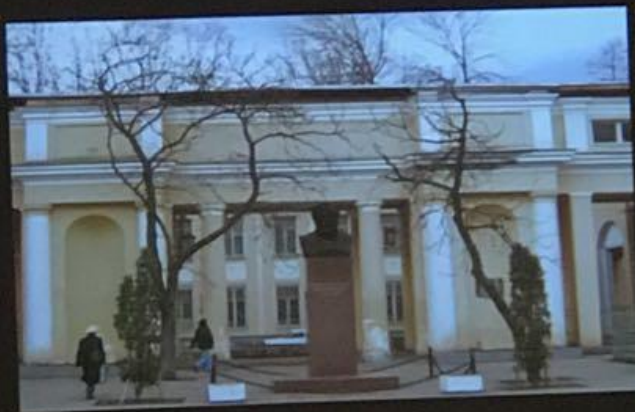


Как лечить болезнь Паркинсона в 2018 году



О.С.Левин

*Кафедра неврологии РМАНПО
Центр экстрапирамидных заболеваний*

10 самых частых причин паркинсонизма

Болезнь	Частота
Болезнь Паркинсона	67–80%
Деменция с тельцами Леви	8–12%
Мультисистемная атрофия	4–6%
Прогрессирующий надъядерный паралич	4–6%
Сосудистый паркинсонизм	3–6%
Лекарственный паркинсонизм	2–4%
Паркинсонизм при гидроцефалии	0,5–2%
Синдромический паркинсонизм	0,5–1%
Секундарный паркинсонизм	< 1%
Токсический паркинсонизм	< 1%

Альцгеймер

Дифференциальная диагностика эссенциального и паркинсонического тремора

Формула тремора	Эссенциальный тремор Постуральный ≈ кинетический (интенционный) >> покоя	Паркинсонизм Покоя >> постуральный > кинетический (не интенционный)
Тремор головы	+++	±
Тремор голоса	+++	-
Односторонний тремор	+	+++
Пауза при движении	-	+++
Тремор ног раньше рук	-	+++
Гипокинезия и ригидность (не зубчатое колесо)	±	++
Семейный анамнез	+++	±
Чувствительность к алкоголю	+++	±
Чувствительность к леводопе	-	+++

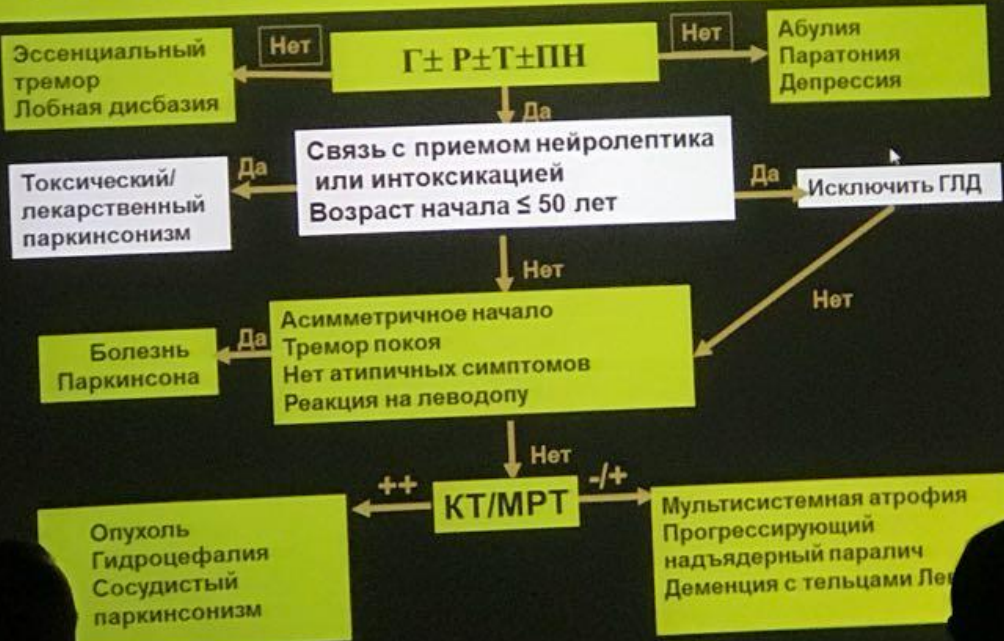
Проявления гипокинезии

- Замедленность движений
- Затруднение инициации движений
- Быстрое уменьшение амплитуды и скорости при повторяющемся движении



- Гипомимия
- Редкое мигание
- Гипофония
- Микрография
- Микробазия
- Затруднения при вставании со стула и поворотах

5 шагов диагностики паркинсонизма



Критерии диагностики болезни Паркинсона



Основные признаки

1. Постепенное начало
2. Асимметричная симптоматика
3. Классический тремор покоя
4. Высокая эффективность дофаминергических средств

Дополнительные признаки

1. Медленное прогрессирование
2. Сгибательная поза
3. Отсутствие атипичных симптомов
4. Отсутствие очаговых изменений при КТ/МРТ, которые бы объяснили клиническую картину



Диагностические критерии сосудистого паркинсонизма

Диагностика сосудистого паркинсонизма требует наличия клинических признаков паркинсонизма, цереброваскулярного заболевания и **не менее 2 из 3 следующих критериев**

1. Атипичный паркинсонизм

- ☑ Атипичные проявления паркинсонизма
- ☑ Атипичные сопутствующие признаки

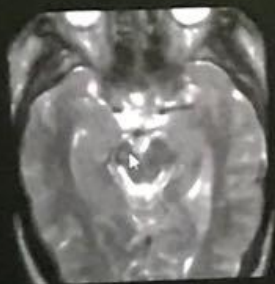
2. Течение заболевания

- ☑ Острое/подострое начало (в течение 6 месяцев после инсульта) с последующей стабилизацией и регрессом симптомов
- ☑ Ступенеобразное течение с чередованием периодов быстрого прогрессирования, стабилизации и регресса симптомов

3. Нейровизуализационные изменения

- ☑ Поражение «стратегических» для развития паркинсонизма зон (скорлупы, наружного сегмента бледного шара, подкоркового белого вещества, лобных долей, среднего мозга, таламуса)

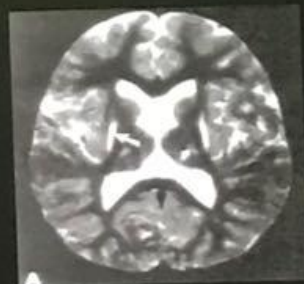
Изменения МРТ при сосудистом паркинсонизме



