

# ранней стадии болезни Паркинсона

Власенко Е.И.



**Болезнь Паркинсона** – идиопатическое медленно прогрессирующее дегенеративное заболевание ЦНС, характеризующееся замедленностью движений, ригидностью мышц, тремором в покое и нарушением полезных рефлексов.

В основе заболевания – поражение пигментированных дофаминергических нейронов черной субстанции и других дофаминергических ядер ствола головного мозга.

# Стадии развития Болезни Паркинсона по Хен-Яру

- Наиболее популярной и простой в использовании считается деление болезни Паркинсона на стадии по Хен-Яру. Эта классификация применяется уже более 45 лет и была разработана врачами Маргарет Хен и Мелвином Яром.
- Классификация определяет степень только двигательных нарушений при паркинсонизме и не затрагивает другие изменения, которые могут также наблюдаться в период болезни. При её создании доктора разделили симптомы на 5 стадий.

# 1 стадия болезни Паркинсона

Симптомы поражения только с одной стороны, обычно это тремор. При этом у пациента нормальная походка и шаг, он не испытывает никаких затруднений при передвижении. Симптомы беспокоят пациента, но абсолютно не сказываются на способности передвижения и выполнения повседневной работы. Заметить изменения в позе, мимике и движениях могут только близкие люди.

## 2 стадия болезни Паркинсона

Симптомы становятся двусторонними, но без проявления нарушений равновесия. Бросается в глаза даже посторонним людям, лицо в виде «маски». Значительно изменяется поза и походка. Иногда могут появляться проблемы с глотанием и речью.

## 3 стадия болезни Паркинсона

Появляются лёгкие или умеренные нарушения равновесия, заметна неустойчивость больного. Походка становится похожа на «семенящую», видны затруднения в отрывании стопы от земли. Больной способен потерять равновесие при ходьбе или стоянии, но в помощи не нуждается и способен сам себя обслуживать без особых проблем.

# 4 стадия болезни Паркинсона

Сопровождается всё большим ухудшением состояния и появлением тяжелых симптомов нарушения равновесия. Пациент самостоятельно передвигается только на небольшие расстояния, ему мешает резкая скованность и замедленность движений.

Можно увидеть шаркающую походку, волочение стоп, частые застывания, выраженную шаткость. Больной нуждается в постоянной посторонней помощи для выполнения повседневных дел. Необычным является то, что тремор может быть меньше, чем на ранних стадиях.

## 5 стадия болезни Паркинсона

Пациент способен передвигаться только с помощником или в инвалидном кресле, не может самостоятельно стоять и сделать даже несколько шагов. У больного полное истощение и инвалидизация, он нуждается в постоянном сестринском уходе.



# Тактика ведения пациентов с болезнью Паркинсона

- ❑ Выраженность функциональной недостаточности
- ❑ Возраст больного
- ❑ Когнитивные и другие немоторные нарушения
- ❑ Индивидуальная чувствительность к препарату
- ❑ Формакоэкономические соображения

Задачей противопаркинсонической терапии является восстановление нарушенных двигательных функций и поддержание оптимальной мобильности пациента в течение максимально длительного периода времени при сведении к минимуму риска побочных действий и долгосрочных осложнений терапии

# Основные направления лечения

- 1. Нейропротективная/нейрорепаративная терапия (замедление дегенерации нейронов головного мозга, и, с другой стороны, восстановление функционирования поврежденных отделов мозга)
- 2. Симптоматическая терапия (уменьшение проявления основных симптомов за счет коррекции возникающего в мозге нейрохимического и нейрофизиологического дисбаланса)
- 3. Физическая и социально-психологическая реабилитация.

