



Болезнь Паркинсона

Маркова В.В., кафедра нервных
болезней ЮУГМУ

Болезнь Паркинсона

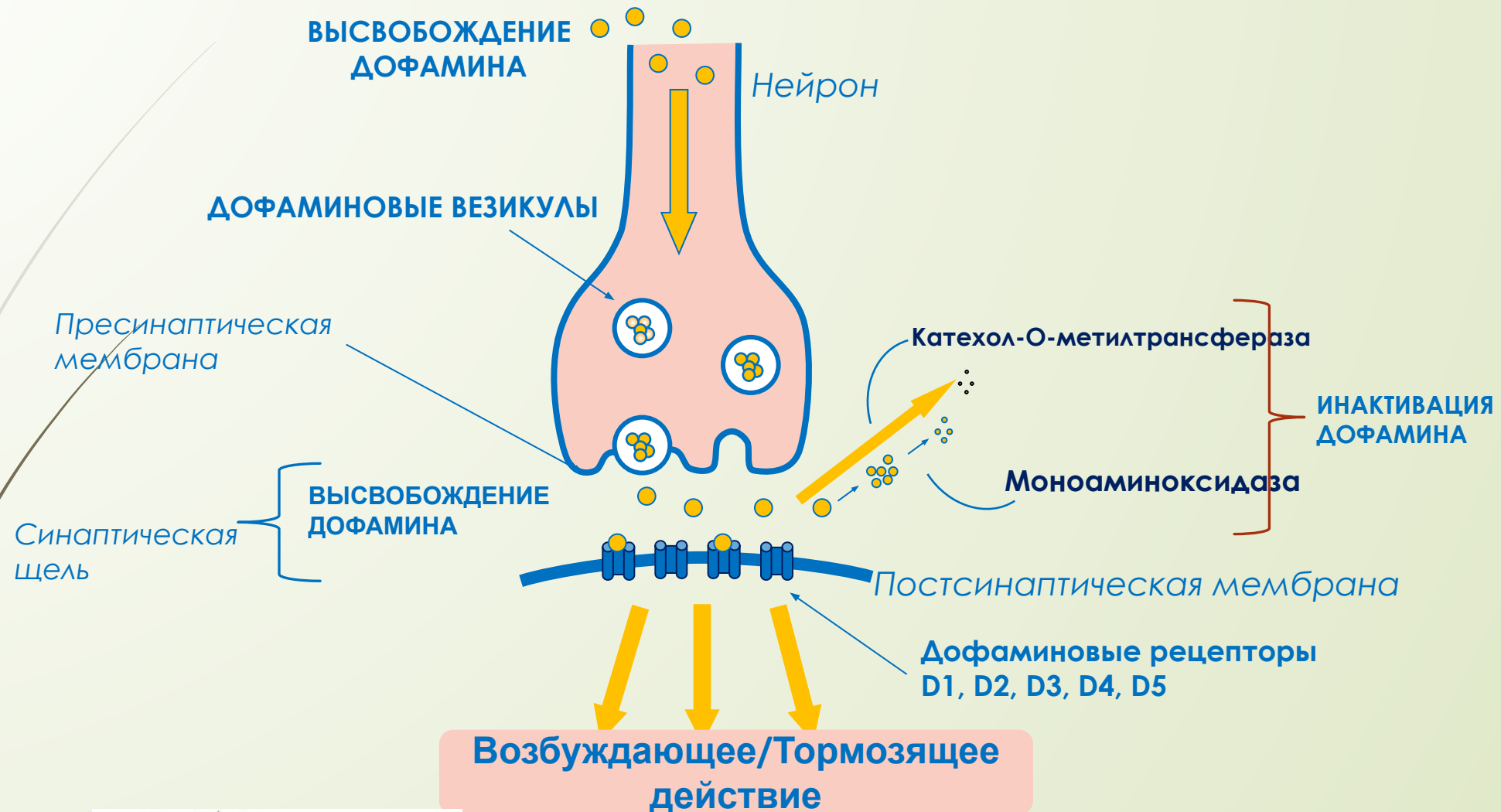
- хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции с накоплением в них белка α -синуклеина и образованием особых внутриклеточных включений (телец Леви), которое проявляется сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, а также широким спектром немоторных проявлений (психотических, вегетативных, сенсорных и др.)¹
- Синуклеин плохо выводится – главная причина накопления, а не гиперпродукция
- Отношение размеров тела клетки черной субстанции к ее аксону 1:10 000
- Левин О.С., Федорова Н.В./Болезнь Паркинсона. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс -информ, 2012. – 352 с.

