



ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И ПАРКИНСОНИЗМА

Цели лечения БП:

- *на ранней стадии заболевания:* восстановление нарушенных двигательных функций с помощью минимальных эффективных доз лекарственных средств, замедление прогрессирования заболевания с помощью нейропротективной терапии;
- *в развернутой стадии заболевания:* симптоматическое лечение двигательных нарушений с помощью дофаминергических средств, лечение сопутствующих (недвигательных) расстройств, профилактика осложнений терапии (дискинезии, двигательные флюктуации)

ЛЕЧЕНИЕ:

1.

- Немедикаментозное лечение

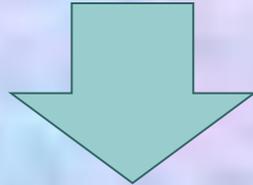
2.

- Лекарственная терапия

3.

- Оперативное лечение

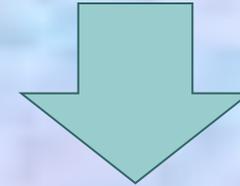
НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ:



Диета:

Пациентам, которые принимают препараты леводопы, рекомендуется разумное ограничение белка и его равномерное распределение в суточном рационе.

При ортостатической гипотензии рекомендуется увеличить потребление соли и жидкости (до 3-4л)



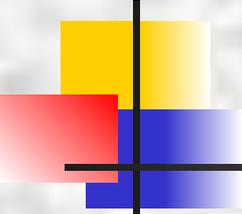
ЛФК:

Регулярные занятия ЛФК по индивидуально составленному плану:

- упражнения на растяжения мышц;
- дыхательная гимнастика;
- водные процедуры;
- массаж

уменьшают выраженность ригидности, гипокинезии и позволяют отсрочить инвалидизацию

Лекарственная терапия:

- 
- Антихолинергические средства (холинолитики);
 - Препараты леводопы;
 - Агонисты дофаминовых рецепторов;
 - Ингибиторы МАО-В;
 - Ингибиторы катехол-о-метилтрансферазы (КОМТ);
 - Антиглутаматергические средства (амантадины)

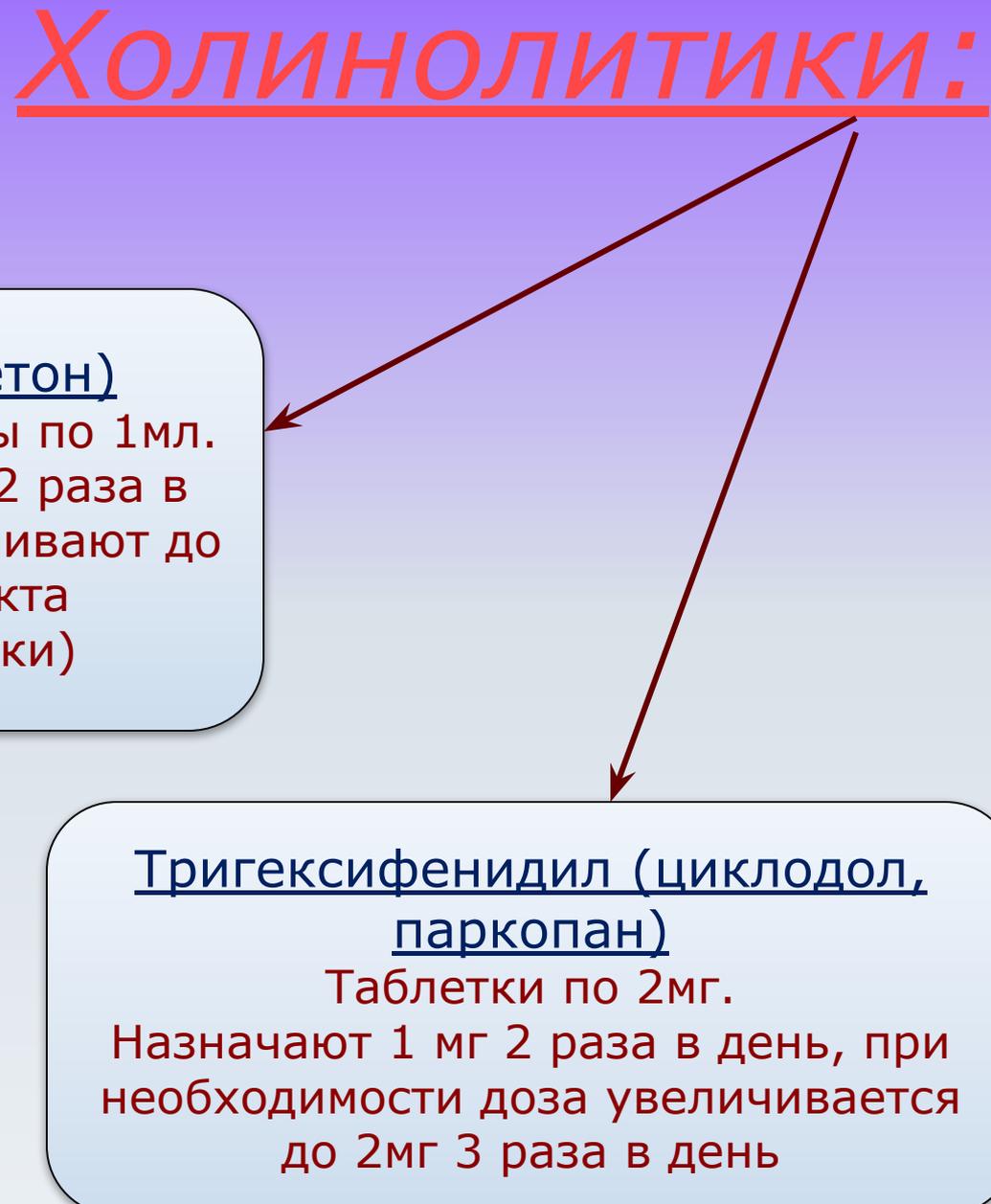
Холинолитики

```
graph TD; A[Холинолитики] --> B[Блокируют центральные и периферические М-холинорецепторы]; B --> C[Уменьшают тремор];
```

