

Экстрапирамидные расстройства



Основные экстрапирамидные синдромы

Гипокинетические

Паркинсонизм

Изолированная
акинезия

Гиперкинетические

1. Тремор

2. Дистония

3. Хорея

4. Атетоз

5. Баллизм

6. Миоклония

7. Тики

8. Акасия

9. Пароксизмальные
дискинезии

10. С-м беспокойных
ног

11. Стереотипии

12. С-м ригидного
человека

13. другие

Синдром Паркинсонизма

классификация по этиологическому признаку

1. *Идиопатический паркинсонизм*: БП, юношеский паркинсонизм;

2. *Вторичный (симптоматический) паркинсонизм*:

-инфекции

-травмы

-интоксикации

-постгипоксические состояния

-лекарственный СП

3. СП при наследственных и спорадических дегенеративных заболеваниях:

«Паркинсонизм +»

а) Преимущественно спорадические формы:

- прогрессирующий надъядерный паралич (б. Стила-Ричардсона-Ольшевского);
- мультисистемная атрофия;
- болезнь диффузных телец Леви;
- паркинсонизм-деменция-БАС (б. острова Гуам);
- кортикобазальная дегенерация
- гемипаркинсонизм-гемиатрофия;
- болезнь Альцгеймера;
- болезнь Крейтцфельда-Якоба

б) Наследственные формы

- болезнь Гентингтона;
- болезнь Галлервордена-Шпатца;
- спиноцеребеллярные дегенерации;
- идиопатическая (семейная) кальцификация базальных ядер (болезнь Фара);
- гепатолентикулярная дегенерация;
- синдром Ретта;
- паркинсонизм-дистония;
- нейроакантоцитоз;
- семейный паркинсонизм (чувств. к леводопе) + пирамидный с-м
- паллидарная, паллидонигральная, паллидо-люисо-нигральная дегенерация и пр.

Для Синдрома Паркинсонизма характерно:

- Акинезия
- Ригидность
- Тремор покоя

Акинезия – нередко основной инвалидизирующий фактор при БП

- Брадикинезия – замедленность движений
- Олигокинезия – затруднение инициации движения, обеднение рисунка
- **Проявления:** гипомимия, редкое мигание, повышенное слюноотечение, микрография, ахейрокинез, шаркающая походка, затруднения при вставании со стула.

Ригидность

- Повышение тонуса по пластическому типу, определяемое при пассивных движениях;
- Постоянная во всем объеме движения;
- Феномен «восковой куклы»;
- Феномен «зубчатого колеса».

Дрожание

- Стереотипный ритмический характер с частотой 3-6 Гц;
- Преимущественно вовлекаются дистальные отделы конечностей, нижняя челюсть, губы;
- Проявляется в покое;
- Уменьшается или исчезает при движении;
- «Счет монет», скатывание пилюль.

Постуральная неустойчивость -
нарушение сохранения равновесия при
изменении позы

- Пропульсия
- Ретропульсия
- Латеропульсия
- Частые падения

Болезнь Паркинсона





- 1817 год

"Эссе о
дрожательном
параличе"

Болезнь Паркинсона (БП) –

хроническое прогрессирующее

дегенеративное заболевание

ГОЛОВНОГО МОЗГА,

при котором в первую очередь

поражаются дофаминергические

нейроны компактной части черной

субстанции и клинически

проявляющееся нарушением

произвольных движений.

Кора головного мозга

Моторная зона коры

Базальный ганглий

Хвостатое ядро

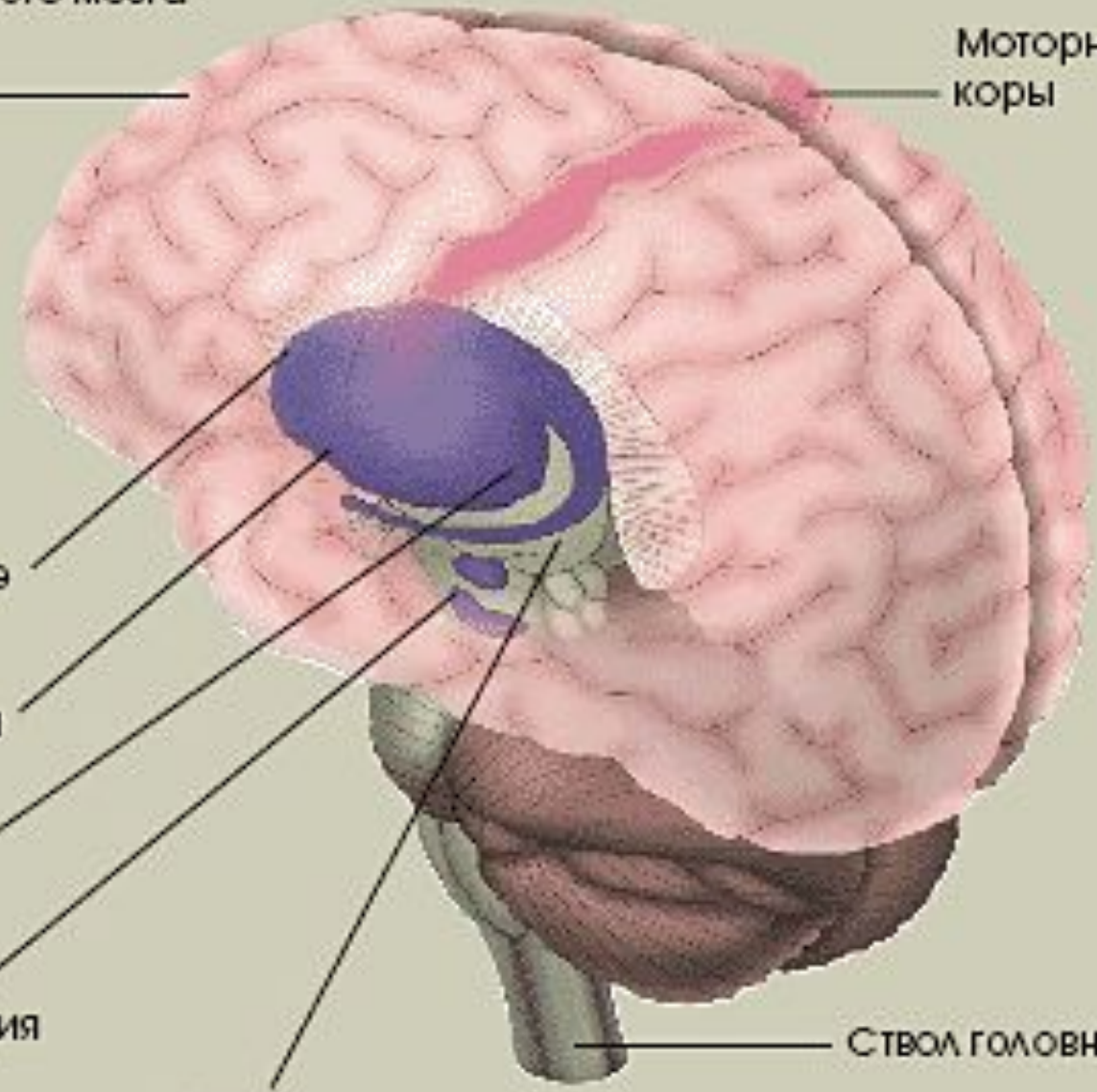
Скорлупа

Бледный шар

Черная субстанция

Таламус

Стол головного мозга



Первичный паркинсонизм - **болезнь Паркинсона** или идиопатический паркинсонизм

Вторичный паркинсонизм - обусловлен различными причинами, чаще энцефалитом, избыточным приемом лекарственных препаратов, ЧМТ и пр.