# Нейропротективная и нейрорепаративная терапия

К нейропротективной/нейрорепаративной терапии относят 3 группы мер:

1. Меры, предупреждающие развитие нейродегенеративных изменений в клетках
2. Меры, обеспечивающие функциональное восстановление частично поврежденных, но жизнеспособных клеток.
3. Меры, обеспечивающие увеличение числа нейронов

# Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия болезни Паркинсона основана на коррекции нейрохимического дисбаланса в базальных ганглиях, который характеризуется снижением уровня дофамина в связи с дегенерацией нигростриарных нейронов и относительным или абсолютным повышением холинергических или глутаматергических систем.

# Препараты симптоматической терапии

Холинергическая  
активность

Холинолитики

Глутаматергическая  
активность

Амантадин

Дофаминергическая  
активность

Препараты леводопы,  
ингибиторы MAO-B,  
ингибиторы катехол-О-  
метилтрансферазы  
(КОМТ), АДР

# Холинолитики

Тригексифенидил

Бипериден

Механизм их действия  
связан с  
восстановлением  
баланса между  
активностью  
холинергической  
(относительно  
преобладающей) и  
дофаминергической  
систем в стриатуме.

# Тригексифенидил

- Оказывает выраженное центральное н-холиноблокирующее, а также периферическое м-холиноблокирующее действие. Центральное действие способствует уменьшению или устранению двигательных расстройств, связанных с экстрапирамидными нарушениями. При паркинсонизме уменьшает тремор, в меньшей степени влияет на ригидность и брадикинезию. В связи с периферическим холиноблокирующим действием уменьшает саливацию, в меньшей степени — потоотделение и сальность кожи.





# Бипериден



- Блокирует центральные н-холинорецепторы и периферическую м-холинергическую передачу возбуждения; последнее обеспечивает миотропные и спазмолитические эффекты.
- Максимальная концентрация достигается через 0,5–2 ч. равновесная концентрация при приеме внутрь 2 мг 2 раза/сутки — через 15,7–40,7 ч. Связывается с белками плазмы на 91–94%. Полностью метаболизируется. Основные метаболиты — бициклогептан и пиперидин. Элиминирование осуществляется в две фазы с  $T_{1/2}$  1,5 ч в первую фазу и 24 ч — во вторую. Экскретируется почками и ЖКТ. Биодоступность при введении в ЖКТ составляет 33%. Проникает в грудное молоко.
- Уменьшает ригидность мышц, тремор и вегетативные нарушения, в меньшей степени — симптомы акинезии.

## Побочные эффекты:

### **1. Центральные:**

галлюцинации,  
нарушение когнитивных  
функций в связи с  
усугублением  
холинергического  
дефицита в полушарной  
коре на фоне  
прогрессирующего  
атрофического  
процесса;

### **2. Периферические:**

нарушение  
аккомодации, мидриаз,  
сухость во рту, запоры,  
задержка  
мочеиспускания

## Противопоказания:

- ✓ Аденома  
предстательной  
железы
- ✓ Глаукома
- ✓ Ряд форм  
сердечных  
аритмий
- ✓ Атрофические  
изменения  
ГОЛОВНОГО МОЗГА

# Амантадин (ПК-Мерц, Мидантан)

Терапевтический эффект амантадинов носит комплексный характер и основан на следующих свойствах:

- ✓ блокирование NMDA-рецепторов глутамата;
- ✓ повышение синтеза дофамина в нигральных нейронах;
- ✓ усиление высвобождения дофаминовых везикул в синаптическую щель и блокирование обратного захвата дофамина в пресинаптические терминали;
- ✓ мягкое холинолитическое действие.

- Стимулирует выделение дофамина из нейрональных депо, повышает чувствительность дофаминовых рецепторов к медиатору.
- После приема внутрь хорошо всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация в крови определяется через 4 ч после приема внутрь. Проходит через ГЭБ, плацентарный барьер, проникает в грудное молоко.  $T_{1/2}$  — около 15 ч. Выводится в основном почками в неизмененном виде.