Блокируют центральные
и периферические
М-холинорецепторы

Уменьшают тремор

Холинолитики:



Бипериден (акинетон)

Таблетки по 2мг, ампулы по 1мл.
Начальная доза 1-2мг 2 раза в день, далее дозу увеличивают до достижения эффекта (не более 6 мг/сутки)

Тригексифенидил (циклодол, паркопан)

Таблетки по 2мг.
Назначают 1 мг 2 раза в день, при необходимости доза увеличивается до 2мг 3 раза в день

Антихолинергические средства

Достоинства:

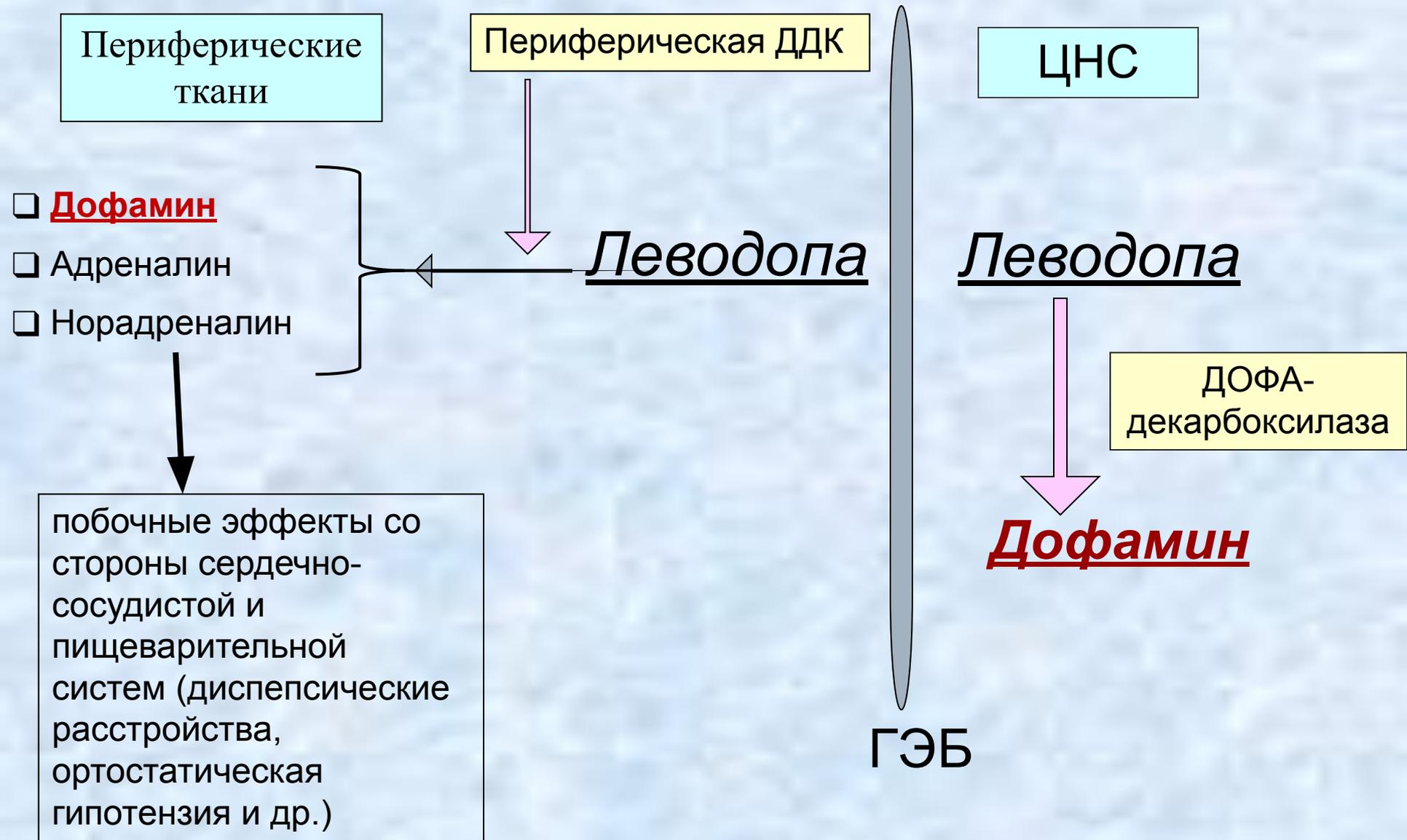
1. Высокая эффективность при треморе;
2. Уменьшение слюноотделения благодаря периферическому М-холинолитическому действию

Недостатки:

1. Не влияют на гипокинезию и ригидность;
2. Высокая частота побочных эффектов (нарушение аккомодации, головокружение, сонливость и др.);
3. Наличие «синдрома отмены» в виде усиления ригидности, тремора и гипокинезии, поэтому препараты – в течение месяца;
4. Нельзя назначать лицам старше 60 лет в виду ухудшения когнитивных функций и развития психических нарушений (бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение)

Препараты леводопы-
это «золотой стандарт»
противопаркинсонической
терапии

Препараты леводопы



Леводопу комбинируют с
периферическими ингибиторами
ДОФА-декарбоксилазы
(карбидопа и бензеразид)