Эпидемиология БП

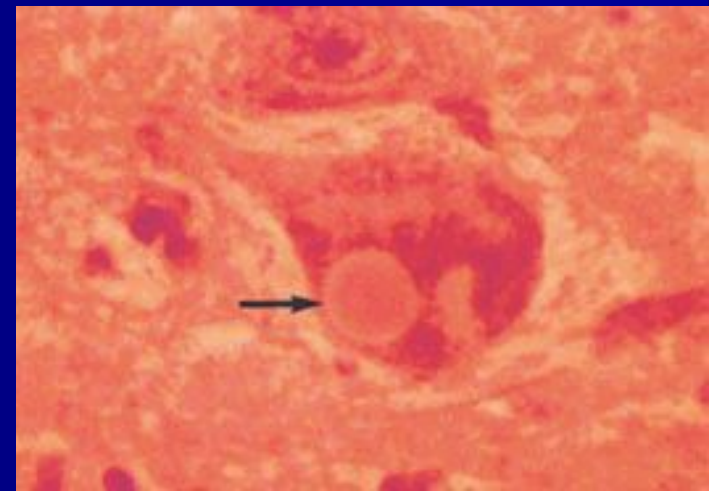
- 1.8 : 1000 в общей популяции
1.0: 100 в популяции тех, кому за 70
1.0 : 50 в популяции тех, кому за 80
- 1% в популяции старше 65 лет
- Заболеваемость мужчины/женщины – 3/2

Средний возраст начала БП - 55 лет.

У 10% больных дебют БП в молодом возрасте - до 40 лет.

Патофизиология БП

- Дегенерация клеток Substantia Nigra;
- Снижение содержания Дофамина;
- Депигментация клеток SN+эозинофильные интрацитоплазматические включения в оставшихся нейронах– тельца Леви;
- Основной компонент телец Леви (α-синуклеин).



ЭТИОЛОГИЯ

- Происхождение БП остается до конца не изученным, тем не менее в качестве причины заболевания рассматривается сочетание нескольких факторов:
 - старение;
 - наследственность;
 - некоторые токсины и вещества.

Этиология

- Только генетический фактор – 5% случаев;
- Генетические формы наиболее часты у лиц с ранним началом заболевания (до 45 лет);
- Аутосомно-рецессивная мутация паркона **PARK-2** ответственна ~за 50% наследственных и 18% спорадических форм;

Аутосомно-доминантная передача:

- **PARK1** (длинное плечо 4 хромосомы, ген, кодир. а-синуклеин);
 - **PARK5** (короткое плечо 4 хромосомы, ген, кодирующий убиквитин-декарбоксигидролазу);
 - **PARK8**
 - **PARK3** (2 хромосома)
-
- Пенетрантность гена – 17% в возрасте 50 лет и 85% в возрасте 70 лет и выше;
 - Риск БП у родственников «первой линии» - в 2 раза выше.

Клиническая картина БП

Ядро заболевания:

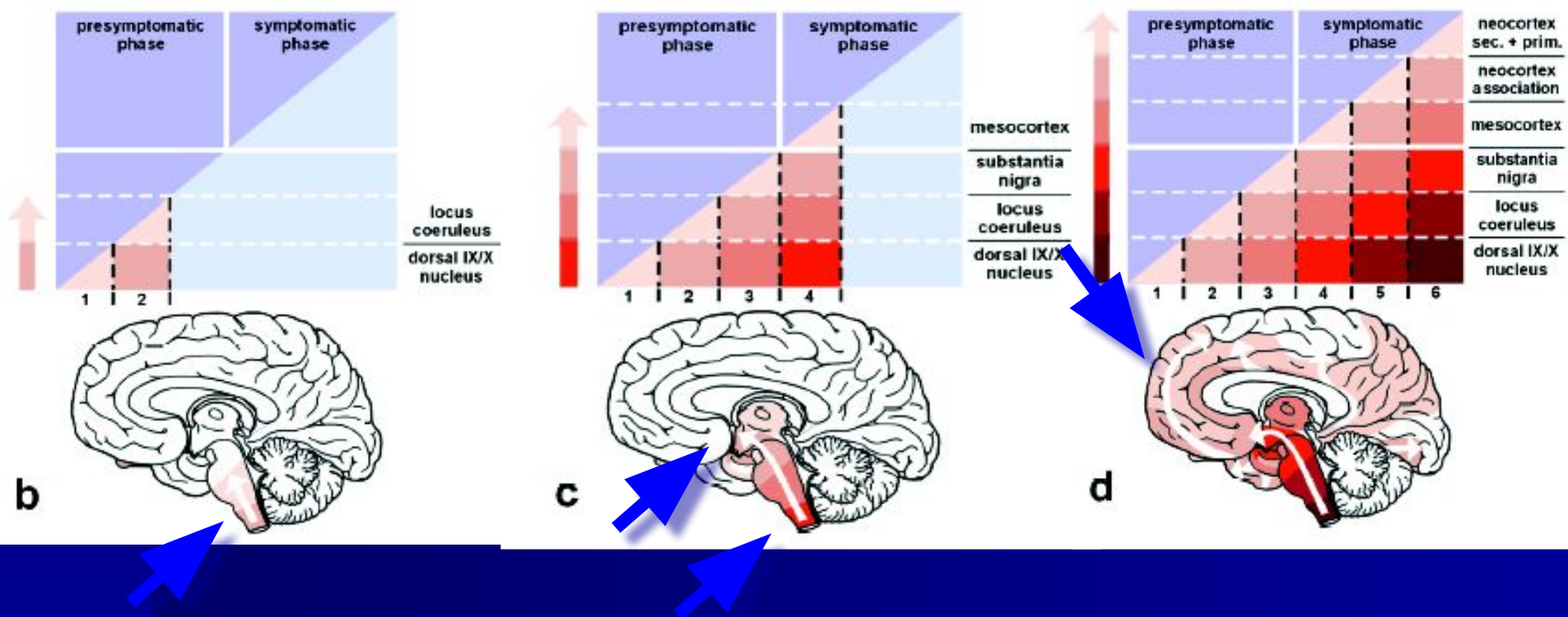
Акинезия

Ригидность

Тремор покоя

- Каждые 10 лет жизни человек теряет около 8% нейронов;
- Симптомы паркинсонизма появляются лишь при потере 80% нейронной массы.

