

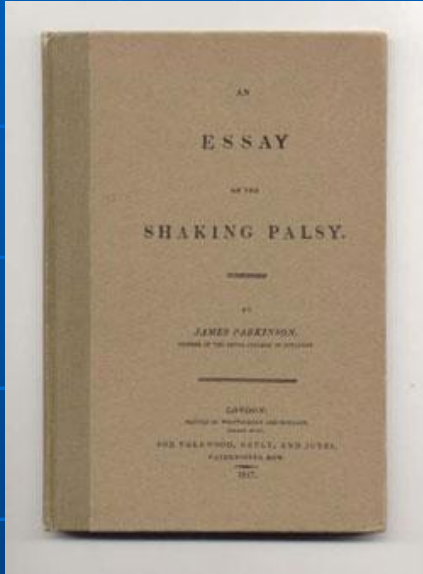
Основи діагностики та лікування хвороби Паркінсона



Завідувач кафедри неврології та нейрохірургії ФПО
Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова
к.мед.н., доц. Московко Геннадій Сергійович
Чернівці - 2018

Хвороба Паркінсона

- У 1817 році Джеймс Паркінсон описав хворобу, якій дав назву «ТРЕМТЯЧИЙ ПАРАЛІЧ» (shaking palsy)



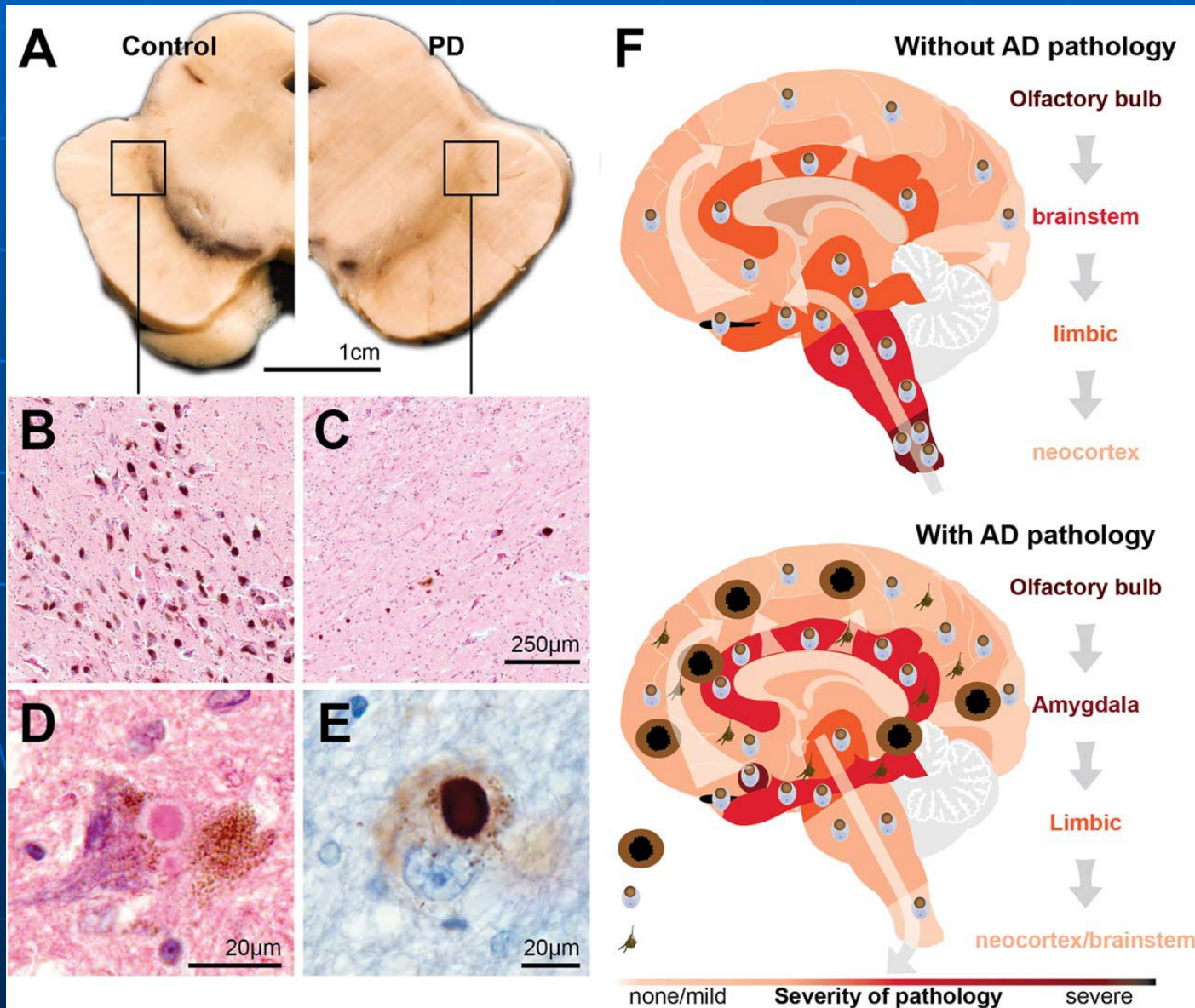
- Через 70 років Жан-Мартен Шарко описав синдром і виділив критерії