Эпидемиология

- Распространенность болезни Паркинсона в общей популяции – **0,3%**
- Заболеваемость **13 на 100 000** населения в год
- Распространенность БП* среди лиц старше **60 лет** возрастает до **1%**
- В **5-10%** случаев первые симптомы заболевания появляются в возрасте **21- 40 лет** (БП* с ранним началом) или до 20 лет (ювенильная БП*)
- У мужчин БП развивается в **1,5 раза** чаще чем у женщин

В последние годы наблюдается увеличение распространенности БП, связанное с общим старением населения

Роль дофамина в процессе передачи нервного импульса




Кардинальные симптомы болезни Паркинсона

СИМПТОМ	ОПРЕДЕЛЕНИЕ
Тремор	Ритмичные возвратные движения, часто появляющиеся в руках, но могущие появляться также в стопах
Постуральная неустойчивость	Нарушение баланса, что часто приводит к падениям и склоненной позе
Брадикинезия (гипокинезия)	Замедление и утрата спонтанных и автоматических движений
Мышечная ригидность	Сопротивление движению, возникающее из-за нарушения баланса между активными и противоположными мышцами <small>Левин О.С., Федорова Н.В./Болезнь Паркинсона. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс -информ, 2012. – 352 с.</small>



Тенденции в отношении симптомов

- Постуральная неустойчивость вынесена из облигатных симптомов
 - Гипокинезия как главный симптом отошла на второй план, вперед выходит утомляемость
- 

Раннее выявление гипокинезии

- - найти декремент амплитуды
- - анализ попеременных движений
- - возможность смены ритма движений
- - моргает, жестикулирует, почерк,
- - ахейрокинез.




Раннее выявление ригидности

- - зеркальная проба: пронирует-супинирует одной рукой, а тонус смотреть в другой,
- - качание рук,
- - сопротивление латеральным наклонам шеи.



Раннее выявление тремора


- - усиливается при ходьбе,
 - - усиливается после физической нагрузки,
 - - касается молотка одной рукой, а смотреть на другую
- 

Как выявить тремор покоя

- Положить руки на колени, ладонь на ребро и отнимать от 100 по 7 пока
- Спираль Архимеда: при эссенциальном треморе большая спираль, витки не наезжают, с широкими промежутками между витками, спираль вытянута чуть под углом к вертикали, так как плоскость дрожания вертикальная, при болезни Паркинсона – тщедушная спираль, тремор ротационный



Что исключает болезнь Паркинсона

- Интенционный тремор
 - Симптом Бабинского
- 

Препараты леводопы

- Рассматриваются как «золотой стандарт» при лечении моторных нарушений
- Используются с конца 60-х годов
- Почти все больные болезнью Паркинсона, в конце концов, начинают принимать препараты леводопы вследствие прогрессирующего характера заболевания
- Часто используется в комбинации с другими препаратами
- Длительное использование сопровождается выраженными нежелательными явлениями:
 - Двигательные флюктуации (прекращение действия, внезапные паузы, феномен застывания)
 - Дискинезии (беспорядочные произвольные движения)
 - Дезориентация, зрительные галлюцинации
- Частота двигательных осложнений при лечении препаратами леводопы - 10% в год
- Дискинезия проявляется у 30%–50% пациентов, получавших препараты леводопы в течение 2- 5 лет или более