Стадии развития патологического процесса при БП



Патогенез Болезни Паркинсона

Премоторная
стадия

Моторная стадия



•8-10 лет

VI деменция, психот. р-ва

V деменция, психот. р-ва

IV моторные симптомы

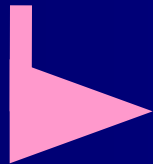
III моторные симптомы

II депрессия, запоры, нарушения сна, СБН

I нарушение обоняния

Клиническая картина БП

- Дебют БП: ассиметричное дрожание/неловкость/тугоподвижность в одной или нескольких конечностях, преимущественно в руках.



- Генерализация симптоматики
 - «Поза просителя»
 - Нарушения походки (микробазия)



Клиническая картина БП

- Нарушение содружественных движений (н-р, при ходьбе) (ахейрокинез);
- Замедленная речь (брадилалия);
- Гипофоничная речь;
- Монотонная речь (диспросодия);
- Мелкий почерк (микрография);
- Постуральная неустойчивость (на более поздних стадиях).

Клиническая картина БП

Немоторные симптомы

- Нарушения настроения, депрессия (у 50%, м.б. дебютом БП);
- Замедленность психической деятельности (брадифрения)
- Когнитивные расстройства (деменция у 20-30% на поздней стадии);

Клиническая картина БП

- **Вегетативные расстройства:** запоры, ортостатическая гипотензия, гипергидроз, нарушение эрекции,
- **мочеиспускания:**
учащенные императивные мочеиспускания, затруднения инициации мочеиспускания и неполное опорожнения мочевого пузыря вследствие слабости детрузора или диссинергии детрузора и сфинктера мочевого пузыря, задержка или недержание мочи) и пр.
- **Нарушения сна**
- **Галлюцинации**
- **Др. психотические расстройства** (навязчивые состояния, апатия, негативизм, делирий и пр.)

Когнитивные расстройства

- - у 100% пациентов с БП;
- Деменция – у 20-40%-80% на поздних стадиях БП;^{*}
- Деменция в дебюте БП и на ранней стадии БП – критерий исключения БП;^{** , ***}

* Aarsland D., Bronnick K., Ehrt U. et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress // J Neurol Neurosurg Psychiatr. – 2007. – Vol. 78. – P. 36-42. **Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. Arch Neurol 2003;60:387-92. ***A.J. Hughes et al., 1992

Депрессия



- Депрессия м.б. дебютом БП*,***;
- Депрессия встречается у 45% пациентов с БП (4-90%) **,***
- Применение антидепрессантов ассоциировано с увеличением риска развития БП на 80%??? (анализ 1052 случаев);****
- Изменения норадренергической системы (область голубого пятна), серотонинергической системы (ядра шва)

* Aarsland D, Cummings JL. Depression in Parkinson disease. Acta Psychiatr Scand 2002;106:161–62. **Leentjens AFG, Lousberg R, Verhey FRJ. Markers for depression in Parkinson's disease. Acta Psychiatr Scand 2002;106:196–201. ***Lemke MR, Fuchs G, Gemende I, et al. Depression and Parkinson's disease. J Neurol 2004;251(Suppl. 6):VI/24–VI/27. ****Marlene Busko, Depressive Symptoms Might Be a Very Early Sign of Parkinson's Disease American Academy of Neurology 59th Annual Meeting: Abstract P01.120. April 28 – May 5, 2007.

Виды тремора при БП

I типа	Дрожание покоя, частота 4-6 Гц, может сопровождаться постурально-кинетическим дрожанием 4-6 Гц
I типа	Редко: постурально-кинетический тремор, частота 6-9 Гц, может появиться раньше тремора покоя
I типа	Постурально-кинетический тремор, частота 4-9 Гц, чаще у больных с акинетико-ригидной формой

Клинические формы болезни Паркинсона

- дрожательная
- акинетическая

смешанные формы

- ригидно-дрожательная
- акинетико-ригидная
- акинетико-ригидно-дрожательная

Для клинической характеристики стадий БП используются шкалы:

- в том числе Оценочная Шкала Хёна и Яра (Hoehn and Yahr Rating Scale)
- Унифицированная Оценочная Шкала Болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)
- Некоторые шкалы тестируют уровень дневной активности и адаптации больного (Activity of Daily Living Scale).

Критерии степени тяжести БП по 3 – степенной шкале

- | | |
|-----|--|
| I | Двигательные нарушения очевидны, но больной не утратил способности выполнять профессиональные или повседневные бытовые действия, хотя совершает их медленно, с трудом. |
| II | Больной частично утрачивает профессиональные и бытовые навыки. |
| III | Больной нуждается в посторонней помощи. |

Согласно шкале Хен – Яра выделяют 5 стадий заболевания:

на 1-й стадии акинезия, ригидность и тремор выявляются в конечностях с одной стороны (гемипаркинсонизм)

на 2-й стадии симптоматика становится двусторонней

на 3-й стадии присоединяется постуральная неустойчивость, но сохраняется способность к самостоятельному передвижению

Стадии БП Согласно шкале Хен – Яра

- на 4-й стадии симптомы паркинсонизма резко ограничивают двигательную активность
- на 5-й стадии в результате дальнейшего прогрессирования заболевания больной оказывается прикованным к постели

Критерии диагноза болезни Паркинсона

- 1. Наличие гипокинезии и как минимум одного из следующих симптомов: ригидность, тремор покоя, постуральные нарушения.
- 2. Стойкий положительный эффект препаратов леводопы L-Дopa.
- 3. Асимметричный дебют заболевания (стадия гемипаркинсонизма).
- 4. Прогрессирующее течение.

- 5. Отсутствие следующих симптомов:
- а) на всех стадиях заболевания:
 - – отчетливой мозжечковой или пирамидной симптоматики;
 - – надъядерного паралича взора;
 - – окулогирных кризов;
- б) на ранних стадиях заболевания:
 - – грубых постуральных расстройств;
 - – грубой прогрессирующей вегетативной недостаточности;
 - – грубой деменции.

К наиболее типичным *критериям, исключающим болезнь Паркинсона,*
относятся:

- повторные инсульты или черепно–мозговые травмы в анамнезе со ступенчатым прогрессированием симптомов паркинсонизма;
- появление симптомов на фоне приема нейролептиков, марганцевых производных (в т.ч. в составе наркотических препаратов); окулогирные кризы;

- наличие мозжечковых нарушений, надъядерного паралича взора (особенно при взгляде вниз), выраженных когнитивных нарушений, падений, грубых вегетативных реакций на ранних стадиях заболевания;
- отсутствие эффекта при назначении высоких доз препаратов леводопы.

Генетический анализ

- Для рутинного применения не рекомендован;
- Отрицательный результат генетического обследования не исключает семейную форму БП.