- На ранних и среднетяжелых стадиях заболевания амантадины оказывают умеренный противопаркинсонический эффект, на развернутых стадиях они могут также уменьшать выраженность двигательных осложнений проводимой леводопа-терапии. Особенно ценным является свойство амантадинов подавлять выраженность индуцированных леводопой дискинезий. С учетом глутаматблокирующего эффекта амантадинов обсуждается также целесообразность их назначения с целью коррекции имеющихся у больных когнитивных нарушений. Оптимальной дозой является прием 200-300 мг амантадинов в сутки в 3 приема.

## Побочные действия:

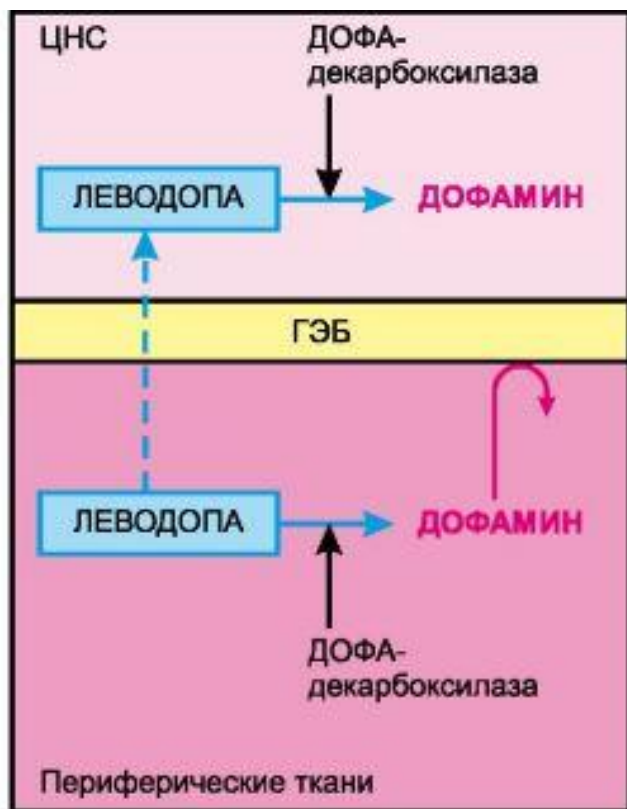
- Головокружения;
- Инсомния;
- Тревожность, раздражительность;
- Тремор;
- Судороги;
- Зрительные галлюцинации;
- Тахикардия;
- Ортостатическая гипотензия ;
- Анорексия;
- Тошнота;
- Периферические отеки.

## Противопоказания:

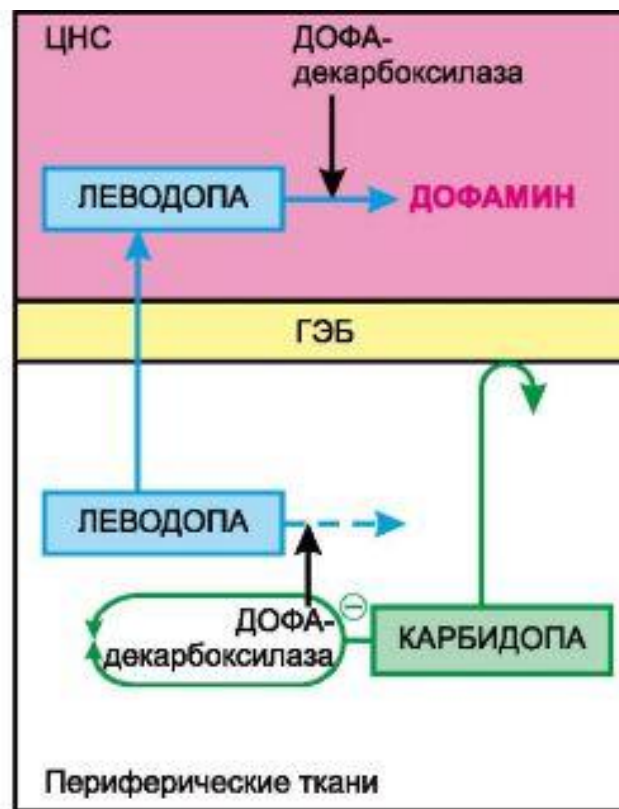
- Гиперчувствительность
- Эпилепсия
- Психоз (в т.ч. В анамнезе)
- Тиреотоксикоз
- Глаукома
- Гиперплазия предстательной железы
- Беременность
- Печеночная или почечная недостаточность