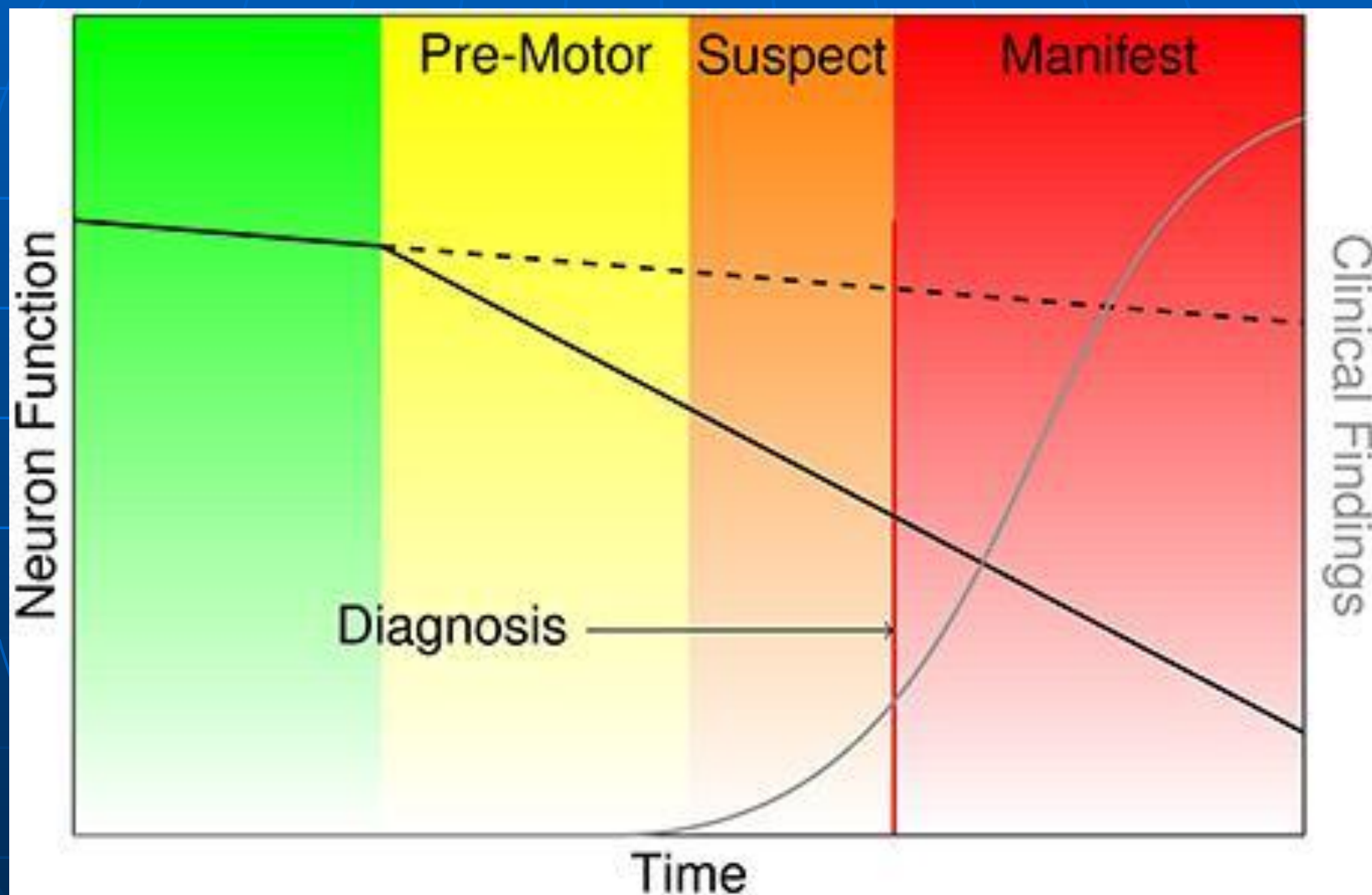
Поширеність

- 160 – 200 випадків на 100 тис. нас.
- 12-20 нових випадків на 100 тис. нас.
- Захворюваність зростає з віком
(максимум припадає на 50-60 років)

Етіологія/Патогенез



Етіологія/Патогенез/Симптоми



Діагностика ідеопатичної хвороби Паркінсона

United Kingdom Parkinson's Disease
Society Brain Bank
(UKPDS Brain Bank)

Клінічні діагностичні критерії

I частина – виставлення синдрому

II частина – виключення ІХП

III частина – підтримуючі ознаки

Критерії UKPDS Brain Bank (I частина)

Діагноз синдрому паркінсонізму

- Брадикінезія
- Що найменше одне із нижче наведеного
 - м'язева ригідність
 - Тремтіння спокою 4-6 Гц
 - постуральна нестабільність

Movement disorders society (MDS) criteria

Діагностичний процес:

1. Встановлення діагнозу **синдрому паркінсонізму**
2. Визначення підтримуючих критеріїв
3. Визначення відсутності абсолютно виключаючих критеріїв
4. Визначення «червоних прапорців»

MDS criteria for Parkinsonism

Паркінсонізм – це наявність
брадикінезії та

- тремтіння спокою

та/або