Когда назначать препараты леводопы

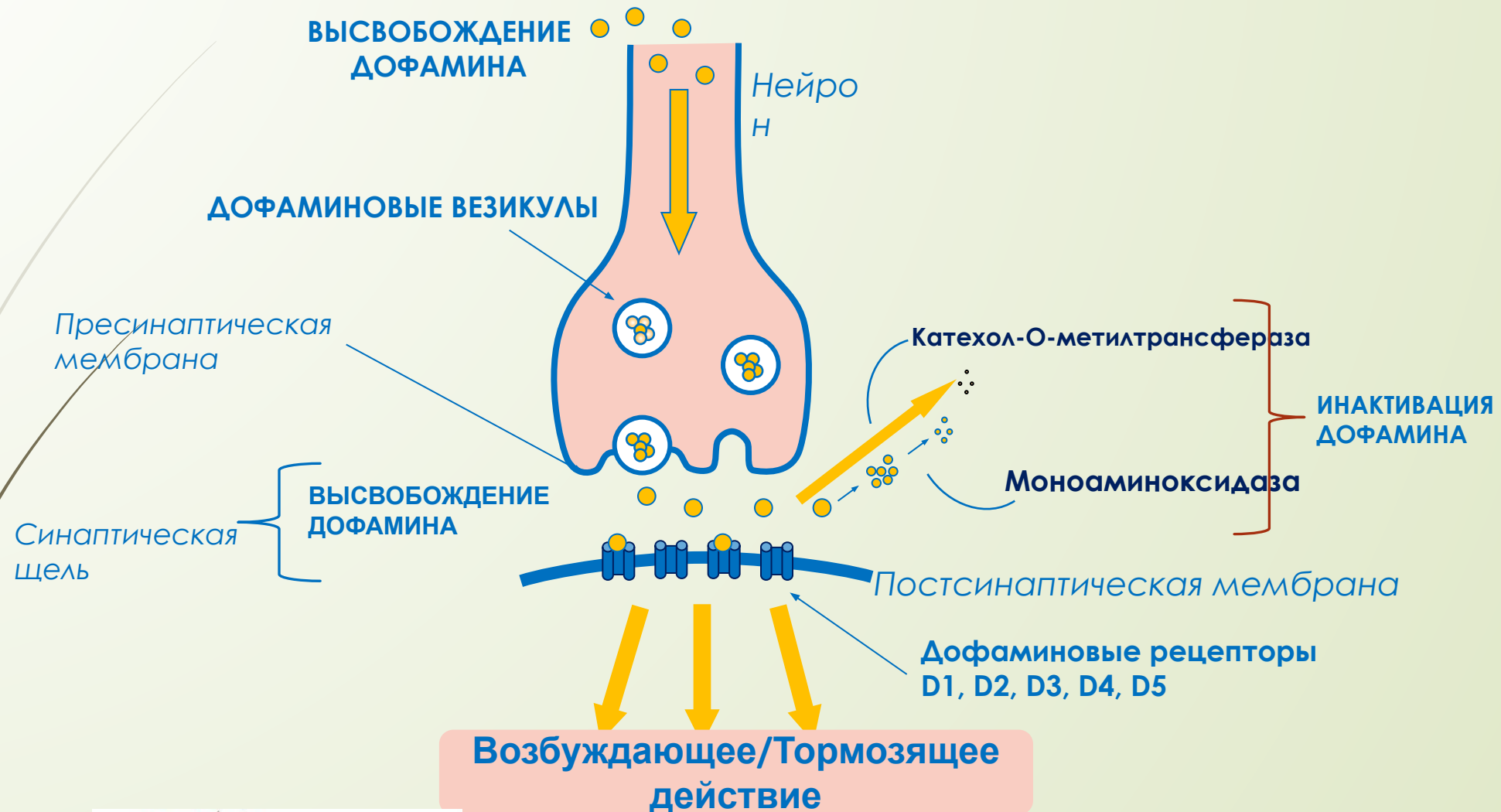
«Назначение леводопы хуже шагреновой кожи – возможности ее сморщиваются, даже если ими не пользоваться». О.С.Левин