Стандартные препараты: таблетки леводопа/карбидопа 250/25 (**наком, дуэлин, тидомет, тремонорм**), 100/25 (дуэлин, тидомет), 100/10 (дуэлин, тидомет); таблетки леводопа/бензеразид 200/50 (**мадопар**), капсулы леводопа/бензеразид 100/25 (мадопар);

Препарат с замедленным высвобождением – капсулы леводопа/бензеразид 100/25 (**мадопар ГСС**), обеспечивают более стабильную концентрацию леводопы в крови;

Быстродействующие препараты – таблетки леводопа/бензеразид 100/25 (**мадопар Д**)

Начальная доза: 50мг 3 раза в сутки, затем дозу повышают 1 раз в 7 дней до получения необходимого терапевтического эффекта. Диапазон терапевтических доз -300-800 мг в сутки в 3-5 приемов

Леводопасодержащие препараты

Достоинства:

- 1) Высокая эффективность у большинства больных;
- 2) Обеспечение контроля 3х основных симптомов: ригидности, гипокинезии, тремора;
- 3) Значительное улучшение качества жизни и повседневной активности у 96% больных;
- 4) Увеличение продолжительности жизни и выживаемости больных

Недостатки:

- 1) Через 5-7 лет применения развиваются осложнения в виде моторных флюктуаций и лекарственных дискинезий;
- 2) Отсутствие влияния на вегетативные симптомы, когнитивные нарушения и поструральную неустойчивость