Лечение БП

Три основных направления:

- 1) нейропротекторная терапия, целью которой является замедлить или остановить дегенерацию нейронов головного мозга
 - Азилект 1 таб 1 раз в день
- 2) симптоматическая терапия, позволяющая уменьшить основные симптомы заболевания за счет коррекции возникающего в мозге нейрохимического и нейрофизиологического дисбаланса
- 3) физическая, и социально-психологическая реабилитация



■ Препараты L-ДОФА:

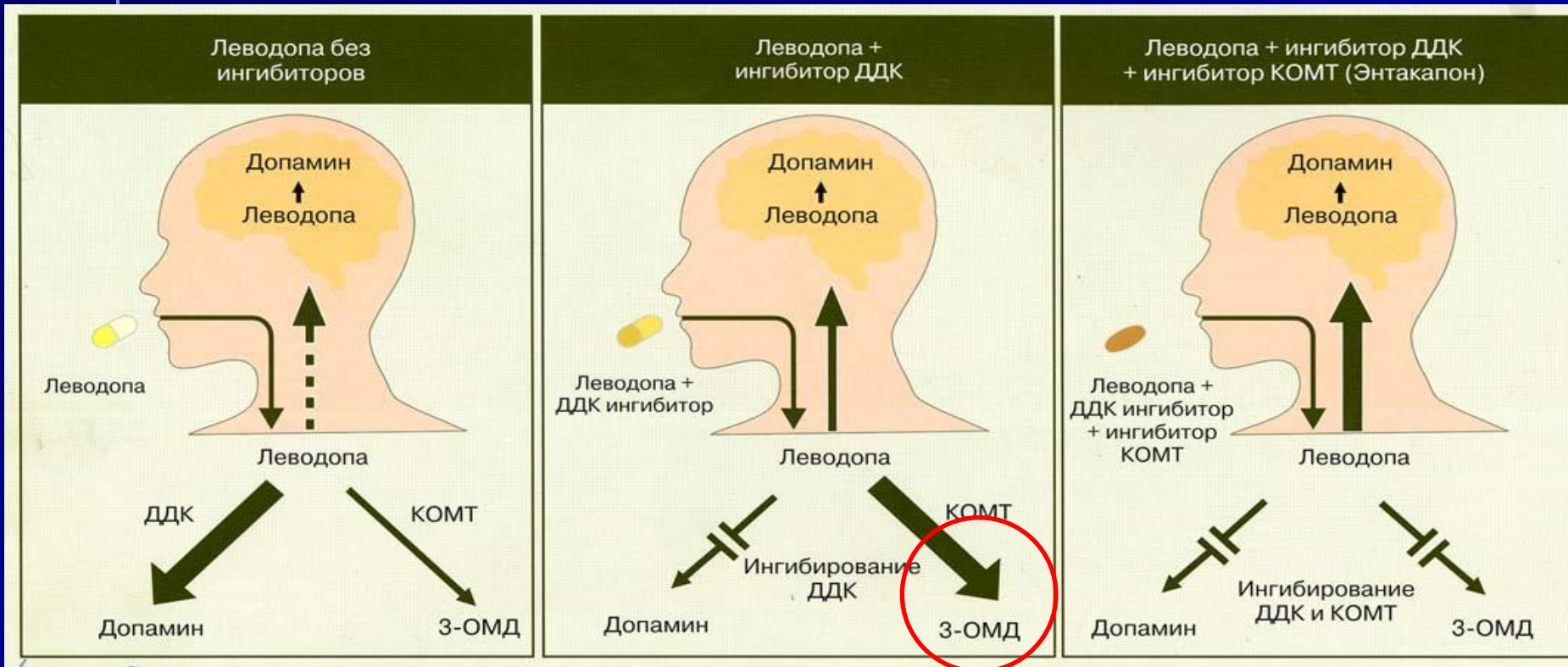
1. - леводопа,
2. 2. - леводопа + ингибитор

L-ДОФА-декарбоксилазы -

- карбидопой (синемет, наком, дуэллин)
 - бензеразидом (мадопар);
3. – леводопа + карбидопа + ингибитор катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ)
 - энтакапон (сталево)
 - Толкапон (тасмар)
 4. Дуодопа (интестинальный гель)

Оптимизация фармакокинетики леводопы

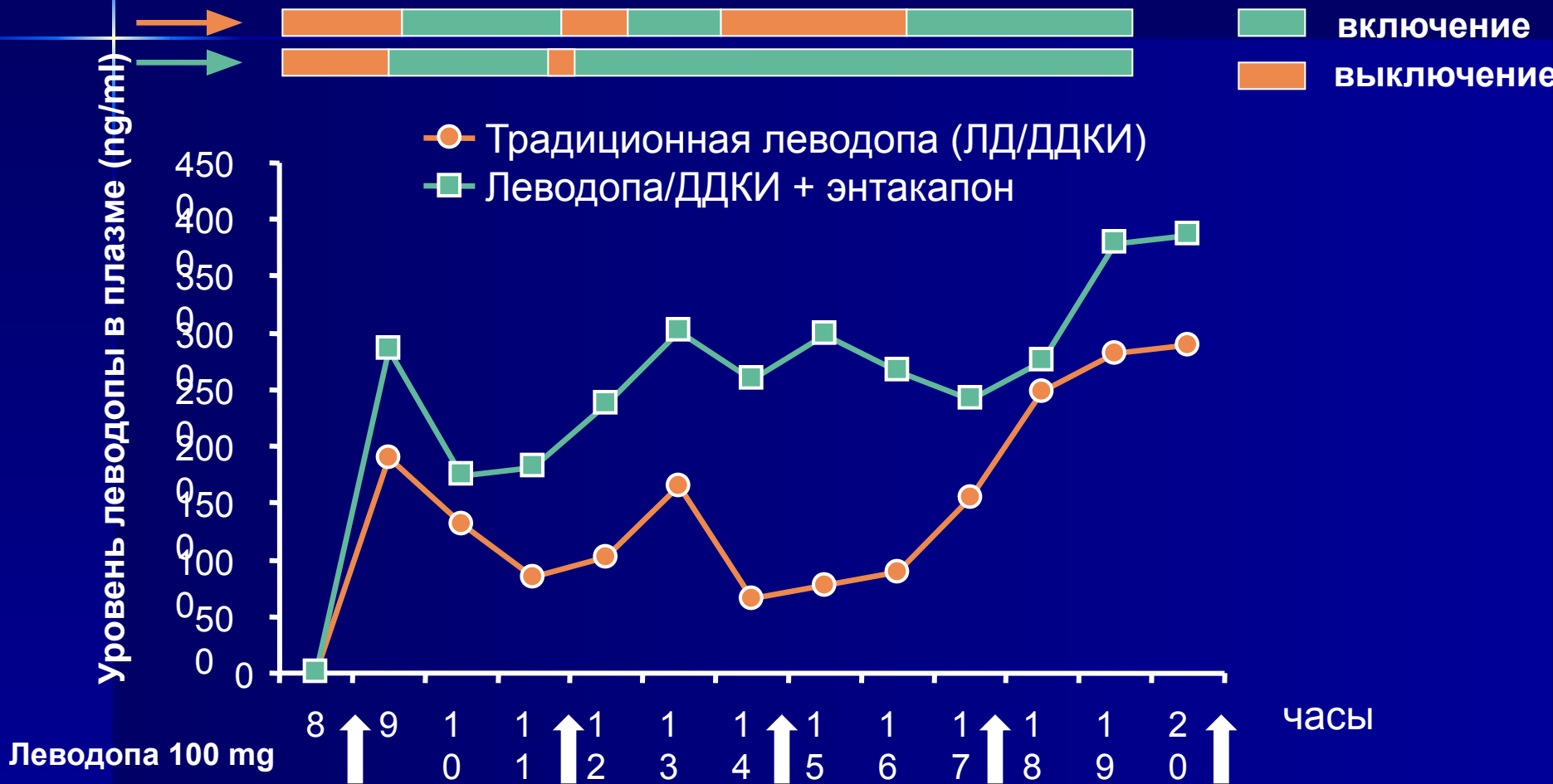
ДДК-ингибирование способствует переключению метаболизма леводопы на путь КОМТ деструкции