# Препараты леводопы

- ДОФА-содержащие препараты наиболее эффективны при паркинсонизме и рассматриваются как базовая терапия БП



а

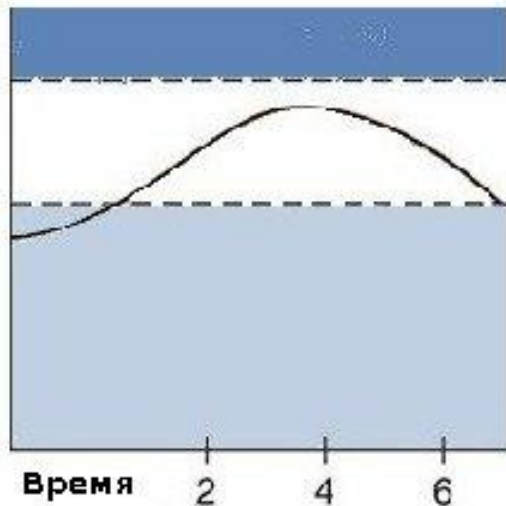


б

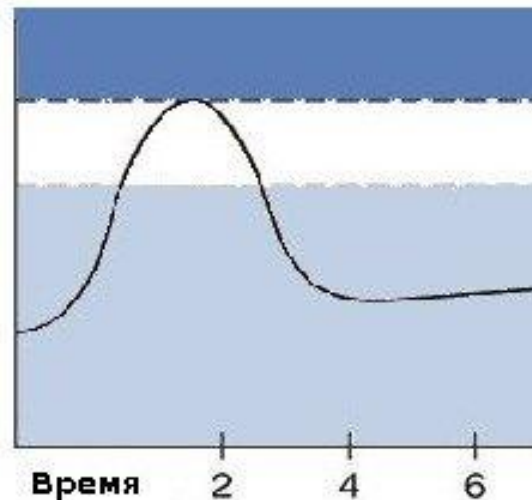
# Изменение ответа на леводопу

Ранняя стадия  
заболевания

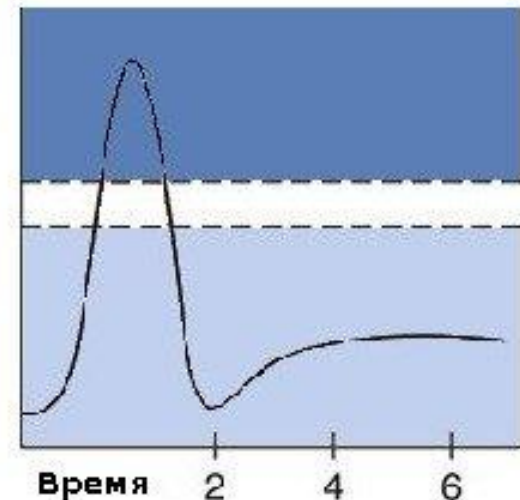
Поздняя стадия заболевания



- Плавный и длительный клинический эффект
- Дискинезии не возникают



- Уменьшение длительности клинического эффекта
- Увеличение риска развития дискинезий



- Короткий клинический эффект
- Возникновение дискинезий в периоде «включения»



Дискинезии



Хороший ответ  
(«включение»)



Недостаточный ответ  
(«выключение»)



# Побочные эффекты

## Периферические:

- Тошнота
- Рвота
- Анорексия
- Тахикардия
- Ортостатическая гипотензия
- Гипергидроз
- Задержка или недержание мочи
- Запоры

## Центральные:

- Галлюцинации
- Спутанность сознания
- Депрессия и другие психические изменения
- Затрудненное засыпание или дневная сонливость
- Дискинезии
- Хроническая усталость

# Побочные реакции

- Двигательные флуктуации (застывание, феномен изнашивания однократной и суточной дозы, феномен «включения-выключения»)
- Лекарственные дискинезии (хореоформные дискинезии пика дозы, дистония пика дозы, двухфазная дискинезия и т.д.)