Моторные флюктуации:

- феномен «изнашивания» (*wearing off*) – усиление симптоматики БП к концу действия каждой дозы леводопы;
- синдром «включения-выключения» (*on-off fluctuations*) – чередование периодов акинезии и двигательной активности, не связанным со временем приема леводопы

Причина развития моторных флюктуаций:

- ❖ колебания концентрации леводопы в крови (обусловлены коротким периодом полураспада препарата – 90-120 минут) и связанный с этим «пульсирующий» характер стимуляции дофаминовых рецепторов;
- ❖ это приводит к пре- и постсинаптическим изменениям дофаминергических нейронов и нарушению их нормального функционирования

Методы коррекции двигательных флюктуаций:

- увеличение кратности приема леводопы или продолжительности действия каждой дозы (использование лекарственных форм с замедленным высвобождением препарата);
- дополнительное назначение агонистов дофаминовых рецепторов;
- назначение препаратов, увеличивающих период полураспада леводопы, - ингибиторов катехол-О-метилтрансферазы (энтакапон и толкапон)

Лекарственные дискинезии

Вид

- ✓ Хореоатетоз мышц плечевого пояса, шеи
- ✓ Оромандибулярная дискинезия
- ✓ Спастическая кривошея
- ✓ Торсионная дистония
- ✓ Дистония конечностей

Время возникновения

- ✓ *Дискинезия пика дозы* – возникает на фоне эффекта однократной дозы
- ✓ *Дискинезия выключения* - возникает в период окончания однократной дозы
- ✓ *Двухфазная дискинезия* - возникает в начале и в самом конце периода «включения»

Методы коррекции дискинезий:

- ❑ назначение амантадина, который подавляет дискинезии, вероятно, из-за антагонизма с NMDA-рецепторами приблизительно в 60% случаев;
- ❑ снижение дозы леводопы с одновременным назначением агониста дофаминовых рецепторов;
- ❑ применение лекарственных форм леводопы с замедленным высвобождением

Агонисты дофаминовых рецепторов

- на **ранней стадии** заболевания в качестве монотерапии или в комбинации с другими противопаркинсоническими препаратами для того, чтобы отсрочить назначение леводопы и развитие флюктуаций и дискинезий
- на **поздней стадии** в сочетании с леводопой для коррекции моторных флюктуаций и лекарственных дискинезий

Агонисты дофаминовых рецепторов

Эрголиновые

(полусинтетические производные алкалоидов спорыньи эргокриптина)

Действуют не только на дофаминовые D₂-рецепторы в головном мозге, но и на норадреналиновые и серотониновые рецепторы

Неэрголиновые

действуют только на дофаминовые рецепторы

Побочные эффекты:

- легочный и ретроперитонеальный фиброз;
- синдром Рейно;
- васкулит;
- эритромелалгия

Эрголиновые агонисты дофаминовых рецепторов

✓ Бромокриптин (парлодел)

Таблетки по 2,5 и 5мг;

Начальная доза 2,5мг 2-3 раза в день, далее дозу повышают каждые 7 дней до 20-40мг/сутки

Неэрголиновые агонисты дофаминовых рецепторов

✓ Пирибедил (проноран)

Стимулирует D₂/D₃ дофаминовые рецепторы

Блокирует пресинаптические альфа-2-адренорецепторы

Устраняет двигательные симптомы, в т.ч. влияет на поструральную неустойчивость

Уменьшает когнитивные, эмоциональные и вегетативные расстройства

Таблетки по 50мг. Назначают по 50мг вечером, далее дозу повышают 1 раз в 1-2 недели до 100-300мг/сутки

Неэрголиновые агонисты дофаминовых рецепторов

✓ Прамипексол (мирапекс) – агонист D₂/D₃ рецепторов. По противопаркинсонической активности 1,5мг прамипексола примерно эквивалентно по действию 100мг леводопы. Таблетки по 0,25; 0,5; 1; 1,5 мг.