- Двойное блокирование ДДК и КОМТ приводит к увеличению достижения леводопой головного мозга
- Биодоступность леводопы увеличивается на 40%

Фармакокинетический профиль Сталево в сравнении с традиционной леводопой

Stocchi and Olanow, 2003



• Увеличение $T_{1/2}$ леводопы на 85%

• Увеличение времени эффективного контроля симптомов БП на 2 ч и более

Препараты, содержащие леводопу в комбинации с ингибитором периферической ДОФА-декарбоксилазы (ДДК)

Препарат	Содержание леводопы, мг	Содержание ингибитора, мг	Отношение леводопа: ингибитор ДДК	Максимальная суточная доза, мг
Таблетки		Карбидопа		
Sinemet	250	25	10 : 1	750
Nakom	250	25	10 : 1	750
Tidomet LS	100	10	10 : 1	700
Tidomet Plus	100	25	4 : 1	700
Tidomet Forte	250	25	10 : 1	750
Капсулы		Бензеразид		
Madopar-62	50	12,5	4 : 1	700
Madopar-125	100	25	4 : 1	700
Madopar-250	200	50	4 : 1	600
Таблетки		Бензеразид		
Madopar-250	200	50	4 : 1	600-700
<i>Препараты пролонгированного действия, содержащие леводопу и ингибитор ДДК</i>				
Sinemet CR	200	Карбидопа 50	4 : 1	900
Madopar HBS	100	Бензеразид 25	4 : 1	900
<i>Растворимая лекарственная форма леводопы с ингибитором ДДК</i>				
Madopar 125 белая диспергируемая	100	25	4 : 1	для коррекции моторных

■ **Агонисты дофаминовых рецепторов:**

- бромокриптин (парлодел),
- пирибедил (проноран),
- перголид (пермакс),
- прамипексол (мирапекс),
- лизурид,
- каберголин (достинекс)
- Ропинирол (Реквив Модутаб) и др.;
- *Ньюпра*

■ **Антихолинергические средства (холинолитики):**

- тригексифенидил (циклодол, паркопан, артан),
- бипередин (акинетон),
- триперидин (норакин) и др.;

- **Препараты амантадина:**
 - амантадина гидрохлорид (мидантан, симметрел),
 - амантадина сульфат (ПК-Мерц);
- **Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) тип В:**
 - селегилин (юмекс, депренил);
 - разагилин (азилект);
- **Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ):**
 - толкапон (тасмар),
 - энтакапон (комтан).

Лечение БП

- Лечение имеет симптоматический характер;
- Лечение начинать с монотерапии;
- При частичном эффекте добавляют средства иной фармакологической группы.

Схема лечения болезни Паркинсона в зависимости от возраста больных

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

50 лет, 1 стадия

- 1. Азилект, 1 таб 1 раз день – 6 мес (2 -4 мес)
- Мирапекс 0.125 мг 3 рд (0.375)– 1 нед
- 0.25 мг 3 рд 1 нед
- 0.5 мг 3 рд 1 нед (1.5 мг – однокр, утро)
- (Мирапекс ПД 1.5 мг, 3.0 мг)
- 0.75 мг 3 рд 1 год
- Либо Проноран
- 1 таб (50 мг) – вечером – 1 нед
- 1 таб 2 рд – 1 нед утром
- 1 таб 3 рд – 6-8 (монотерапия до 5 таб)

- Реквип Модутаб (ропинирол)
- 2 мг 1 нед утро
- 4 мг 1 нед
- 6 мг 1 нед
- 8 мг 1 нед
- 10 мг
- 12 мг
- 16-18 мг(хорошая доза) – 2 года
- Ньюпро (ротиготин, пластырь) 2-8-12мг

1 стадия

- Азилект 1 таб 1 рд
- Мирапекс 0.75 3 рд – 8 мес
- Ухудшение
- Мирапекс 1.0 мг 3 рд 1 нед (3.0 мг)
- 1.25 мг 3 рд - 1 год
- 1.5 мг 3 рд.

- Азилект
- Мирапекс 1.5 мг мг 3 рд
- Пк-Мерц (можно начать лечение с него)
- 1 таб утро (100 мг) 1 нед
- 1т утро 1таб обед 6 мес

3 стадия (постуральная неустойчивость)

- Азилект
- Мирапекс 1.5 мг 3 рд
- ПК-Мерц 1 т 2 рд
- Мадопар 125 мг (100 мг леводопы)
- 0.5 таб 1 рд у тро 1 нед (3-4 дня)
- 0.5 таб 2 рд 1 нед
- 0.5 таб 3 рд 1 нед
- 1 таб 3 рд

- Стоит убрать ПК-мерц (либо менее эффективный препарат)
- Убрать Азилект ?
- Если пациенту стало очень хорошо на Леводопе
- Можно уменьшить Мирапекс

3 стадия (легкая постур неустойчивость)

- Мирапекс 1.0 мг 3 рд
- Мадопар 125 мг 3 рд – 1 год - 2-4 года
- Ухудшение:
- Мирапекс 1.25 мг 3 рд 1 нед
- Мирапекс 1.5 мг 3 рд 6- 1год

Ухудшение: (усилилась посуральная неустойчивость, гипокинезия)

- Мадопар 250 мг 3 рд
- Мирапекс 1.5 мг 3 рд 1 год

- Ухудшение (утренняя гипокинезия)
- Добавляем Мадопар 125 мг
быстрорастворимый утром

Не хватает леводопы на ночь

- Добавляем Мадопар длительного действия ГСС, 125 мг чаще всего 2 таб перед сном (можно 1)
- Мирапекс 1.5 мг 3 рд
- Утро Мадопар браств 125 мг
- Мадопар 250 мг 3 рд
- Перед сном длит действия 125 мг Мадопар 1-2 капс.

Ухудшение (феномен истощения дозы)

- Действие леводопы – с 6-7 часов уменьшилось до 2-3 часов
- Сталево (бывает 50 мг леводопы, 100 мг, 150 мг) 4 рд – 600 мг,
 - - одномоментно
 - Замена постепенная по 1 дозе
- Мадопар 250 мг 3 рд заменим на Сталево 150 мг

Получилось

- Мирапекс 1.5 мг 3 рд
- Утро МАдопар бр 125 мг
- Сталево 150 мг 3 рд
- Мадопар 125 мг 2 таб длит действия перед сном

- Либо Мирапекс+
- Утро Мадопар бр 125 мг
- Сталево 150 мг 4 рд
- Дискинезии пика дозы
- Переход на сталево 100 мг 5 рд
- Либо Мадопар 250 мг 3рд – замена Мадопар 0.5 таб 6 рд (что легче переносится – большая скованность или дискинезии?)