- м'язевої ригідності

Брадикінезія

- Брадикінезія (уповільненість рухів)
- Акінезія/гіпокінезія (прогресуюче зменшення амплітуди рухів)

Ригідність м'язів

- Уповільненість при пасивних рухах та супротив по типу «свинцева-трубка» та (можливо) «зубчасте колесо»

Тремтіння

- Тремтіння спокою 4-6 Гц, що пригнічується рухами

Підтримуючі критерії

1. Чистий та драматичний ефект від дофамінергічної терапії
2. Наявність L-дора викликаної дискінезії
3. Наявність тремтіння спокою
4. Наявність позитивних додаткових тестів
 - Втрата нюху (більше ніж для віку)
 - Кардіальна симпатична денервація (metaiodobenzylguanidine сцинтиграфія)

Абсолютні критерії виключення

1. Однозначні мозочкові симптоми (мозочкова хода, атаксія кінцівок, ністагм, гіперметричні саккади)
2. Над'ядерний параліч погляду вниз
3. Діагноз або поведінковий варіант фронто-темпоральної деменції, або афазія протягом перших 5 років
4. Симптоми паркінсонізму обмежені нижньою половиною тіла більше 3 років

Абсолютні критерії виключення

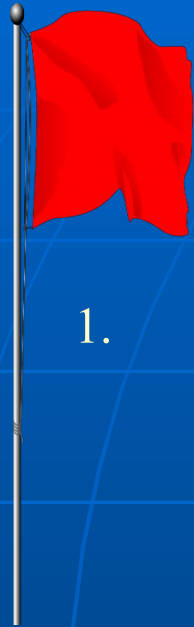
(продовж.)