1. Препараты леводопы влияют **на все проявления** болезни Паркинсона:

- Ригидность,
- Тремор,
- Постуральную неустойчивость,
- Когнитивные нарушения

2. По мере течения заболевания в бОльшей степени прирастают недофаминергические симптомы, на которые леводопа не влияет

Роль дофамина в процессе передачи нервного импульса



Продолжительность стадий болезни Паркинсона без назначения препаратов леводопы и при назначении

- 1 – гемипаркинсонизм – 3 года без назначения леводопы и 3 года при назначении,
 - 2 – две стороны – 3 года без назначения леводопы и 3 года при назначении,
 - 3 – умеренная постуральная неустойчивость – «леводопная» главная стадия – 1 год без назначения леводопы и 8,5 лет при назначении
 - – задача невролога: удлинить эту стадию, то есть важно правильно оценить постуральную неустойчивость
 - 4- передвигается с посторонней помощью – 2 года без назначения леводопы и 1,5 при назначении
 - 5 – прикован к постели - 5 лет без назначения леводопы и 1,5 при назначении
- почему 1,5 года – жизненный потенциал ограничен и израсходован на 3-ей стадии, когда еще есть мобильность.

С каких препаратов начинать лечение

- Пациент до 50 лет – начинать
- с ингибиторов МАО В (разагилин – азилект),
- агонистов дофаминовых рецепторов,
- амантадина.

Если заболевание начинается с дистонии стопы – назначать холинолитик, но как можно короче, затем перейти на низкие дозы леводопы 100-200 мг/сут (по 1/4 накома 2-4 раза)

С каких препаратов начинать лечение

Пациент 50-70 лет - начинать

- с ингибиторов МАО В (разагилин – азилект) ,
- агонистов дофаминовых рецепторов,
- амантадина ,
- Затем перейти на низкие дозы леводопы 300-400 мг/сут (по 0,5 таблетки накома 3-4 раза в день), максимум до 400-600 (по 1 таб 2-3 раза в день)

Очень важен тест рисования часов, он коррелирует с общим когнитивным снижением:

- плохо рисует часы – назначать препараты леводопы,
- хорошо рисует часы – назначать агонисты дофаминовых рецепторов



С каких препаратов начинать лечение

- После 70 лет – сразу назначать препараты леводопы.
- Избегать холинолитиков (циклодол)



Начальная доза леводопы 50 Мг

$\frac{1}{4}$ таблетки накома

$\frac{1}{4}$ таблетки мадопара 250 мг

Как назначать препараты леводопы при болезни Паркинсона

	утро	день	вечер
1 неделя	50	0	0
2 неделя	50	50	0
3 неделя	50	50	50
4 неделя	100	50	50

Моторные осложнения болезни Паркинсона

Эпизоды застывания

Неспособность начать движение или внезапная блокада осуществляемого движения при столкновении с внешним стимулом, таким как дверной проем, например. Во время эпизода застывания, пациент ощущает, как будто его ноги прилипли к земле, но верхняя часть туловища хочет двигаться.

Дискинезия

Непроизвольные движения частей тела, которые выглядят как скручивающие или непрекращающиеся движения, которые пациент очень плохо контролирует; дискинезии связаны с лечением. Моторные осложнения, такие как дискинезия, возникают у 50-90% пациентов, которые получали лечение препаратами леводопы в течение 5-10 лет.

Дистония

Непрерывное сокращение группы мышц или частей тела. Дистония вызвана продолжительным сокращением мышцы без расслабления, которое у пациентов с болезнью Паркинсона обычно связано с длительным применением препарата леводопы.