1



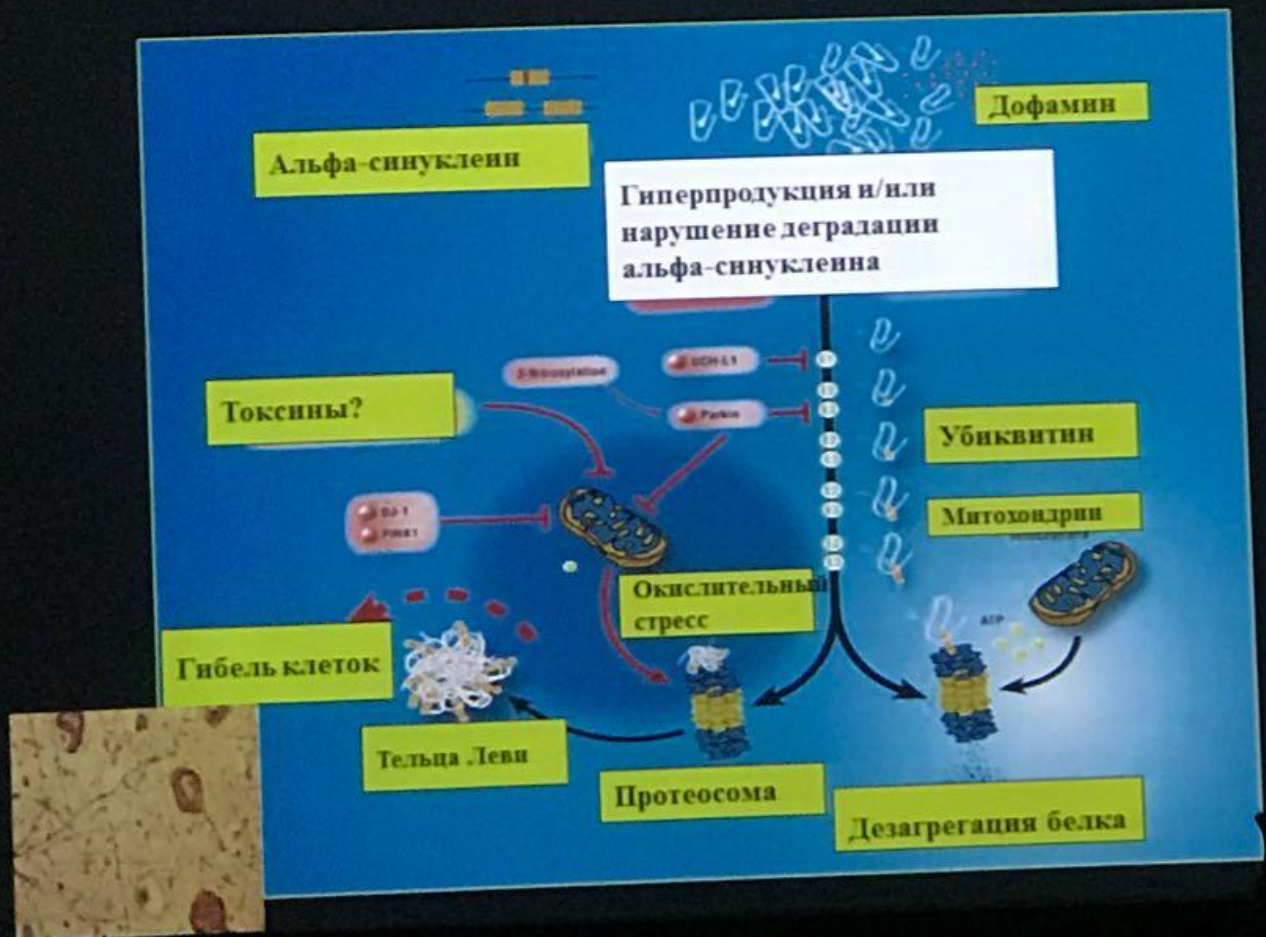
2



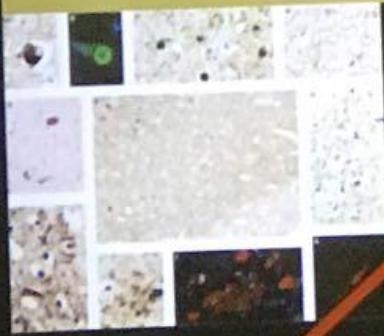
3

Нигростриарный тип
Фронтостриарный тип
Стриатопаллидарный тип

Патогенез болезни Паркинсона



Патоморфологические стадии развития болезни Паркинсона (по Braak et al., 2003)



VI стадия: премоторная кора,
первичные зоны коры

V стадия: ассоциативные зоны коры

IV стадия кора медиальных отделов
височной доли

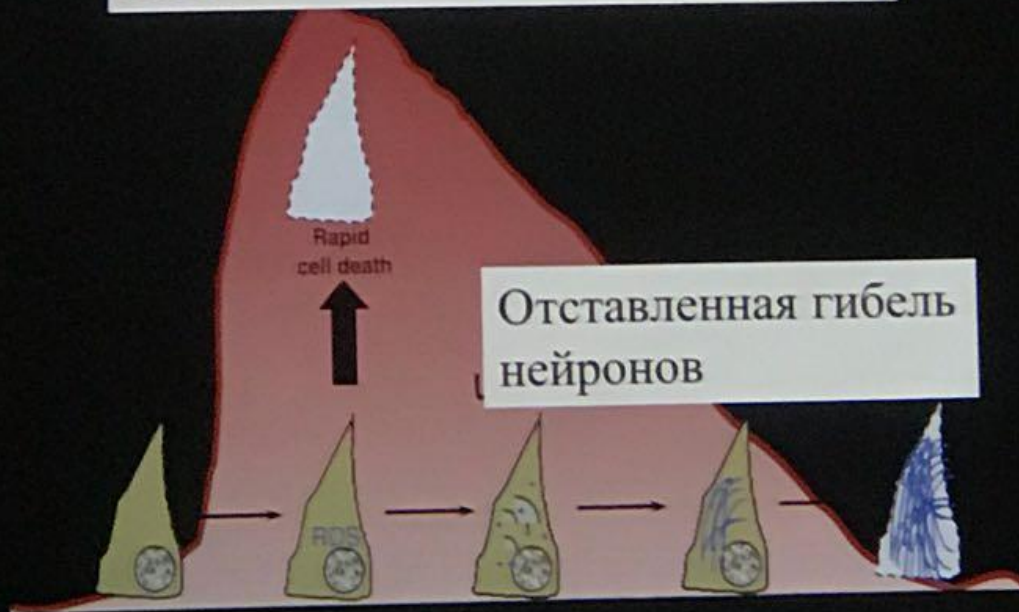
III стадия (черная субстанция,
центральное ядро миндалина, ядро Мейнерта)