5. Лікування блокаторами дофорецепторів в дозі та часі достатніх для виникнення паркінсонізму
6. Відсутність відповіді на високі дози L-дopa при виражених симптомах (≥ 600 мг/добу)
7. Однозначні порушення кортикальної чутливості (астереогноз), апраксія кінцівок, прогресуюча афазія

Абсолютні критерії виключення

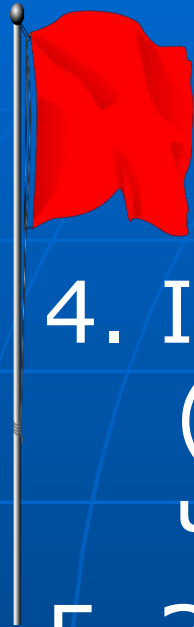
(продовж.)

8. Нормальна функція пресинаптичної допамінергічної системи (де це є можливим)
9. Наявність симптомів, що характерні для інших хвороб з синдромом паркінсонізму (за виключенням деменції з тільцями Леві)



Червоні прапорці

1. Швидке прогресування розладів ходи, що потребує інвалідного крісла протягом перших 5 років
2. Відсутність прогресування симптомів протягом 5 років, за виключенням адекватного лікування
3. Ранні бульбарні порушення (виражені дисфонія, дизартрія, дисфагія) протягом 5 років



Червоні прапорці *(продовж.)*

4. Інспіраторні респіраторні порушення (нічний або ранній денний стрідор, часті інспіраторні зітхання)
5. Значні вегетативні порушення протягом перших 5 років:
 - а. Ортостатична гіпотензія на 3 хвилині на 30/15 мм рт.ст.
 - б. Значне нетримання або затримка сечі протягом перших 5 років



Червоні прапорці *(продовж.)*

6. Повторні (> 1 на рік) падіння протягом перших 3 років
7. Диспропорційний антероколіс або контрактури руки/ноги протягом перших 10 років
9. Пірамідні симптоми, що неможна пояснити
10. Білатеральний симетричний паркінсонізм протягом усього перебігу захворювання



Червоні прапорці *(продовж.)*

8. Відсутність частих немоторних проявів протягом перших 5 років
 - порушення сну (інсомнія підтримання сну, RBD, денна сонливість)
 - гіпосмія
 - вегетативні порушення (закрепи, імперативи на сечовипускання, симптоматичне падіння АТ)
 - психіатричні розлади (тривога, депресія, галюцинації)

Критерії мультисистемної атрофії

- Паркінсонізм (м'язова ригідність, тремор або постуральна нестабільність)

або

- Мозочковий синдром (атаксія ходи з мозочковою дизартрією, атаксія кінцівок, або мозочкові порушення рухів очей)

Критерії мультисистемної атрофії (продовження)

ТА

- Один симптом вегетативної дисфункції (нетримання сечі, імпотенція, ортостатична гіпотензія)

Та

- Один з додаткових симптомів...

Критерії мультисистемної атрофії (додаткові симптоми)