Феномен истощения ДОЗЫ

- Мирапекс 1.5 мг 3 рд
- Мадопар 125 мг бр утро
- Мадопар 250 мг 3 рд + Тасмар 1 таб
3 рд (5 рд)
- Мадопар 125 мг 2 таб длит д-я

- Мирапекс 1.5 мг 3 рд
- Мадопар 125 мг бр утро
- Мадопар 250 мг 3 рд
- Мадопар 125 мг 2 таб длит д-я
- Замена дневного Мадопара на Наком (250 мг – леводопы 250 – здесь леводопы больше)

Схема лечения болезни Паркинсона в зависимости от возраста больных

Возраст	Начало лечения	Продолжение лечения
50-70 лет	Агонист ДА-рецепторов ± амантадин ± селегилин	Добавить малые дозы леводопы (300-400 мг/сут)
	Леводопа агонист ДА-рецепторов, если дозу леводопы необходимо поднимать выше 400-600 мг/сут	

Схема лечения болезни Паркинсона в зависимости от возраста больных

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

У лиц моложе 50 лет при умеренной выраженности проявлений

- Предпочтение отдавать агонистам дофаминовых рецепторов: мирапексу, пронорану и амантадину;
- У лиц с выраженным тремором покоя и сохранными нейропсихологическими функциями +антихолинергические средства (бипериден);
- Реже ингибиторы МАО (селегилин)

Пациент старшей возрастной группы, 2 ст

- Более придем к леводопе
- 3 ст (30 лет, 90)
- По нарастающей леводопу
- Мадопар 125 мг 3 рд
- Агонист ДР

- При низкой эффективности вышеописанных методов и необходимости поддерживать высокий уровень социальной активности – добавить препарат, содержащий леводопу в минимально эффективной дозе

Предпочтения отдавать стандартным препаратам и с замедленным высвобождением

■ Проноран (агонист ДР)

- начальная дозировка - 50 мг 1 раз в день (днем или вечером - после основного приема пищи)
- в последующем суточную дозу увеличивают на 50 мг 1-2 раза в неделю до достижения необходимого эффекта,
- не более 250 мг в сутки (50 мг 5 раз в день).

■ Мирапекс (агонист ДР)

- начальная дозировка – 1 неделя - 0,125 мг 3 раза в день (после еды),
- 2 неделя 0,25 мг 3 раза в день
- 3 неделя 0,5 мг 3 раза в день

- **Бромкриптин - парлодел (агонист ДР)**
 - начальная дозировка 2,5 мг 3 раза в день
 - затем еженедельно последовательно увеличивают до 5 мг 3 раза в день, 7,5 мг 3 раза в день, 10 мг 3 раза в день, 10 мг 4 раза в день (максимальная доза 40 мг/сут).
- **Амантадин (ПК-мерц, мидантан, симметрел)**
 - начальная дозировка 100 мг 2 раза в день
 - при недостаточном эффекте доза может быть увеличена до 100 мг 3 раза в день, в последующем до 100 мг 4-5 раз в день (максимальная доза 500 мг в сутки). Препарат предпочтительнее принимать после еды. Во избежание нарушения сна последний прием амантадина должен быть не позднее 18 часов.

- Бипериден -акинетон (антихолинергические средства: циклодол)
 - начальная доза 1 мг 2 раза в день, после еды
 - 2 неделя 2 мг 2 раза в день,
 - 3 неделя 2 мг 3 раза в день,
 - 4 неделя 2 мг 4 раза в день (максимальная доза 10 мг в сутки)
- Селегилин (ингибиторы МАО типа В)
 - начальная дозировка 5 мг утром после еды
 - 2 неделя дозу 5 мг 2 раза в день

Во избежание нарушения сна последний прием селегилина должен быть не позднее 13 часов.

■ К преимуществам АДР относятся:

- отчетливая эффективность в отношении тремора (тремор плохо поддается традиционной терапии леводопой);
- отсутствие конкуренции с пищевыми аминокислотами при гастро–интестинальном и гематоэнцефалическом переносе;
- 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;
- наличие широкого «терапевтического окна» в отношении антипаркинсонических эффектов;
- меньший риск развития дискинезий;
- антидепрессивный эффект ряда препаратов (что весьма немаловажно с учетом закономерных изменений в эмоционально–волевой сфере в развернутой стадии болезни Паркинсона);
- нейропротекторное действие .

- **Леводопа-содержащие препараты**
- **Начальная дозировка леводопы** 50 мг 2 раза в день (в начале лечения препарат предпочтительнее принимать после еды).
- В последующем увеличение дозы не чаще 1 раза в неделю последовательно до 50 мг 3 раза в день, 100 мг 3 раза в день, 100 мг 4 раза в день.
- Преимущество препаратов с замедленным высвобождением - более плавное изменение уровня леводопы в крови и отсутствии пикового увеличения ее концентрации

меньше вероятность развития моторных флуктуаций

- Ингибиторы КОМТ:
- **Энтакапон** назначают по 200 мг с каждым приемом средства, содержащего леводопу.
- **Толкапон** назначают по 100 мг 3 раза в день.
- **Сталево** (леводопа, карбидопа, энтакапон) 1тх3 р.д. (12,5/50/200
25/100/200
37,5/150/200)

СТАЛЕВО - леводопа/карбидопа/энтакапон

Дозировки Сталево. Формы таблеток	1:4		Энтакапон
	Леводопа	Карбидопа	
Сталево 50 	50 мг	12,5 мг	200 мг
Сталево 100 	100 мг	25,0 мг	200 мг
Сталево 150 	150 мг	37,5 мг	200 мг

Как переводить пациентов на СТАЛЕВО

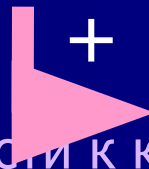
- Перевод на **СТАЛЕВО** можно проводить на следующий день в эквивалентной дозе леводопы
- **СТАЛЕВО** комбинируется с другими противопаркинсоническими средствами, **кроме ингибиторов КОМТ**
- Если разовая доза леводопы больше 150, то для достижения эквивалентной дозы леводопы **СТАЛЕВО** может комбинироваться с 2-компонентным препаратом леводопы (леводопа/ДДКИ)

Как переводить пациентов на СТАЛЕВО

- Назначение СТАЛЕВО с прежней частотой приема
- Снижение дозы леводопы на 20-30% при переводе на СТАЛЕВО с препаратов пролонгированного действия
- При наличии невыраженной дискинезии «пика дозы» возможен перевод на СТАЛЕВО с уменьшением дозы леводопы на 10-30%
- В последующем возможно изменение частоты приема и суточной дозы в зависимости от эффективности контроля двигательных нарушений

- У пожилых лиц (старше 70 лет) с грубыми моторными нарушениями лечение следует начинать со средств, содержащих леводопу.
- При легких проявлениях болезни – АДР.
- Своевременное назначение препаратов, содержащих леводопу продлевает жизнь пациентов и уменьшает риск осложнений.