II стадия (ядра шва, голубое пятно,
гигантоклеточное ретикулярное ядро)

I стадия (обонятельная луковица,
дорсальное ядро блуждающего нерва)

БОЛЬШИНСТВО НЕЙРОНОВ
ПОГИБАЮТ НА ЭТОЙ СТАДИИ

ROS level



Отставленная гибель
нейронов

Rapid
cell death

5 стадий болезни Паркинсона (по Хен - Яру)

I

Гемипаркинсонизм (3/3 года)

II

Двусторонние симптомы (3/3 года)

III

Умеренная постуральная
неустойчивость (1/8,5 лет)

IV

Передвигается с помощью
(2/1,5 года)

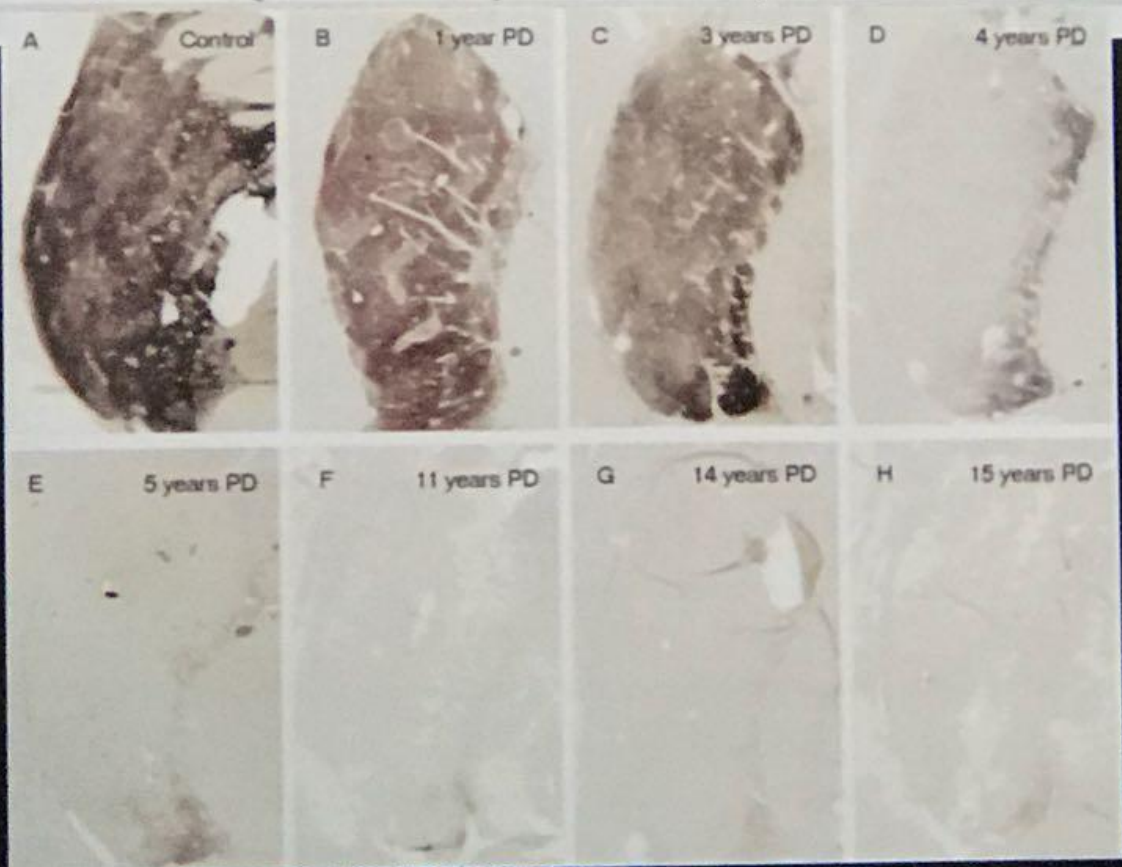
V

Прикован к постели
(5/1,5 года)

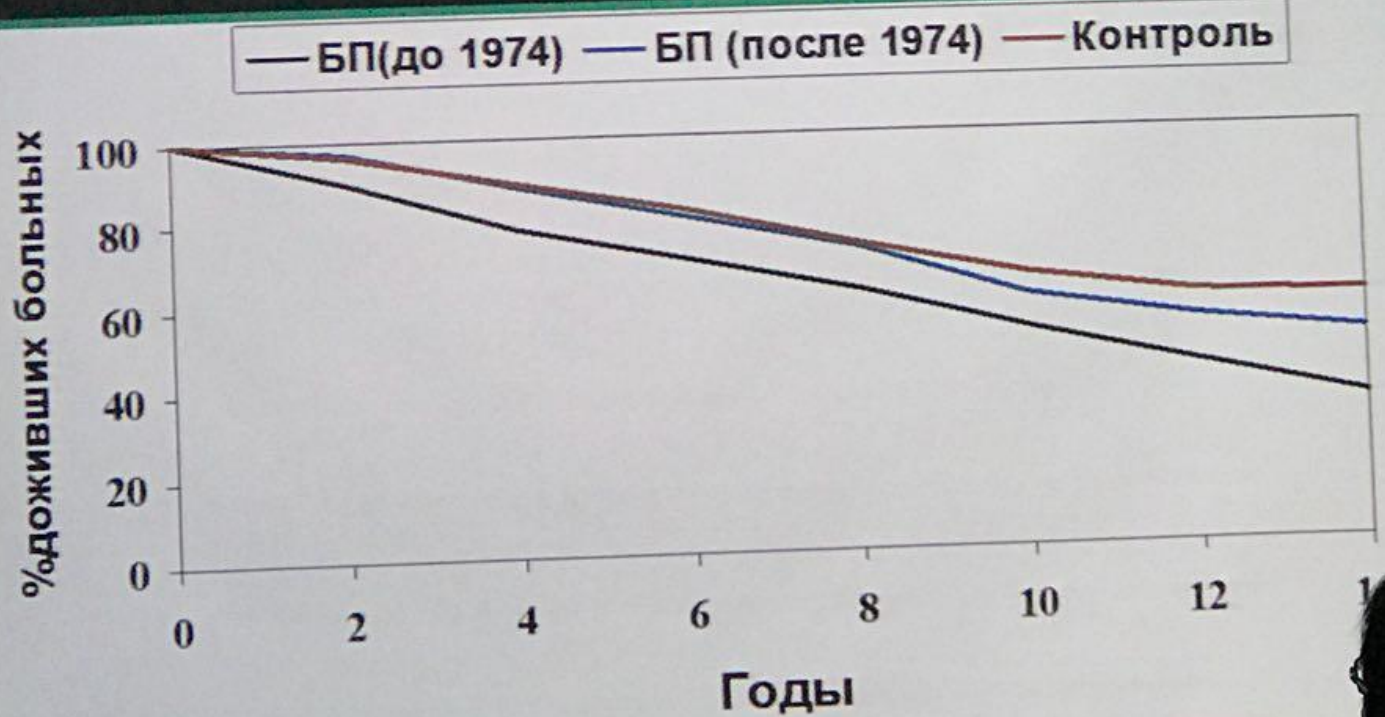
Феномен 4-го (5-го) года ?

Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease

Jeffrey H. Kordower,^{1,*} C. Warren Olanow,^{2,*} Hemraj B. Dodiya,¹ Yaping Chu,¹



Выживаемость больных с болезнью Паркинсона



Симптоматическая терапия

Моторные проявления

Усиление дофаминергической передачи

Леводопа

Агонисты дофаминовых рецепторов

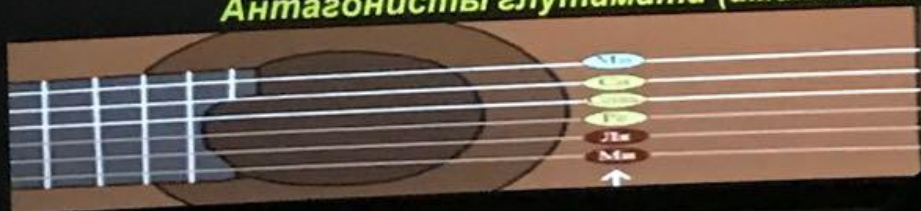
Ингибиторы MAO B

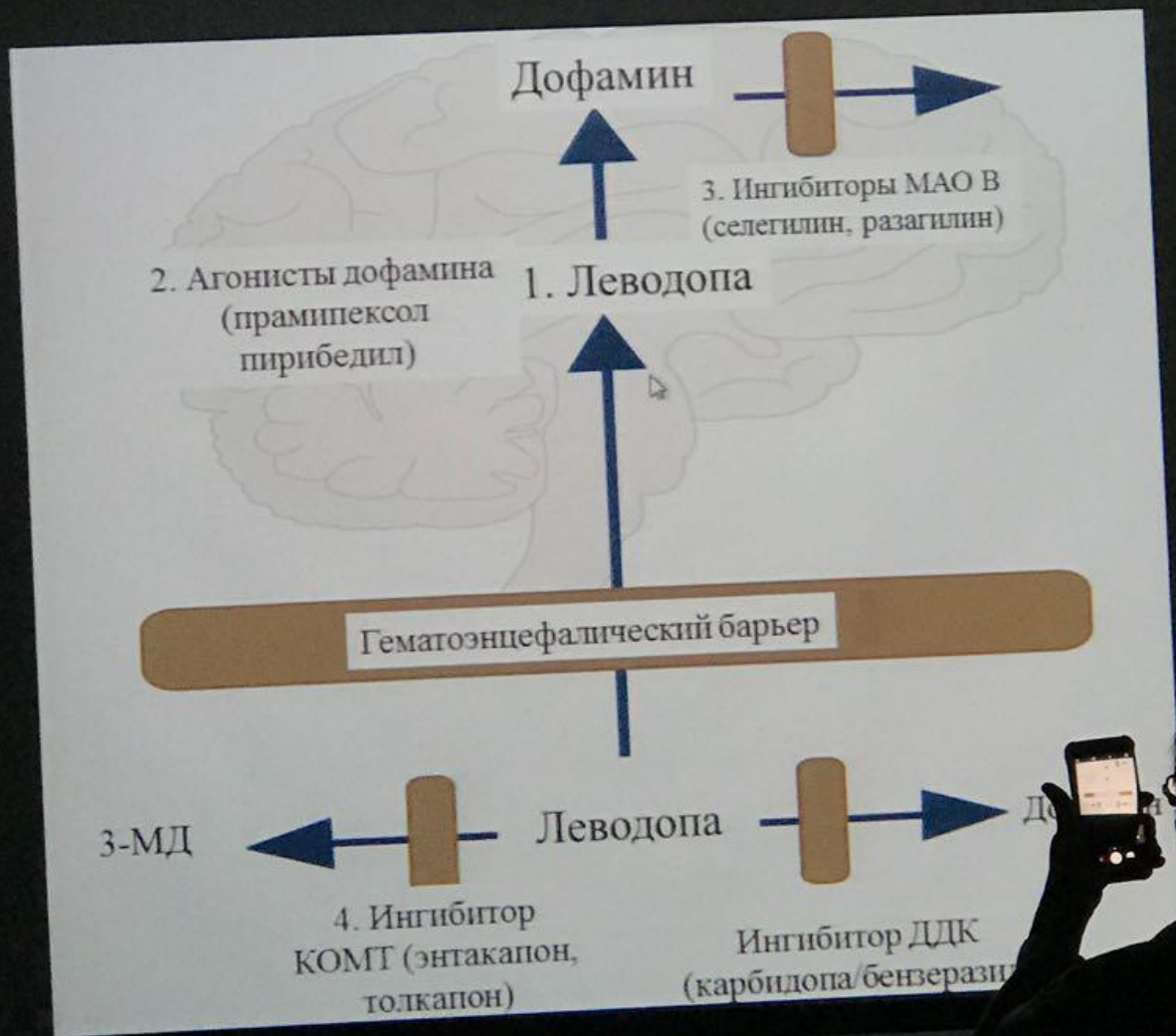
Ингибиторы КОМТ

Воздействие на другие нейромедиаторные системы

Холинолитики

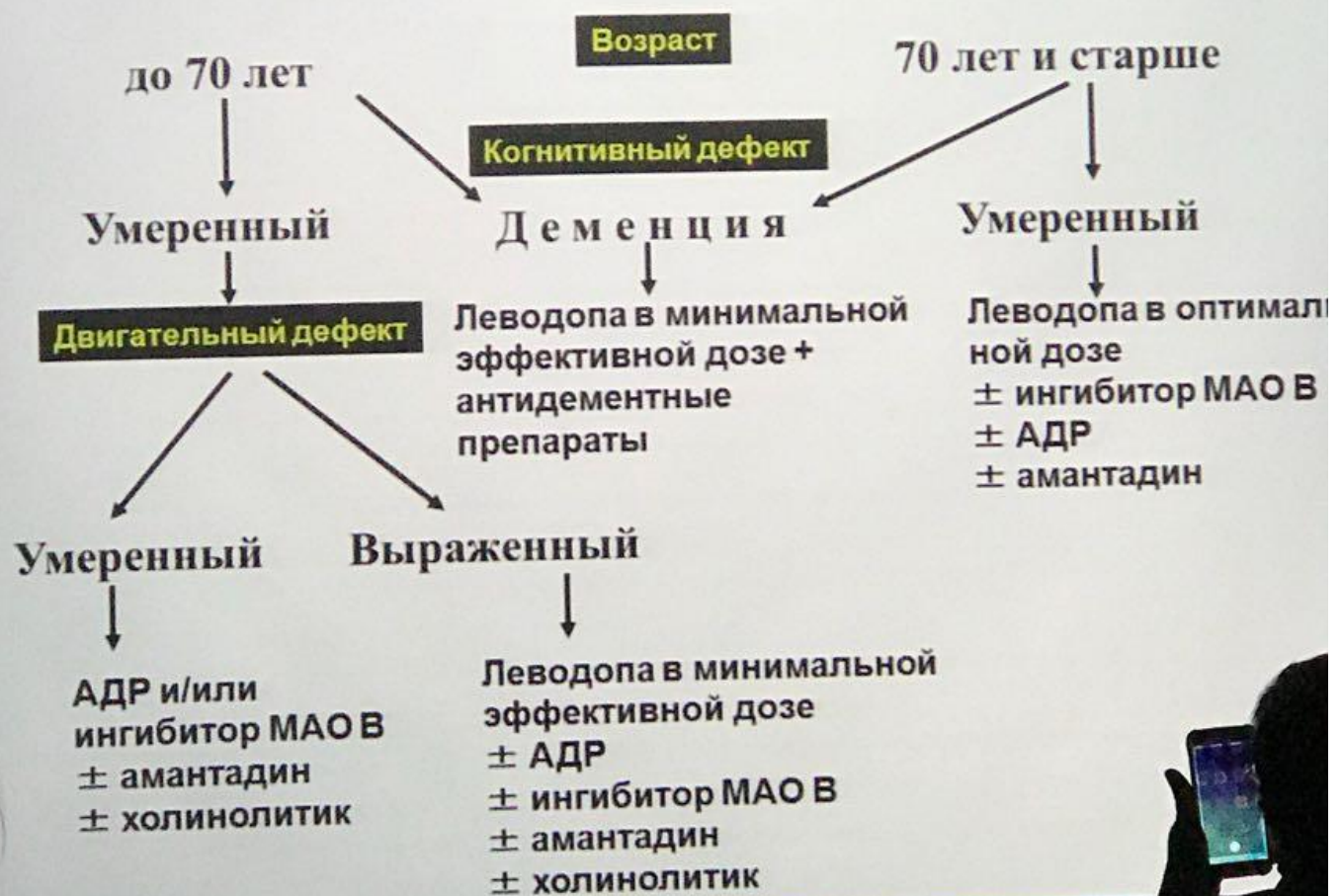
Антагонисты глутамата (амантадин)





	За	Против
Леводопа	Наилучший функциональный результат Повышение выживаемости Нейропротекторный эффект?	Флуктуации и дискинезии
Агонисты дофамина	По эффективности приближаются к леводопе Возможность длительной компенсации при низком риске дискинезий и флуктуаций Нейропротекторный эффект?	Относительно частые побочные эффекты
Ингибиторы MAO типа В	Нейропротективный эффект Снижение риска застываний	Стоимость Умеренная эффективность
Амантадин	Снижение риска деменции?? Повышение выживаемости?? Нейропротективный эффект??	Малая эффективность Возможность развития толерантности
Холинолитик	Ослабление тремора	Негативное долгосрочное влияние на когнитивные функции

Алгоритм начала лечения БП