МСА-П та МСА-Ц

- Симптом Бабінського
- Стрідор

МСА-П

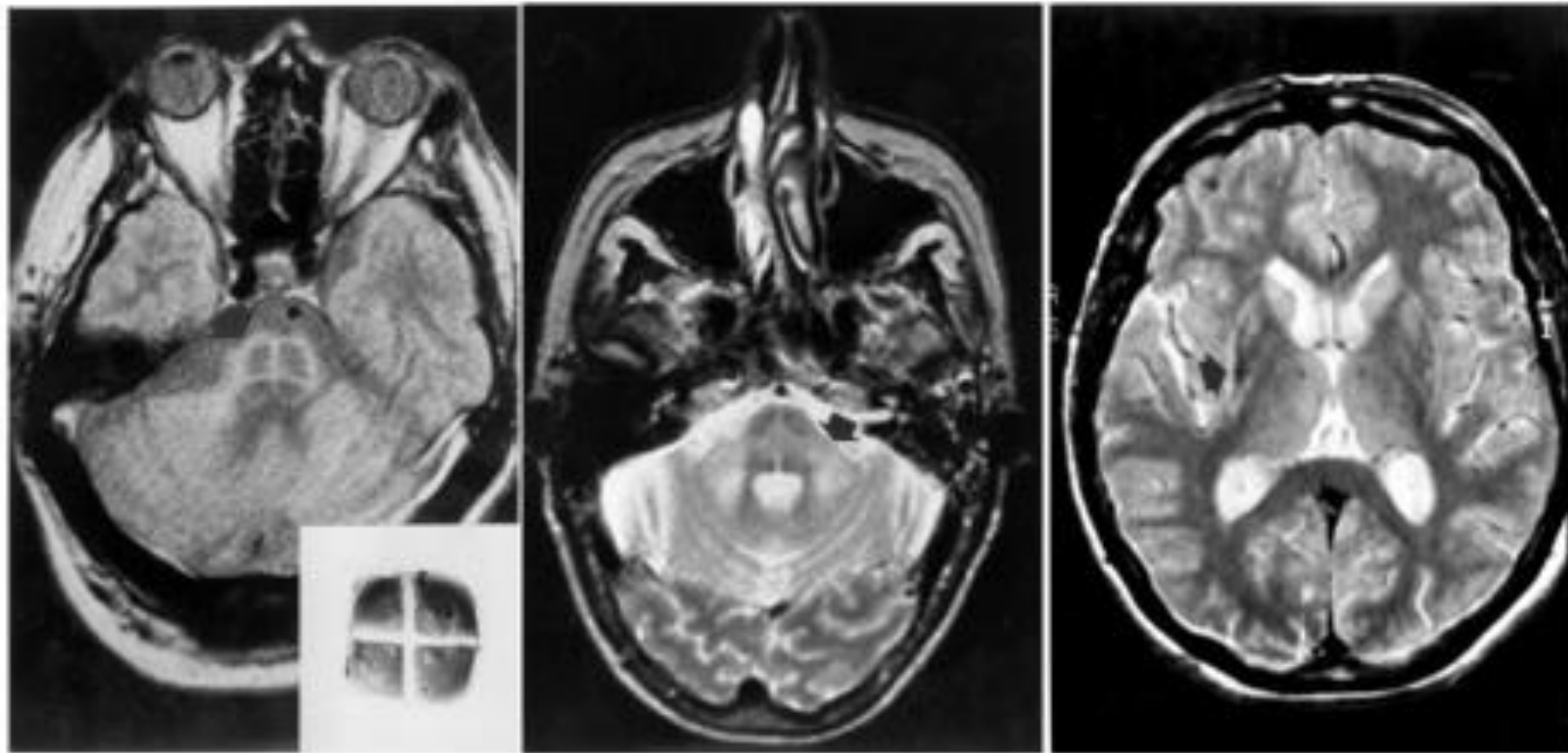
- Швидке прогресування паркінсонізму
- Погана реакція на L-Dopa
- Постуральна нестабільність 3 роки від початку
- Мозочкові симптоми
- Дисфагія протягом 5 років
- МРТ атрофія putamen, середні ніжки мозочка/мозочок, міст
- Гіпометаболізм FDG-PET putamen, стовбур, мозочок

Критерії мультисистемної атрофії (додаткові симптоми)

МСА-С

- Паркінсонізм (брадикінезія і ригідність)
- МРТ атрофія putamen, середні ніжки мозочка/мозочок, міст
- Гіпометаболізм FDG-PET putamen
- Пресинаптична нігростріарна дапамінергічна денервація на PET або SPECT

МРТ Мультисистемна атрофія



Критерії прогресуючого супрануклеарного паралічу (ПСП)

- Поступово прогресуючий перебіг
- Початок захворювання >40 років
- Відсутність інших захворювань, що можуть пояснити симптоми