Dhawan V, et al. Sleep-related problems of Parkinson's disease. *Age Ageing*. 2006;35(3):220-228
Rao G et al. *JAMA* 2003; 289: 347-53

ФЛЮКТУАЦИИ И ДИСКИНЕЗИИ

- Флюктуации появляются **в первые 2 года, а не 5 лет**
- По мере увеличения дозы возрастает риск дискинезий
- «Порог» лежит на уровне 350-400 мг/сут (между 0,75-0,5-0,5 таблетки накома и 1--0,5-0,5 таблетки накома)
- Лечение изнашивания дозы, синдромов on-off:
 - низкобелковая диета,
 - кратность приема 5-6 раз в день,
 - доза до 1000-1200 (4-5 таб накома),
 - назначение препаратов других групп

Моторные осложнения болезни Паркинсона

Моторные флюктуации

Феномен «истощения» («истощение конца дозы»)

Ослабление эффекта к концу действия очередной дозы леводопы с его укорочением до 2-3 часов, что приводит к усилению симптомов паркинсонизма в утренние часы или к моменту приема очередной дозы

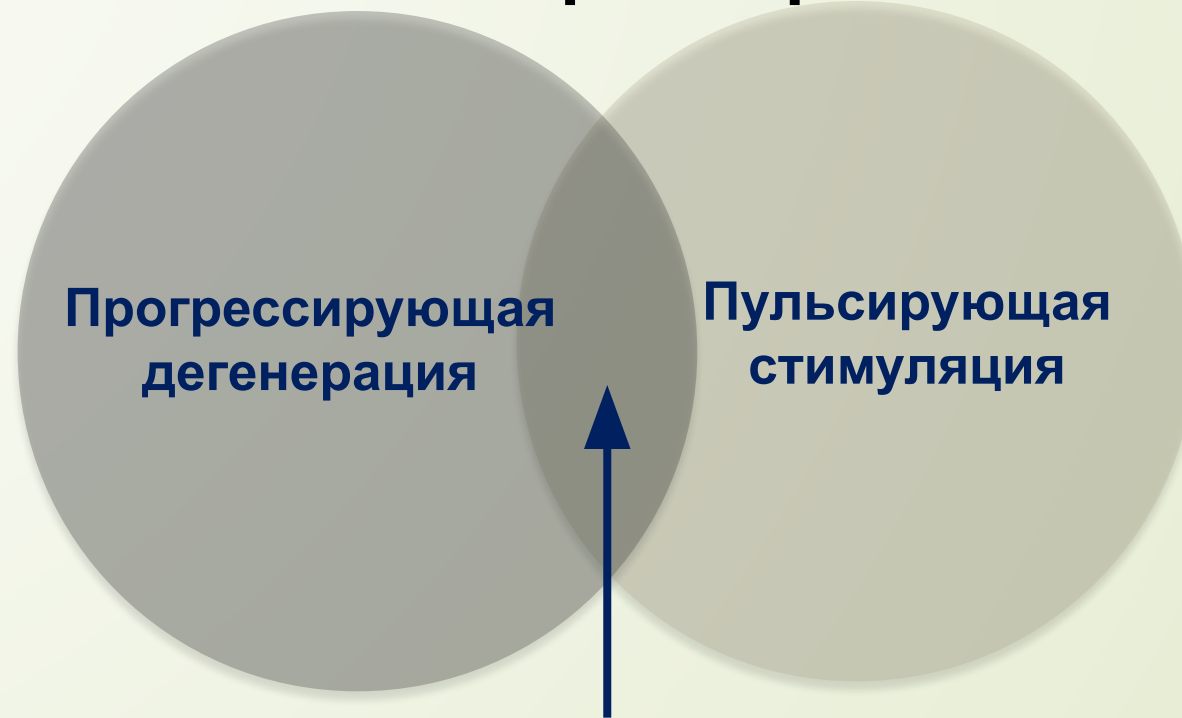
Феномен «включения–выключения»


Переходы от относительно мобильного состояния (на фоне действия препарата леводопы) к обездвиженности, которые с течением времени становятся более выраженными и проявляются все более резко (в течение нескольких минут)

Левин О.С., Федорова Н.В./Болезнь Паркинсона. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс -информ, 2012. – 352 с.
Olanow CW et al. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:382–92.