Назначают по 0,25 мг 3 раза в день, затем дозу увеличивают с интервалом в 7 дней до достижения оптимального терапевтического эффекта. Эффективная доза колеблется от 1,5 до 4,5 мг/сутки (в 3 приема). Отмену препарата проводят постепенно – в течение 1 недели

Лекарственная форма ропинирола (Реквина Модутаба) для приема внутрь один раз в день

Преимущества

- Прием один раз в день
- Диапазон дозы вплоть до 24 мг/день
- Быстрое и простое титрование дозы
- Благоприятный фармакокинетический профиль
- Хорошо известная активная субстанция

Ограничения

- Неэрголиновые дофаминэргические побочные эффекты
- Противопоказан при печеночной и тяжелой почечной недостаточности



Клиническое значение Реквипа Модутаба

РЕКВИП МОДУТАБ ОБЕСПЕЧИВАЕТ РЯД ПРЕИМУЩЕСТВ,
СВЯЗАННЫХ С ДОЗИРОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА.

- Реквип Модутаб предлагает удобную схему приема один раз в день.
- Реквип Модутаб уменьшает медикаментозную нагрузку, связанную с лечением агонистами дофаминовых рецепторов.
- Реквип Модутаб упрощает титрование дозы.
- Реквип Модутаб можно быстро титровать до достижения терапевтической дозы.
- Терапевтический резерв Реквип Модутаб, похоже, превосходит терапевтический резерв других агонистов допаминовых рецепторов, большой терапевтический резерв обеспечивает длительную эффективность.
- Пациенты, получающие Реквип Модутаб, показывают хорошую приверженность лечению, что может улучшить клинический исход и качество жизни.
- Реквип Модутаб обеспечивает непрерывную, а не пульсирующую дофаминэргическую стимуляцию, что может привести к улучшению эффективности, уменьшению двигательных осложнений и сонливости, а также замедлить прогрессирование заболевания.

Клиническое значение Реквипа Модутаба

РЕКВИП МОДУТАБ МОЖЕТ ПРИМЕНЯТЬСЯ НА ЛЮБОЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА, В КАЧЕСТВЕ МОНОТЕРАПИИ НА РАННИХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ В КОМБИНАЦИИ С ЛЕВОДОПА НА БОЛЕЕ ПОЗДНЕЙ СТАДИИ.

Монотерапия на ранней стадии болезни Паркинсона

- Значительно уменьшает двигательные симптомы, связанные с болезнью Паркинсона.
- Обеспечивая эффективный контроль двигательных симптомов, ропинирол может отсрочить необходимость применения леводопа, как минимум, на 5 лет.
- Путем откладывания начала применения леводопа, Реквип XL 24-часа уменьшает частоту развития клинически тягостных дискинезий, являющихся главным побочным эффектом леводопа.
- Ропинирол позволяет больным болезнью Паркинсона сохранять способность выполнять действия по повседневной активности близкую к действиям, выполняемым больными, получающими леводопа.
- Ропинирол продемонстрировал эффективность, большую чем агонисты допаминовых рецепторов бромкриптин и ротиготин.
- Профиль безопасности и переносимости Реквип XL 24-часа при монотерапии на ранних стадиях болезни Паркинсона близка к таковым Реквип IR, несмотря на значительно более быстрое титрование.

Дополнение к леводопе

- Позволяет врачам максимизировать клиническое использование леводопа путем уменьшения его дозы.
- Улучшает моторную функцию.
- Улучшает способность выполнять действия повседневной активности.
- Значительно увеличивает время пациента "on" и уменьшает время "off".
- Реквип Модутаб безопасен и переносим в качестве дополнительного лечения при применении леводопа.

Ингибиторы МАО-В

```
graph TD; A[Ингибиторы МАО-В] --> B[Селегилин (юмекс, когнитив) - препарат 1-го поколения]; A --> C[Разагилин (азилект) - препарат 2-го поколения];
```

Селегилин

(юмекс, когнитив)
– препарат 1-го
поколения

Разагилин

(азилект) -
препарат 2-го
поколения

Селегилин

- *Ингибирует MAO-B;*
- *Уменьшает распад дофамина в синаптической щели;*
- *Образует метаболиты (L-амфетамин, L-метамфетамин), оказывающие эйфорогенный эффект и сердечно-сосудистые осложнения в виде ортостатической гипотензии;*
- *Таблетки по 5мг, принимают внутрь по 5мг за завтраком, при необходимости повышение дозы до 10 мг/сутки в 2 приема*