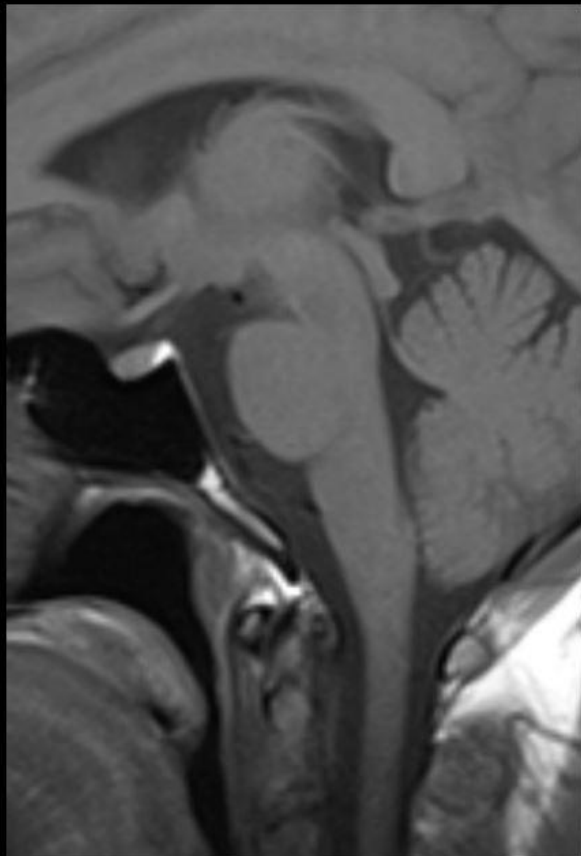
+

- Вертикальний супрануклеарний парез погляду/уповільнення вертикальних саккад
- Постуральна нестабільність протягом року

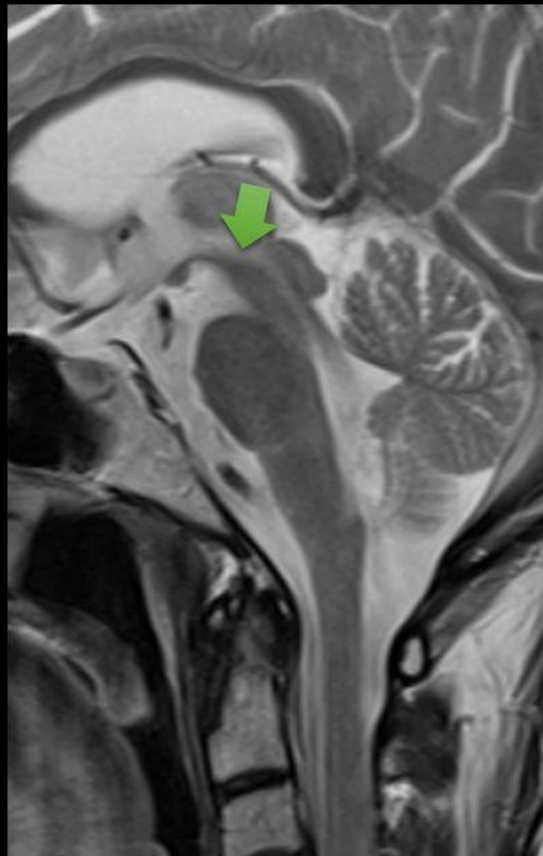
Позитивні симптоми ПСП

- Симетрична акінезія (більше проксимальна)
- Ретроколіс
- Відсутність реакції на L-дopa
- Рання дисфагія / дизартрія
- Ранні когнітивні порушення

ПСП – МРТ – «Калібрі»