Моторные осложнения развиваются в результате взаимодействия двух факторов



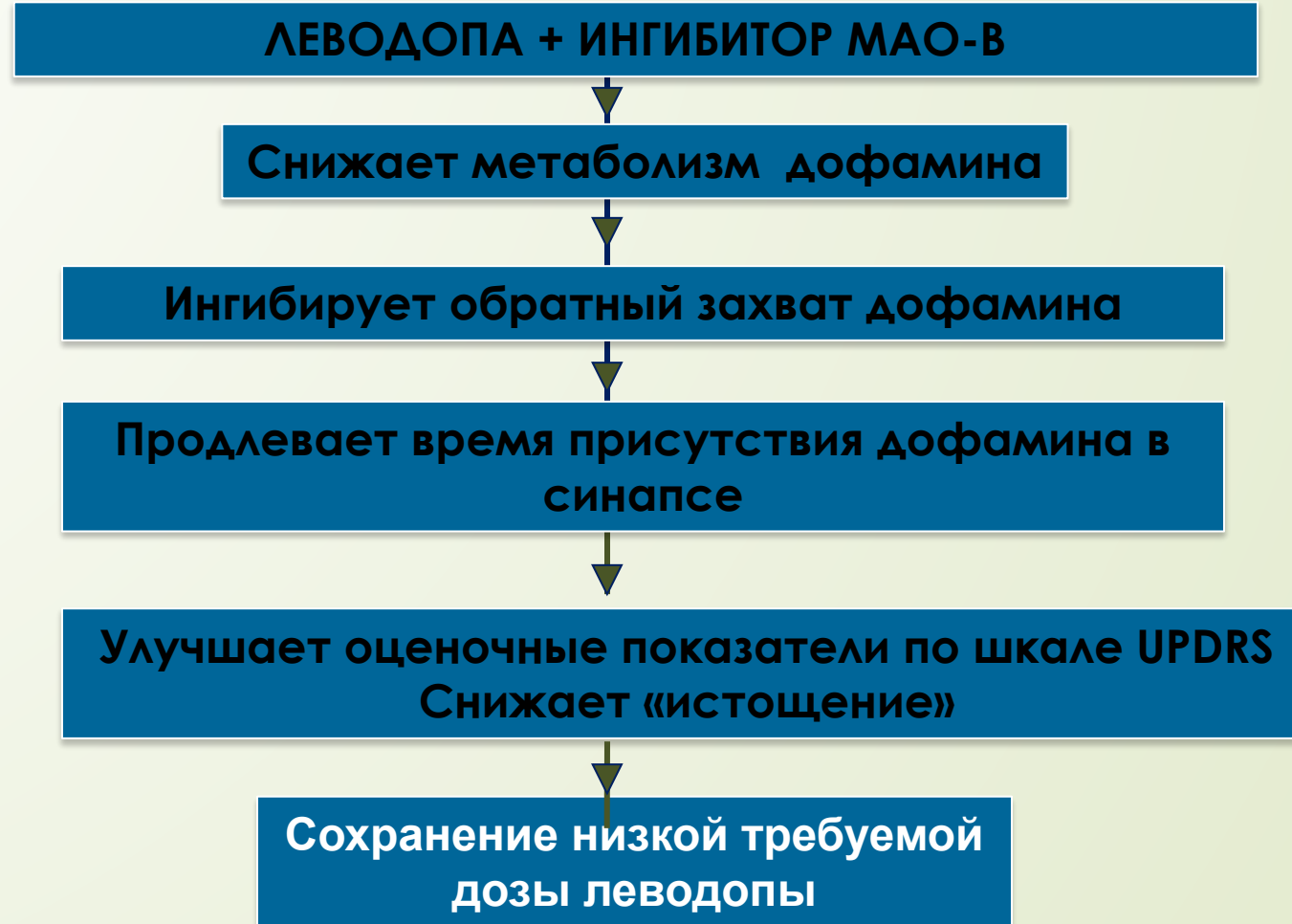


Лечение флюктуаций и дискинезий

- Азилект
- Сталево
- Амантадин

Уровень доказательности А в
лечении дискинезий

Стратегия оптимизации леводопатерапии



Munchau A, Bhatia KP. *Postgrad Med J* 2000;76:602–10

Lo SE, Jain S. *Neurology* 2006;E28

Parkinson's study group. *Arch Neurol* 2004;61:561–6

Rascoll O et al. *Lancet* 2005; 365:947–54

Азилект повышает концентрацию дофамина в синапсе до оптимального уровня

Азилект необратимо связывается с ферментом моноаминоксидазой-B (MAO-B)¹

MAO-B участвует в метаболизме дофамина^{1,3}

MAO-B – фермент, который расщепляет как эндогенный дофамин, так и экзогенный дофамин, образующийся в результате метаболизма леводопы.

Азилект – необратимый ингибитор MAO-B^{1,3}

Азилект – ингибитор MAO-B второго поколения, который необратимо связывается с активным центром фермента MAO-B.

Азилект блокирует инактивацию дофамина в полосатом теле^{1,3}

Азилект блокирует инактивацию природного, образующегося в полосатом теле (эндогенного) дофамина, а также дофамина, образующегося в результате метаболизма леводопы (экзогенного).

Азилект позволяет извлечь максимальную пользу



синаптического дофамина^{1,3}

P. Jenner and J.W. Langston, *Mov Disord.* 2011;26(13):2316-2323
B.J. Koozilam, *Patient Prefer Adherence* 2011;5:57-64

CNS-AZIneu-EL-120515-EL-1508-110516

Таблетки Сталево

Компоненты	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, дозировка		
	50/12,5/ 200 мг	100/25/200 мг	150/37,5/200 мг
<i>активные вещества</i>			