- Если максимальные переносимые дозы одного из агонистов дофаминовых рецепторов (прамипексола, пирибедила, бромокриптина) не обеспечивают достаточного функционального улучшения, к нему последовательно добавляют по указанным выше схемам один из следующих препаратов:
 - селегелин,
 - амантадин,
 - тригексифенидил или бипериден (при наличии тремора покоя).



При недостаточной эффективности к комбинации из 2-3 указанных выше препаратов добавляют средство, содержащее леводопу, в минимальной эффективной дозе (200-400 мг леводопы в сутки).

Развитие осложнений в результате терапии традиционными препаратами леводопы (лд/ддки)

Прогрессивная гибель дофаминергических нейронов

Снижение способности стриатума к образованию и хранению дофамина

Увеличение колебаний леводопы в плазме из-за короткого $T_{1/2}$ □ пульсирующая дофаминергическая стимуляция

Феномен «истощения дозы»

Феномен «включение-выключение»

Прогрессирование БП

Современное определение феномена «истощения дозы»

Феноменом «истощения дозы» считается предсказуемое появление одного или более симптомов БП до обычного приема следующей дозы антипаркинсонического препарата или улучшение, наступающее сразу после приема очередной дозы антипаркинсонического препарата

Уменьшение длительности действия средств, содержащих леводопу. При усилении симптомов паркинсонизма к концу действия очередной дозы средства, содержащего леводопу, прибегают к одной из следующих мер:

- - увеличению кратности приема средства, содержащего леводопу, до 4-6 раз при сохранении неизменной суточной дозы или ее минимальном увеличении
- - частичной замене стандартного препарата, содержащего леводопу, на препарат, содержащий леводопу, с замедленным высвобождением
- - добавление одного из агонистов дофаминовых рецепторов (прамипексола, пирибедила или бромокриптина)

- - добавление ингибитора моноаминооксидазы типа В селегилина;
- - добавление ингибитора катехол-О-метил-трансферазы энтакапона или толкапона;
- Если одна из этих мер оказалась неэффективной, следует попробовать другую либо их комбинацию

Если небольшие дозы леводопы (200-400 мг леводопы в сутки) не обеспечивают необходимого улучшения, к ним последовательно добавляют следующие препараты:

- - агонист дофаминовых рецепторов (прамипексол, пирибедил или бромокриптин)
- - амантадин
- - ингибитор моноаминоксидазы типа В (селегилин)
- - ингибитор катехол-О-метилтрансферазы (энтакапон или толкапон)

70 лет, дрожательно-ригидная , 2 ст тяж

- Мирапекс, проноран, реквип
- Мирапекс 0.75 мг 3 рд – 6-8 мес
- +пошатывания
- Мадопар доходим до дозы 125 мг 3 рд

Замедленное наступление или отсутствие эффекта разовой дозы средства, содержащего леводопу. Если отдельные дозы препарата леводопы, принятые в течение дня, оказываются неэффективными, рекомендуют:

- - прием препарата, содержащего леводопу, на пустой желудок (за 30-45 мин до еды)
- - прием препарата леводопы в растворенном виде
- - соблюдение низкобелковой диеты в течение дня
- - назначение препаратов, усиливающих моторику желудка: домперидона и (или) цизаприда

Моторные флюктуации

1. Предсказуемые

- “Истощение” действия дозы препаратов леводопы
- Ночная/ранняя утренняя акинезия
- Предсказуемые «включения»-«выключения»
- Застывания периода «выключения»

2. Непредсказуемые

- Непредсказуемые «выключения»
- Частая смена «включений» и «выключений» (*yo-yoing*)
- Застывания периода «включения»
- Неравномерный эффект леводопы в течение суток
 - замедленное «включение»
 - отсутствие «включения»

Дискинезии у больных с моторными флюктуациями

Фаза возникновения	Тип гиперкинеза
<i>Дискинезии периода «выключения»</i>	<i>Дистония, акатизия</i>
<i>Дискинезии пика дозы и лечебного плато</i>	<i>Хорея, баллизм, дистония, акатизия, стереотипии, миоклонии</i>
<i>Двухфазные дискинезии</i>	<i>Хорея, баллизм, стереотипии</i>

Непредсказуемые колебания эффекта разовой дозы средств, содержащих леводопу, в течение суток (синдром "включения-выключения").

- оценить адекватность доз леводопы - увеличить разовую дозу леводопы, увеличив интервал между приемами препарата до 4-5 часов
- - добавить один из агонистов дофаминовых рецепторов (прамипексол, пирибедил или бромокриптин)
- - принимать средство, содержащее леводопу, за 40-45 мин до еды, ограничить употребление белков в дневное время, назначить препараты, усиливающие моторику желудочно-кишечного тракта (домперидон, цизаприд)
- - при затянувшемся выключении - принимают препарат леводопы в растворенном виде

Дискинезия пика дозы

- добавить один из агонистов дофаминовых рецепторов, снизив дозу леводопы и постепенно отменив антихолинергический препарат
- - снизить дозу или отменить селегилин
- - частично заменить стандартное средство, содержащее леводопу, на средство с замедленным высвобождением (при этом возможно увеличение длительности насильственных движений, что требует отмены препарата с замедленным высвобождением)
- - добавить амантадин
- - добавить клоназепам
- - добавить клозапин (в наиболее тяжелых случаях)

Двухфазные дискинезии

- увеличить разовую дозу леводопы, уменьшив число приемов (очередная доза должна быть принята не ранее, чем будет завершён полный цикл дискинезий)
- добавить один из агонистов дофаминовых рецепторов (прамипексол, пирибедил или бромокриптин), уменьшив дозу леводопы
- отменить средство, содержащее леводопу, с замедленным высвобождением

-Дистония, вызванная прекращением действия очередной дозы средства, содержащего леводопу.

- - добавление средства, содержащего леводопу, с замедленным высвобождением, или частичная замена стандартного средства средством с замедленным высвобождением
- - добавление одного из агонистов дофаминовых рецепторов (прамипексола, пирибедила или бромокриптина)
- - прием средства, содержащего леводопу, в растворенном виде
- - дополнительное назначение антихолинергического средства (в отсутствие нарушения познавательных функций), баклофена, клоназепама, тизанидина, препарата лития, или инъекция ботулотоксина в мышцы, вовлеченные в гиперкинез

Лечение нарушений сна

- При ночных пробуждениях, вызванных усилением симптомов паркинсонизма в ночное время (ночной акинезией), прибегают к одной из следующих мер:
 - увеличивают вечернюю дозу средства, содержащего леводопу
 - заменяют стандартный препарат леводопы средством пролонгированного действия
 - назначают агонист дофаминовых рецепторов (прамипексол, пирибедил, бромокриптин или каберголин) непосредственно перед сном
- При ночной акатизии уменьшают вечернюю дозу средства, содержащего леводопу, а если эта мера оказывается недостаточной, то назначают на ночь клоназепам.
- При неэффективности указанных мер дополнительно назначают антидепрессант с седативным действием (тразодон, 75-150 мг, amitриптилин, 25-50 мг, или мirtазапин, 15-30 мг) ?????