Разагилин (Азилект)

- ❖ Высокоселективный необратимый ингибитор МАО-В 2-го поколения;
- ❖ Увеличивает концентрацию дофамина в синапсе;
- ❖ В 10 раз сильнее селегилина;
- ❖ Не образует амфетамина в отличие от селегилина;
- ❖ Метаболит – аминокиндан, улучшающий двигательные и когнитивные функции;
- ❖ Обеспечивает постоянный клинический эффект на протяжении 24 часов в сутки

- ❖ *Таблетки по 1 мг*, принимают внутрь по 1 мг 1 раз в день без титрования дозы

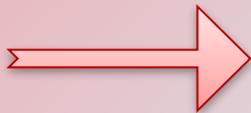
Ингибиторы КОМТ: *энтакапон (комтан), сталево (комбинация леводопы, карбидопы и энтакапона)*

- ✓ назначают только с препаратами леводопы;
- ✓ они усиливают действие леводопы, блокируя метаболизирующий ее фермент (КОМТ) в периферических тканях и ЦНС;
- ✓ основное показание – моторные флюктуации, связанные с приемом леводопы;
- ✓ энтакапон: таблетки по 200мг; сталево: таблетки, содержащие 200мг энтакапона, 3 разные дозы леводопы (50,100,150мг) и карбидопы (12,5; 25 и 37,5 мг). Комтан по 200мг внутрь с каждым приемом леводопы, не более 8 раз в сутки (1600мг/сутки)

Антиглутаматергические средства:



Амантадина гидрохлорид
(мидантан)



Амантадина сульфат
(ПК-мерц)

Амантадина гидрохлорид (мидантан)

- 1) Блокирует глутаматные рецепторы NMDA типа;
- 2) Усиливает высвобождение дофамина из пресинаптических окончаний;
- 3) Снижает обратный захват дофамина;
- 4) Повышает чувствительность дофаминовых рецепторов;
- 5) Обладает мягким антихолинергическим эффектом

Таблетки по 100мг, принимают утром по 100мг, затем доза увеличивается на 100мг до достижения эффекта

Амантадина сульфат (ПК-мерц)

Обеспечивает более стабильную концентрацию амантадина в крови, чем мидантан

Отсутствует пик дозы, поэтому наблюдаются меньше побочных эффектов

Есть внутривенная форма выпуска, поэтому препарат применяют при акинетическом кризе

Таблетки 100мг, флаконы для в/в введения по 500мл. Начальная доза 100мг утром, через 1 неделю ее увеличивают до 200мг/сут. в 2 приема, максимальная доза 600мг/сут. При акинетическом кризе вводят в/в капельно по 200мг 1-3 раза в день (инфузию проводят в течение 2-3ч со скоростью 50-60 капель/мин) на протяжении 7-14 дней с последующим переходом на прием препарата внутрь

Схема лечения больных БП в зависимости от возраста

Возраст	Начало лечения	Продолжение лечения
<p><i>До 50 лет</i></p>	<p><i>Агонист ± амантадин (мидантан) ± холинолитик ± селегилин (ингибитор MAO) низкие дозы леводопы (100-200 мг/сут)</i></p>	<p><i>При недостаточной эффективности добавляют</i></p>

Схема лечения больных БП в зависимости от возраста

Возраст	Начало лечения	Продолжение лечения
<i>50-70 лет</i>	Агонист \pm <i>амантадин</i> \pm <i>селегилин</i>	<i>Добавить малые дозы леводопы (300-400 мг/сут)</i>
	<i>Леводопа</i>	<i>Добавить агонист, если дозу леводопы необходимо поднимать выше 400-600 мг/сут</i>

Схема лечения больных БП в зависимости от возраста

возраст	Начало лечения	Продолжение лечения
<i>Старше 70 лет</i>	<i>Препараты леводопы (титрование от 200-400 до 600-800 мг/сут) и дискинезий</i>	<i>Агонисты и другие препараты - при появлении флюктуаций</i>

Алгоритм терапии болезни Паркинсона

Ранние стадии



Алгоритм терапии болезни Паркинсона

Поздние стадии



Оперативное лечение:

- ❖ При грубом треморе, нарушающим повседневную активность (прием пищи, письмо) и рефрактерном к лекарственной терапии