Агонисты дофаминовых рецепторов

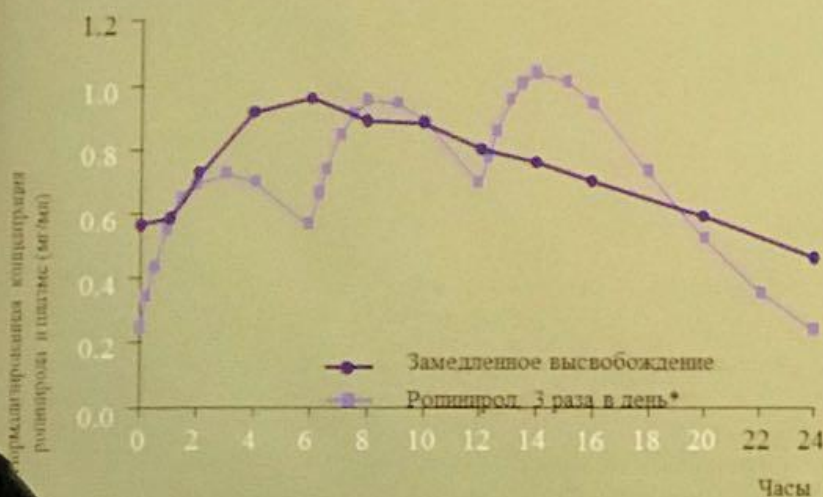
Препарат	Суточная доза, мг	Биодоступность (%)	T1/2	D1	D2	5-HT	$\alpha 1$	$\alpha 2$
<u>Неэрготиновые</u> Трамипексол (мирапекс)	1,5-4,5	>90	8-12	0	+++	0/+	0/+	+
Тирибедил (проноран)								
Ропинирол (реквив синдранол)	150-300	10	20	0	+++	0	0/+	--
Эрготиновые Бромокриптин (парлодел)	4-24	60	24	0	+++	0	0	0
10 - 60	6	3-8	-	++	++	++	++	
Саберголин (достинекс)	2-6	50	65-110	0/+	+++	++	++	++

Table IV. Summary. Presence of each adverse event in comparison with placebo

Adverse event	Ropinirole	Bromocriptine	Cabergoline	Rotigotine	Pramipexole	Pergolide
Nausea	↑↑	↑	↔	↑↑	↑	↑↑
Dizziness	↑	↔	NA	↑	↑	↑↑↑
Somnolence	↑↑	↑	NA	↔	↑	↑↑
Dyskinesia	↑↑	↔	NA	↑↑	↑↑	↑↑
Insomnia	↔	↔	NA	↑	↑	↑↑
Headache	↔	↔	NA	↔	↑	↔
Orthostatic hypotension	↔	↔	↑↑	↔	↔	↔
Vomiting	↑↑	↔	NA	↑↑↑↑↑	↔	↔
Hallucinations	↑↑	↔	↔	↑↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑↑
Confusion	↔	↔	↔	NA	↑↑	↔
Constipation	↔	↔	↔	↔	↑↑	NA
Abdominal pain	↔	NA	NA	NA	↔	NA

NA = one or no studies available not meta-analysed; ↔ denotes no significant difference in rate of adverse events compared with placebo
 ↑ denotes increase in the rate of adverse events compared with placebo (greater number of arrows indicates greater magnitude of increase)