# Ингибиторы МАО-В

- Моноаминооксидаза типа В (МАО-В) является одним из ключевых ферментов, обеспечивающих метаболизирование дофамина в мозге до его конечного продукта. Ингибирование фермента позволяет пролонгировать эффекты синаптического дофамина, в чем и состоит смысл использования данных препаратов при паркинсонизме.

# Селегилин

- ▣ Традиционная роль селегилина в терапии болезни Паркинсона - лечение начальной стадии заболевания (в том числе в виде монотерапии, средняя суточная доза - 5-10 мг в 2 приема). Однако в связи с достаточно слабым симптоматическим эффектом и недоказанностью нейропротективных свойств селегилина в последние годы он применяется сравнительно редко.

# Разагилин

- ▣ Разагилин представляет собой необратимый ингибитор МАО-В, в несколько раз превышающий по своей активности селегилин. Его применяют однократно утром, что значительно повышает приверженность пациентов лечению. Разагилин помимо оказываемого симптоматического эффекта может позитивно влиять на течение патологического процесса (во всяком случае, в начальной стадии болезни Паркинсона). Это делает разагилин одним из перспективных соединений для лечения болезни Паркинсона.

# Ингибиторы КОМТ

- Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) не оказывают непосредственного противопаркинсонического эффекта и были синтезированы как аддитивное (по отношению к леводопе) средство для борьбы с осложнениями длительной терапии леводопой. Реализация этой задачи осуществляется за счет торможения активности катехол-О-метилтрансферазы - фермента, способствующего метилированию леводопы в периферических тканях; результатом использования ингибиторов КОМТ является стабилизация концентрации леводопы в крови и головном мозге.

# Энтакапон

- Некоторые ингибиторы КОМТ оказывают только периферическое действие (энтакапон). Эффективная однократная доза энтакапона составляет 200 мг, среднесуточная доза - от 600 до 1200 мг. Препарат оказывает положительное влияние на моторные флюктуации, особенно при "изнашивании" конца дозы. Известна комбинированная форма леводопы (Сталево), содержащая леводопу, карбидопу и энтакапон, что облегчает борьбу с леводопа-индуцированными флюктуациями клинической симптоматики паркинсонизма. Есть данные, что раннее назначение этой комбинации способно предотвращать либо отсрочивать наступление осложнений терапии леводопой, однако эти данные нуждаются в подтверждении.

# Толкапон

- Другой ингибитор КОМТ- толкапон - в силу своей способности проникать через гематоэнцефалический барьер оказывает как периферическое, так и центральное действие. Толкапон также обладает способностью стабилизировать уровень S-аденил-L-метионина в головном мозге, в связи с чем проявляются антидепрессивные свойства препарата. Несмотря на все указанные преимущества, толкапон обладает достаточно выраженной гепатотоксичностью, в связи с чем его применение в Европе было запрещено.



# АГОНИСТЫ

## дофаминовых рецепторов (АДР)

- АДР действуют непосредственно на ДА-рецепторы в подкорковых ганглиях, минуя пресинаптическую часть гибнущих нигростриарных нейронов. В настоящее время различают 2 основных класса ДА-рецепторов: D1 (подгруппы D1 и D5) и D2 (подгруппы D2, D3, D4). D2-рецепторы широко распространены в нигростриарных, мезолимбических и мезокортикальных путях. Именно со стимуляцией D2-рецепторов связан симптоматический эффект АДР в отношении ригидности, гипокинезии и тремора.

