibly useful: Rivastigmine (gait and balance); Exercise-based movement strategy training (gait and balance); formalized patterned exercises (gait and balance); speech therapy (speech and swallowing); occupational therapy; thalamic surgery (DBS or thalamotomy) (tremor) Investigational: Donepezil (gait and balance); methylphenidate (gait and balance); memantine (gait and balance) cannibidiol; technology-based movement strategies; acupuncture; rTMS; tDCS

(م) نکات مهم:

- ۱-درمان با سلولهای بنیادی برای بیماری پارکینسون در حال حاضر در مرحله تحقیقاتی میباشد. استفاده روتین از درمان با سلول بنیادی برای درمان بیماران فعلاً کاملاً غیر اخلاقی است.
- ۲- روشهای تحریکی کم تهاجمی همانند RTMS و TCDS در درمان علائم مختلف بیماری پارکینسون (به جز افسردگی) بیشتر جنبه تحقیقاتی داشته و هنوز این اقدامات برای درمان روتین بیماری به تایید مراجع ذیصلاح بین المللی نرسیده است.
- ۳- در حال حاضر شواهد قطعی برای استفاده از طب مکمل، طب سوزنی و داروهای گیاهی وجود ندارد و استفاده روتین از این گروه درمانها توصیه نمی گردد.

- ۴- تشخیص بیماری پارکینسون بالینی است. انجام روشهای فرابالینی همچون MRI مغزی و یا DaT-Scan تنها طبق نظر نورولوژیست و جهت رد علل ثانویه یا فرمهای آتیپیک بیماری انجام می گیرد.
- ۵- انتخاب بیمار برای استفاده از درمانهای پیشرفته پارکینسون همانند DBS، LCIG و یا آپومورفین تزریقی تنها توسط نورولوژیست واجد شرایط مقدور می باشد.
- ۶- مطالعات زیادی وجود دارد که نشان می دهد درمان بیماری پارکینسون، زمانیکه این بیماران در بیمارستان به علت دیگری بستری می شوند گاه به صورت سهوی قطع می شود یا تغییرات زیادی میکند، (۲۳، ۲۴). این موضوع می تواند با خطرات جدی برای بیمار همراه باشد. پزشکان و پرستاران بایستی از این موضوع مطلع بوده و آموزشهای لازم را دریافت کرده باشند.

ن منابع:

1. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* 2017;16(11):877-97.
2. Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson Pandemic-A Call to Action. *JAMA Neurol.* 2018;75(1):9-10.
3. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-601.
4. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet.* 2021;397(10291):2284-303.
5. Diaconu Ş, Falup-Pecurariu O, Țiņ D, Falup-Pecurariu C. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease (Review). *Exp Ther Med.* 2021;22(2):812.
6. Kumaresan M, Khan S. Spectrum of Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Cureus.* 2021;13(2):e13275.
7. Tofaris GK. Initiation and progression of α -synuclein pathology in Parkinson's disease. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(4):210.
8. Han Y, He Z. Concomitant protein pathogenesis in Parkinson's disease and perspective mechanisms. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1189809.
9. Dhiman V, Trushna T, Raj D, Tiwari RR. Is ambient air pollution a risk factor for Parkinson's disease? A meta-analysis of epidemiological evidence. *Int J Environ Health Res.* 2023;33(8):733-50.
10. Gonzalez-Latapi P, Marras C. Epidemiological Evidence for an Immune Component of Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2022;12(s1):S29-s43.
11. Marttila RJ, Rinne UK. Epidemiological approaches to the etiology of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1989;126:13-8.
12. Cherian A, K PD, Vijayaraghavan A. Parkinson's disease - genetic cause. *Curr Opin Neurol.* 2023;36(4):292-301.
13. Osborne JA, Botkin R, Colon-Semenza C, DeAngelis TR, Gallardo OG, Kosakowski H, et al. Physical Therapist Management of Parkinson Disease: A Clinical Practice Guideline From the American Physical Therapy Association. *Phys Ther.* 2022;102(4).
14. Pu T, Huang M, Kong X, Wang M, Chen X, Feng X, et al. Lee Silverman Voice Treatment to Improve Speech in Parkinson's Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Parkinsons Dis.* 2021;2021:3366870.
15. Wood LD, Neumiller JJ, Setter SM, Dobbins EK. Clinical review of treatment options for select nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8(4):294-315.
16. Yoon SY. Update on Parkinson's Disease Rehabilitation. *Brain Neurorehabil.* 2022;15(2):e15.
17. Paschen S, Deuschl G. Patient Evaluation and Selection for Movement Disorders Surgery: The Changing Spectrum of Indications. *Prog Neurol Surg.* 2018;33:80-93.
18. CADTH Common Drug Reviews. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel (Duodopa — Abbvie Corporation): Indication: Parkinson's disease. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
Copyright © 2018 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.; 2018.
19. de Bie RMA, Clarke CE, Espay AJ, Fox SH, Lang AE. Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how. *Lancet Neurol.* 2020;19(5):452-61.
20. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;33(8):1248-66.
21. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, García Ruiz PJ, LeWitt P, Katzenschlager R, Sixel-Döring F, et al. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease--Clinical practice recommendations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(9):1023-30.
22. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord.* 2019;34(2):180-98.

23. Yu JRT, Sonneborn C, Hogue O, Ghosh D, Brooks A, Liao J, et al. Establishing a framework for quality of inpatient care for Parkinson's disease: A study on inpatient medication administration. *Parkinsonism Relat Disord.* 2023;113:105491.
24. Pham Nguyen TP, Gray SL, Newcomb CW, Liu Q, Hamedani AG, Weintraub D, et al. Potentially inappropriate medications in older adults with Parkinson disease before and after hospitalization for injury. *Parkinsonism Relat Disord.* 2023;114:105793.