Динамика концентрации ропинирола (синдранола) в течение суток при приеме стандартного препарата и препарата с замедленным высвобождением



Синдранол обеспечивает непрерывную доставку ропинирола в течение суток

Общее воздействие в течение 24 часов (AUC_{0-24}) при приеме обоих препаратов эквивалентно

При приеме стандартного ропинирола концентрация препарата в крови подвержена 5-кратным колебаниям, при приеме синандрола - 2-кратным

Скорость абсорбции ропинирола при приеме синдранола не подвержена влиянию приема пищи

Схема титрования дозы синдранола

	Дневная доза (мг/день)	
Уровень дозы		
1	2.0	
2	4.0	
3	6.0	
4	8.0	
5	12.0	
6	16.0	
7	20.0	
8	24.0	

Леводопный эквивал

Препарат	
Леводопа	100 мг
Пирибедил	100 мг
Бромокриптин	10 мг
Ропинирол	4 мг
Прамипексол	1 мг

Эволюция клинической картины болезни Паркинсона

■ Дофаминергические симптомы:

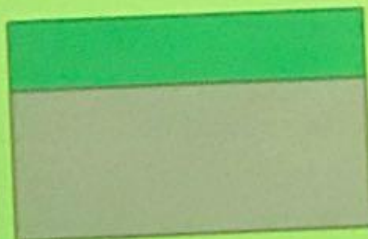
Гипокинезия
Ригидность
Тремор

■ Недофаминергические симптомы:

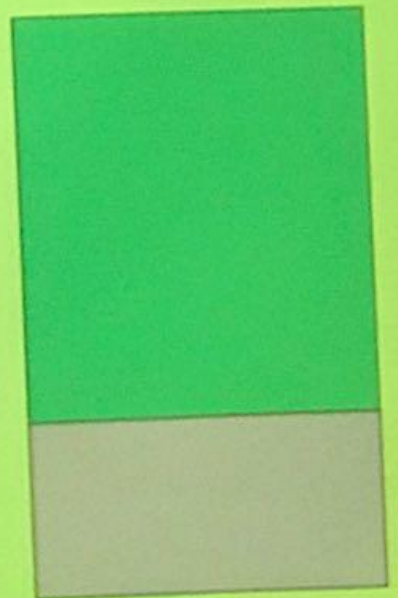
Аксиальные двигательные нарушения
Вегетативная недостаточность
Психические расстройства



Ранняя стадия

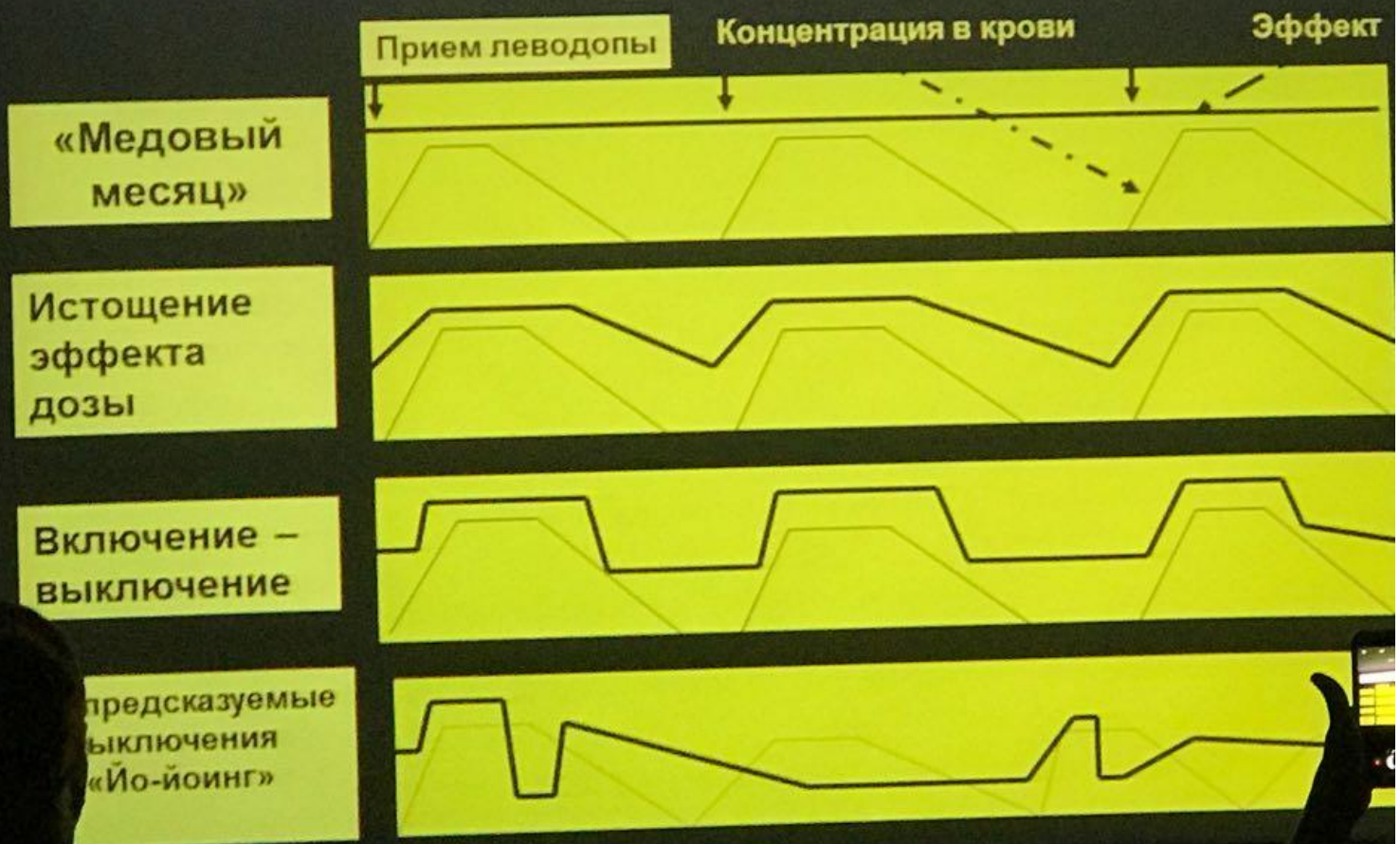


Развернутая стадия



Поздняя стадия

«Медовый месяц» и моторные флуктуации



	Краткосрочная реакция	Долгосрочная реакция
Время до появления реакции	Через 30-40 мин после приема очередной дозы	Необходим регулярный прием в течение недель/месяцев
Длительность	2-4 часа	Дни-недели, снижение по мере прогрессирования
Время усиления симптомов после отмены леводопы	Немедленно	Недели
Вклад в суммарный эффект леводопы	1/2-2/3	1/3-1/2
Связь с флуктуациями и дискинезиями	Да	Нет*
препараты, индуцирующие реакцию	Леводопа, апоморфин (агонист D1 и D2-рецепторов)	Леводопа, агонисты D2-рецепторов, поддерживается апоморином