# Преимущества АДР:

- ❑ эффективность в отношении тремора, плохо поддающегося традиционной терапии леводопой;
- ❑ отсутствие конкуренции с пищевыми аминокислотами;
- ❑ отсутствие необходимости дальнейшего метаболизирования в ЦНС, в том числе с участием окислительных реакций;
- ❑ более длительный (по сравнению с леводопой) период полужизни и более длительная тоническая стимуляция постсинаптических рецепторов;
- ❑ меньший риск развития дискинезий;
- ❑ антидепрессивный эффект ряда препаратов (что весьма немаловажно с учетом закономерных изменений в эмоционально-волевой сфере в развернутой стадии болезни Паркинсона);
- ❑ нейропротективное действие.

Наиболее  
распространенные  
АДР:

- Бромокриптин;
- Перголид;
- Лизурид;
- Каберголин;
- Пирибедил;
- Ропинирол;
- Прамипексол;  
Апоморфин  
(применяется  
парентерально);
- Ротиготин  
(трансдермальный,  
в виде пластыря)

Побочные действия:

- Тошнота, рвота;
- сердечные  
аритмии;
- фиброз клапанов  
сердца;
- постуральная  
гипотензия;
- галлюцинации;
- нарушение сна;
- периферические  
отеки;
- феномен Рейно и  
др.

# Пирибедил

- Стимулирует дофаминовые рецепторы в ЦНС, преимущественно в ядрах экстрапирамидной системы. Увеличивает кровоснабжение тканей мозга, потребление ими кислорода, улучшает мозговой метаболизм. Стимулирует передачу нервных импульсов, повышает электрическую активность нейронов коры (как в период бодрствования, так и в период сна). Возбуждает периферические дофаминовые рецепторы в гладкой мускулатуре сосудов и оказывает вазодилатирующее действие.
- Быстро абсорбируется из ЖКТ. Максимальная концентрация достигается через 1 ч, связывание с белками плазмы низкое. Выводится преимущественно почками (68% в виде метаболитов) и с желчью (25%). Через 24 ч с мочой выводится около 50% препарата, через 48ч — 100%.

# Прамипексол

- Неэрготаминовый агонист дофаминовых рецепторов. Высокоселективно стимулирует дофаминовые рецепторы в полосатом теле, преимущественно  $D_3$ -подтип семейства  $D_2$ -рецепторов. По данным электрофизиологических исследований на животных активирует дофаминовые рецепторы в полосатом теле и черной субстанции, влияя, таким образом, на уровень импульсации в нейронах полосатого тела.
- Уменьшает тяжесть двигательных нарушений на любой стадии заболевания. Ослабляет симптоматику болезни (брадикинезия, тремор, ригидность и др.), уменьшает выраженность двигательных флуктуаций и дискинезий. Снижает выраженность депрессии и нейропсихологических нарушений, в т.ч. когнитивных функций.

# РОТИГОТИН

- Неэрголиновый агонист  $D_{1-3}$ -дофаминовых рецепторов, применяемый для лечения болезни Паркинсона. Терапевтический эффект ротиготина обусловлен активацией  $D_3$ ,  $D_2$  и  $D_1$ -рецепторов головного мозга. Ротиготин ослабляет выраженность клинических проявлений идиопатической болезни Паркинсона.
- На фоне применения ротиготина уменьшается тяжесть ночных и утренних симптомов БП, а, следовательно, клинически значимо улучшаются качество ночного сна и самочувствие пациентов в утренние часы.

# Апоморфин

- Быстродействующий агонист допамина, применяемый для лечения случайных эпизодов потери подвижности, обусловленных болезнью Паркинсона. Апоморфин может вводиться под кожу инъекционно при эпизодах «заклинивания или застывания» мышц, неспособности подняться с кресла или выполнять повседневную работу. Лечение «по необходимости» инъекциями Апоморфина может уменьшить потребность в регулярном приеме других лекарственных препаратов, которые применяются для лечения болезни Паркинсона. Вследствие чего снижается риск возникновения побочных эффектов, например, подергивание и другие неконтролируемые движения.

Спасибо за внимание!