леводопа, мг	50	100	150
карбидопа моногидрат, мг (соответствует карбидопе, мг)	13,5 (12,5)	27 (25)	40,5 (37,5)
энтакапон, мг	200	200	200

Назначение сталево

- Таблетка не делится
- Пока доза леводопы не достигнет 400 мг/сут (по ½ таблетки накома 4 раза в день) сталево не назначать, так как энтакапон не будет иметь влияния
- Максимальная доза сталево - 8-10 таблеток в день, иначе развивается передозировка по энтакапону
- Оптимальная схема: днем принимать леводопу в виде обычных форм (наком, мадопар), на ночь назначать леводопу в виде сталево

Когда назначать холинолитики

- Если имеется болевой синдром, связанный с дистонией и акатизией
- **Акатизия** — клинический синдром, характеризующийся постоянным или периодически возникающим неприятным чувством внутреннего двигательного беспокойства, внутренней потребности двигаться или менять позу, и проявляющийся в неспособности больного долго сидеть спокойно в одной позе или долго оставаться без движения



Обязательно говорить больным

- Необходимо использовать больные конечности
- Двигаться

Назначение леводопы при синдроме паркинсонизма

- Лечение паркинсонизма при **мультисистемной атрофии**: препараты леводопы до 1000 мг/сут (5 таблеток в сутки) не менее 3 месяцев, положительное влияние препаратов других групп не доказано
- Лечение паркинсонизма при **прогрессирующем надъядерном параличе**: препараты леводопы до 1500 мг/сут (7 таблеток в сутки), возможно назначение амантадинов (мидантан, ПК-Мерц) до 400 мг/сут
- Лечение паркинсонизма при **деменции с тельцами Леви** – препараты леводопы не более 400 мг в сутки (2 таблетки)



Спасибо за внимание