Факторы, снижающие приверженность больных БП лечению

Возраст 50-70 лет

Длительность заболевания менее 5 лет

Начальные стадии

Женский пол

Дрожательная форма

Быстрый и средний темп прогрессирования

Нет флуктуаций/наличие дискинезий

Умеренная и выраженная депрессия

Выраженные когнитивные нарушения

Отсутствие внешнего контроля

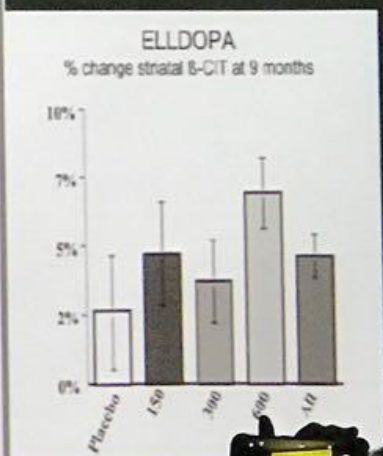
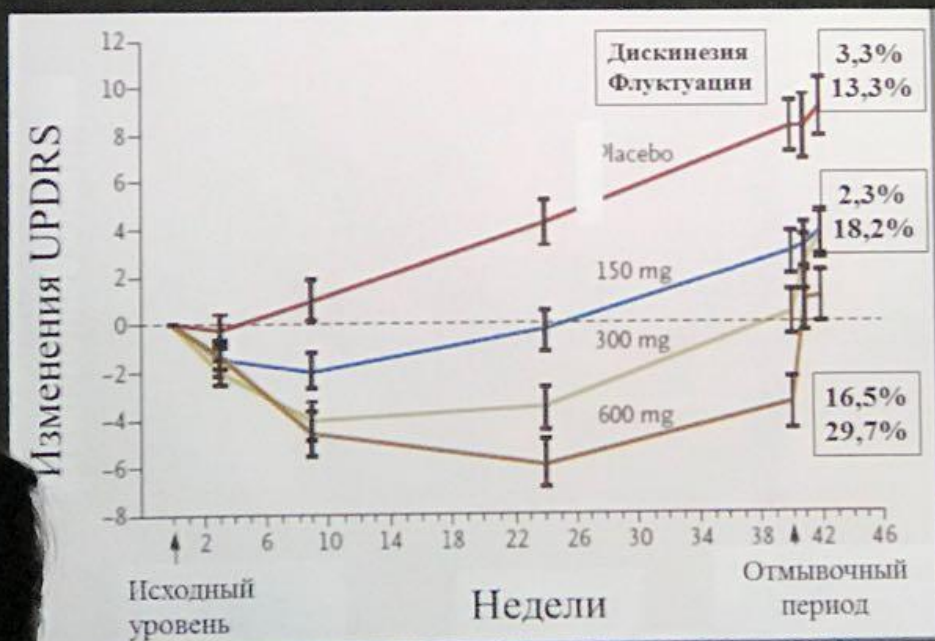
Взаимоотношения с врачом

Внутренняя картина болезни

Сложность схемы лечения

80% пациентов улучшили приверженность при приеме
лекарств 1 раз в день

Результаты исследования ELLDOPA (Parkinson study group, 2004)



Fahn et al, 2004

Показания к нейрохирургическому вмешательству

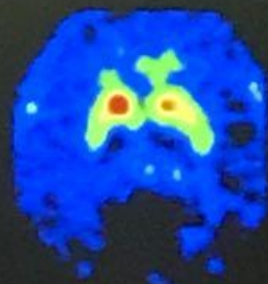
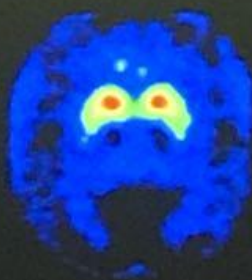
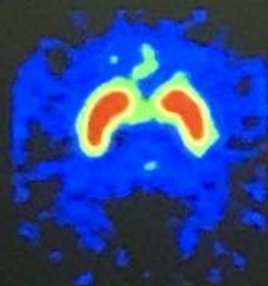
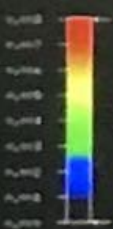


1. Установленный диагноз БП
2. Чувствительность к леводопе (включение/выключение > 30%)
3. Возраст ≤ 75 лет
4. Длительность заболевания > 5 лет
5. Тяжелые флуктуации, дискинезии, не корригируемые адекватными дозами дофаминергических средств
6. Плохая переносимость леводопы (дискинезии), делающая невозможным повышение дозы до эффективного уровня
7. Наличие тремора, не устранимого адекватной дозой противопаркинсонических средств
8. Отсутствие грубых нарушений ходьбы в периоде «включения»
9. Отсутствие выраженных когнитивных или аффективных расстройств, серьезных соматических заболеваний

Не облегчает симптомы, сохраняющиеся в периоде «включения», не устраняет необходимость в фармакотерапии!

Снижение активности холинергических систем
при болезни Паркинсона с деменцией
(Hilker et al, 2005)