Акинетический криз

- Длительное (в течение нескольких часов и более «застывание пациента»);
- Терминальная стадия БП или неадекватная терапия.

Акинетический криз

- Госпитализация пациента;
- Если связан с внезапным прекращением приема ЛСпреп. – возобновить прием в более низкой дозе: 50-100 мг x 3-4 p/c;
- Затем постепенно увеличить дозу каждые 3 дня до достижения эффекта (не более 700-800 мг. сутки);
- Если акинетический криз возник вследствие снижения дозы – увеличить прием леводопы на 100 мг. каждые 3 суток.

Акинетический криз

- Введение амантадина сульфата (200 мг/500 мл, в/в капельно, 60 капель в минуту 1-2 раза в сутки, 5-10 дней, с последующим переходом на прием амантадина внутрь, 100-200 мг 3 раза в день);
- Дексаметазон в/в кап (1 г.)
- Восполнение объема;
- Зондовое питание и лечение;
- Профилактика тромбозов;
- ИВЛ;

Нейрохирургическое лечение

■ В настоящее время применяются три типа вмешательств при БП:

- деструктивные методы (вентролатеральная таламотомия, паллидотомия, субталамотомия и их комбинация)
- стимуляционные методы (имплантация электродов в подкорковые структуры с последующей их хронической электростимуляцией)
- внутримозговая трансплантация дофаминергических нейронов мезенцефалона эмбриона человека.

Юношеский (ювенильный) паркинсонизм

- вариант первичного паркинсонизма с ранним началом.
- симптомы заболевания появляются до 20 лет, если же они проявились в возрасте 21-40 лет, то чаще применяют термин "паркинсонизм с ранним началом".
- самостоятельное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу (делеции или точечными мутациями в гене на длинном плече 6-й хромосомы, кодирующем белок паркин)
- не образуются тельца Леви.

Юношеский (ювенильный) паркинсонизм

- медленно прогрессирующее течение,
- - отсутствие выраженных когнитивных нарушений
- - наличие спонтанных дистонических гиперкинезов
- - наличие выраженного постурально-кинетиического тремора
- - положительный семейный анамнез
- - высокая эффективность леводопы с ранним развитием таких осложнений длительной терапии леводопой, как моторные флуктуации и дискинезии.

Критерии диагностики сосудистого паркинсонизма

Признаки цереброваскулярного заболевания, а также:

1. Атипичный характер паркинсонизма

- *атипичные проявления паркинсонизма*
- *наличие дополнительных симптомов*
- *незначительный и нестойкий эффект препаратов леводопы*

2. Атипичное течение паркинсонизма

- *острое/подострое развитие с последующей стабилизацией и/или частичным регрессом*
- *ступенеобразное прогрессирование с периодами стабилизации и регресса симптомов*
- *развитие паркинсонизма в течение 6 месяцев после инсульта*

3. Нейровизуализационные изменения

- *поражение «стратегических» для развития паркинсонизма зон (скорлупы, бледного шара, подкоркового белого вещества, лобных долей, среднего мозга, таламуса)*

Эссенциальный тремор

- - самостоятельное экстрапирамидное заболевание, встречающееся в 2-5 раз чаще болезни Паркинсона.
- В отличие от болезни Паркинсона, дрожание при эссенциальном треморе:
 - возникает при удержании позы и усиливается при движении (постурально-кинетический тремор),
 - как правило, не бывает односторонним, вовлекая одновременно или с небольшим интервалом обе руки,
 - может вовлекать голову и голосовые связки,
 - не сопровождается развитием выраженной ригидности и гипокинезии, даже если от момента появления первых симптомов проходит более 3 лет.

Эссенциальный тремор

- Следует учитывать, что у небольшой части больных с эссенциальным тремором спустя 10 и более лет развиваются характерные признаки болезни Паркинсона;
- Может наследоваться;
- Уменьшение тремора на фоне приема алкоголя в 50-70%;
- Бета-блокаторов?
- Клоназепам?
- Топирамат – 25 мг перед сном

Эссенциальный тремор

- Варианты:
 - Сенильный тремор;
 - Первичный ортостатический тремор;
 - Изолированный тремор головы, голосовых связок, языка, кинезоспецифический тремор (н-р, при письме)

- 1 – редкий, не постоянный, мелкоамплит тремор
- 2 – постоянный
- 3 – постоянный, крупноамплит
- 4 – нарушение функции самообсл

Лекарственный паркинсонизм

- Может быть вызван нейролептиками или другими препаратами, блокирующими дофаминовые D2-рецепторы (например, циннаризином, метоклопрамидом), либо симпатолитиками (например, резерпином), истощающими пресинаптические запасы дофамина.
- Составляет от 2 до 20% случаев синдрома паркинсонизма.
- Помимо связи с приемом лекарственного препарата, для лекарственного паркинсонизма характерны:
 - - подострое развитие,
 - - двусторонний дебют симптомов,
 - - преобладание постурального тремора над тремором покоя,
 - - сочетание с другими дискинезиями, например, с акатизией, стереотипиями, орофациальными дискинезиями

Мультисистемная атрофия

- спорадическая мультисистемная дегенерация
- преимущественно вовлекает базальные ганглии, оливы, мост, мозжечок, боковые рога спинного мозга, ядро Онуфа в крестцовом отделе спинного мозга
- сочетание паркинсонизма с вегетативной недостаточностью, мозжечковым и пирамидным синдромами.
- 2-6% случаев паркинсонизма и чаще всего проявляется на шестом десятилетии жизни

Мультисистемная атрофия

■ Критерии диагностики:

- Вегетативная/тазовая дисфункция (ортостатическая гипотензия со снижением систолического АД не менее чем на 30 мм рт. ст., а диастолического - не менее чем на 15 мм рт. ст. в течение 3 мин стояния и/или недержание мочи с перманентным непроизвольным частичным или полным опорожнением мочевого пузыря и нарушением эрекции у мужчин).
- Паркинсонизм (гипокинезия в сочетании с не менее чем одним другим паркинсоническим симптомом: ригидностью, тремором покоя или постуральной неустойчивостью, не связанной с другими причинами).

- Мозжечковая атаксия (статолокомоторная атаксия в сочетании с не менее чем одним другим мозжечковым симптомом - дизартрией, нистагмом, интенционным тремором или дисметрией в конечностях).
- Критерии, исключающие диагноз:
 - Начало в возрасте до 30 лет.
 - Положительный семейный анамнез.
 - Наличие анамнестических, клинических или параклинических признаков иного заболевания, способного вызвать аналогичные симптомы.
 - Галлюцинации, не связанные с приемом лекарственных средств.
 - Наличие деменции или признаков нарушения корковых функций (афазия, апраксия и др.).
 - Резкое замедление вертикальных саккад или паралич вертикального взора.

Прогрессирующий надъядерный паралич

- Начало после 40 лет;
- Паралич вертикального взгляда;
- Грубая постуральная неустойчивость;
- Осевая ригидность;
- Псевдобульбарный синдром;
- Апраксия открывания глаз;
- Когнитивные нарушения;
- Затылочная дистония;
- Атрофия среднего мозга и ствола с вовлечением верхних холмиков четверохолмия.