Операция выбора – таламотомия или **глубокая стимуляция таламуса или субталамического ядра**

- ❖ Развернутая стадия болезни Паркинсона (продолжительность лечения более 8 лет) с выраженной гипокинезией и ригидностью, которые не удается адекватно купировать лекарственной терапией (моторные флюктуации и дискинезии)

Операции выбора – паллидотомия, **глубокая стимуляция бледного шара или субталамического ядра**

Таламотомия – *разрушение вентрального промежуточного ядра таламуса*

1. Односторонняя таламотомия эффективно купирует или уменьшает выраженность тремора в контрлатеральных конечностях у 79-85% пациентов;
2. На брадикинезию, ригидность и поздние нарушения влияния не оказывает;
3. Эффект оперативного вмешательства в среднем 3 года и более;
4. Транзиторные (продолжительностью до 3 месяцев) осложнения (гемипарез, дистония, апраксия или сенсорные нарушения в контрлатеральных конечностях; афазия, дизартрия) развиваются в 31-61% случаев

Паллидотомия-

разрушение медиального сегмента бледного шара

- 1) Односторонняя паллидотомия позволяет эффективно уменьшить выраженность гипокинезии, мышечной ригидности и тремора в контрлатеральных конечностях;
- 2) Позволяет эффективно купировать лекарственно-индуцированные дискинезии и двигательные флюктуации;
- 3) *Эффект от оперативного вмешательства* сохраняется в течение 2 лет;
- 4) Наиболее частые осложнения – легкое снижение когнитивных функций, негрубые речевые нарушения, скотомы

Глубокая стимуляция вентрального промежуточного ядра таламуса

- Высокоэффективный метод лечения рефрактерного к лекарственной терапии тремора: улучшение наблюдается у 90% больных, у 50% тремор удается полностью купировать;
- Эффект сохраняется в течение 8 лет и более;
- В 10% случаев возникают транзиторные парестезии, атаксии, дистонии, головная боль;
- Возможно проведение двухсторонней глубокой стимуляции в отличие от таламотомии, двухстороннее проведение которой сопряжено с повышенным риском осложнений

Глубокая стимуляция внутреннего сегмента бледного шара

- Позволяет эффективно уменьшить выраженность практически всех двигательных симптомов у 43-55% пациентов;
- Аналогичной эффективностью обладает глубокая стимуляция субталамического ядра

Критерии инвалидности

- *I группа*: выраженная степень тяжести – резкая замедленность движений, скованность движений, амимия, выраженное дрожание, нарушение или невозможность ходьбы, речи, письма, отчетливые психические нарушения (депрессия, деменция), утрачивается способность к самообслуживанию
- *II группа*: умеренная степень тяжести – больные испытывают значительные трудности в передвижении, самообслуживании и профессиональной деятельности
- *III группа*: легкая степень тяжести – возможность выполнять домашнюю работу и профессионально трудиться в большинстве случаев не утрачивается, хотя определенные затруднения имеются

Прогноз при БП:

- ❖ для БП характерно медленное, неуклонно прогрессирующее течение, в конечном итоге (при отсутствии адекватного лечения) приводящее к полной инвалидизации пациента;
- ❖ неблагоприятные прогностические факторы – наличие психопатологической симптоматики и деменции;
- ❖ при проведении адекватной терапии продолжительность жизни пациентов с БП приближается к таковой в общей популяции

Список использованной литературы:

- Григорьева В.Н., Белова А.Н. Методика клинического исследования нервной системы. Учебное пособие. – М., 2006. – 279 с.
- Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия / Под ред. Е.И.Гусева, А.Н.Коновалова, А.Б.Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 239 - 267.
- Левин О.С. Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии: справочник / О.С. Левин. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 352 с.
- Мументалер М., Маттле Х. Неврология. – перевод с немецкого О.С. Левина. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 560 с.
- Неврология: национальное руководство / под ред Е.И.Гусева, А.Н.Коновалова, В.И.Скворцовой, А.Б.Гехт. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 909 - 921.
- Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология: Учебник. В трех томах. – Т. II. – М.: Медицина, 2002. – С. 250 – 266.
- Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы / Под ред. В.Н.Штока, О.С.Левина. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – С. 88 - 99.