FDOPA



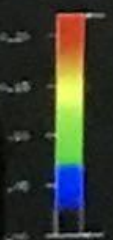
K_1

controls

PD

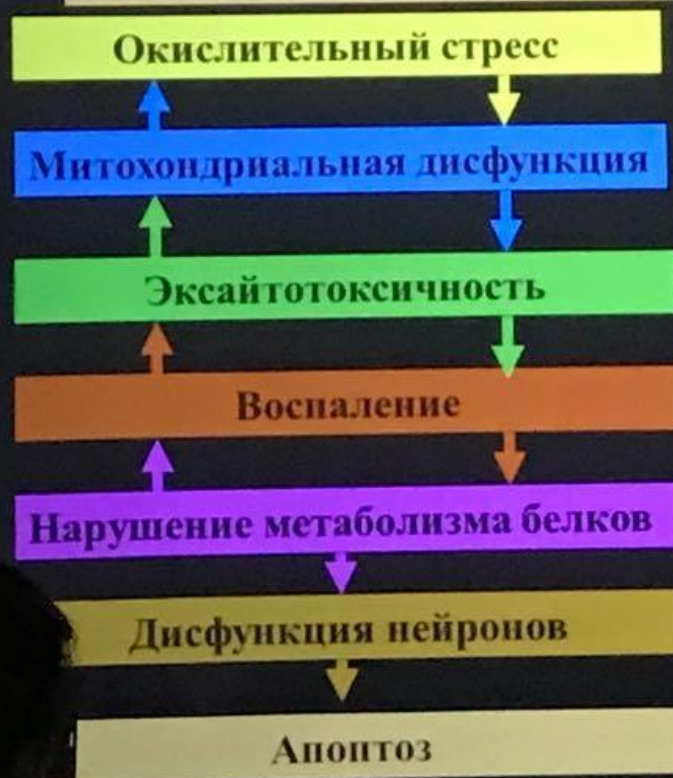
PD-D

MP4A



K_3

Патогенез болезни Паркинсона



Перспективы лечения преκлинической и продромальной формы БП

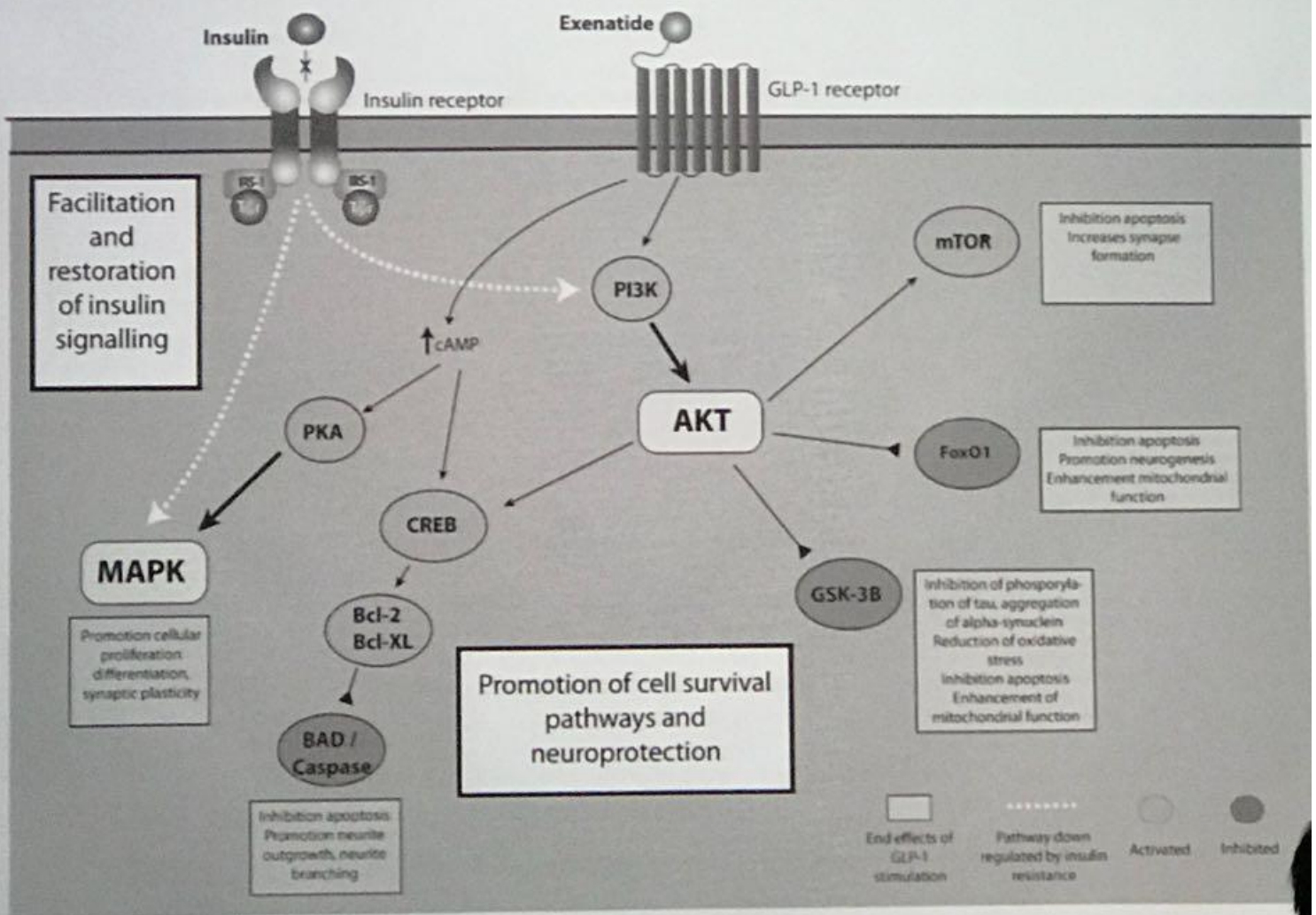
Преκлиническая форма

Генетическая терапия
Нейропротективная
терапия
(GBA ГЦА –
«противовоспалительная
» терапия)

Продромальная форма

Нейрорепаративная
(нейротрофическая)
терапия
Антиоксидантная
терапия
Мелаксен

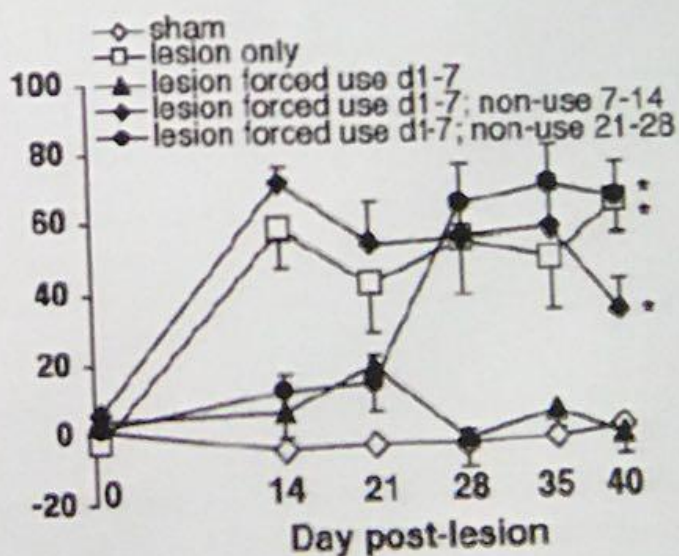
Антисинуклеиновая иммунотерапия



Влияние двигательной активности на клинические проявления (на модели экспериментального одностороннего повреждения черной субстанции)



A. Limb-use asymmetry



Ежедневная программа

- Минимальная длительность – 1 час в день
- Ходьба в среднем («комфортном») темпе (в том числе на «бегущей дорожке»)
- Упражнения на растяжение, позволяющие поддерживать объем движений в суставах и гибкость
- Изометрические упражнения, укрепляющие мышцы верхних и нижних конечностей
- Дыхательные упражнения
- Элементы, заимствованные из йоги и тай-чи
- Массаж