NORMAL



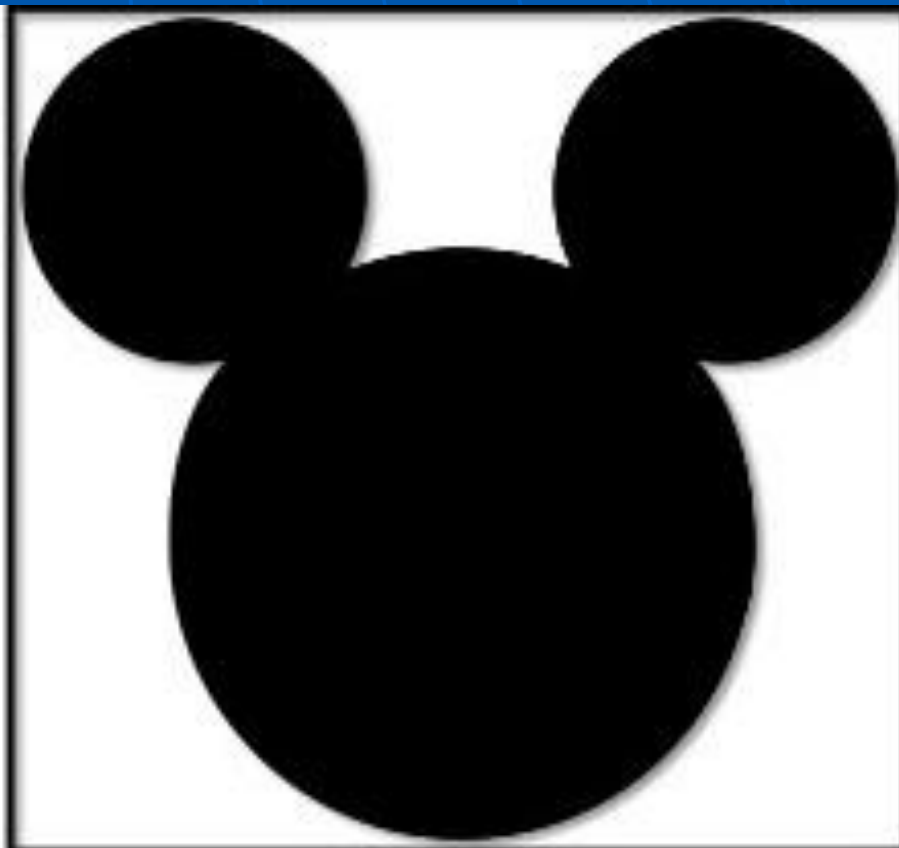
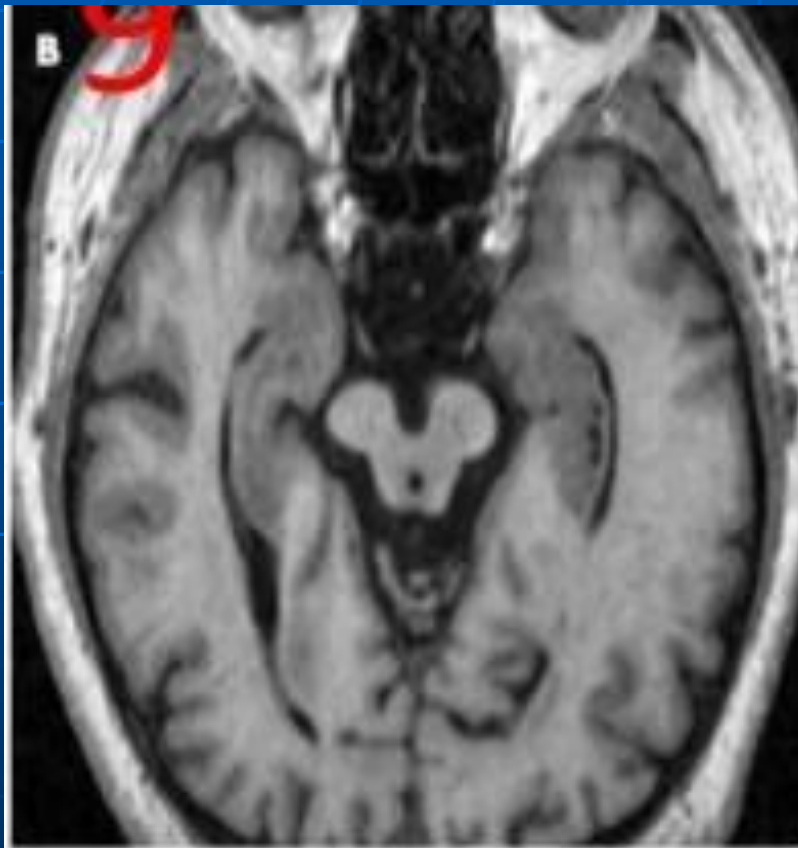
PSP



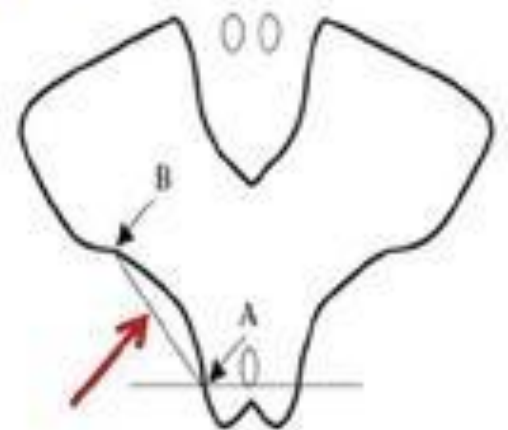
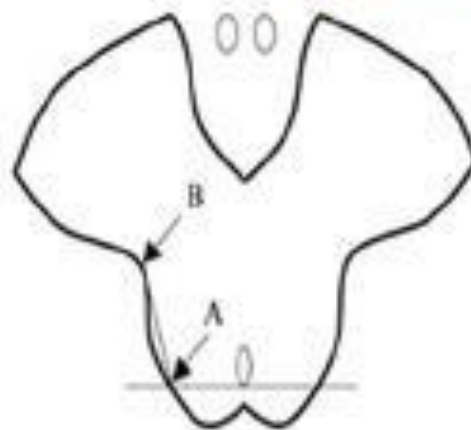
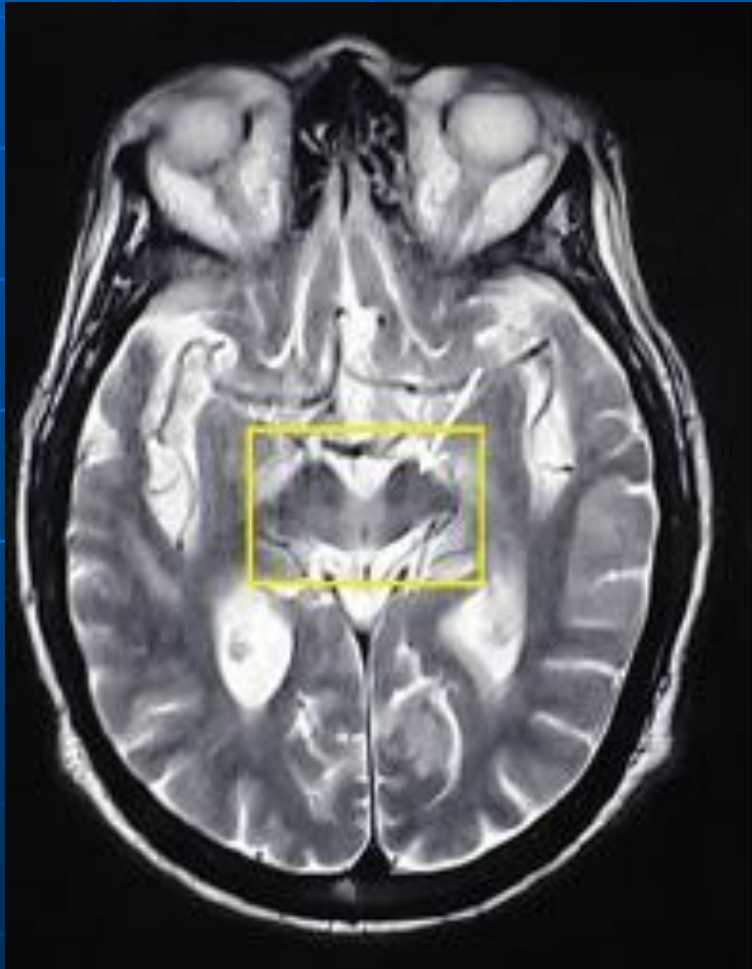
The Humming Bird !!



ПСП – МРТ – «Мики-Маус»



ПСП – МРТ – «Ранкове-Сяйво»



Стадії за Hoehn and Yahr

- 1 – Симптоми носять однобічний характер
- 2 – Двобічні прояви ХП
- 3 – Порушення постурального рефлексу
- 4 – Може стояти і ходити декілька метрів
- 5 – Не може самостійно стояти

Немоторні прояви хвороби Паркінсона

- Біль
- Втомлюваність
- Втрата нюху
- Вегетативна дисфункція
- Розлади сну
- Психічні/когнітивні порушення
- Сексуальні порушення

Немоторні прояви хвороби Паркінсона (*продовження*)

Біль

- Ноцицептивний
 - Синдром «замороженого» плеча
 - Біль під час «OFF» фази
 - Больові дистонії
- Нейропатичний
 - Пов'язаний з дегенерацією стовбурових та таламічних структур

Немоторні прояви хвороби Паркінсона (*продовження*)

- Вегетативні порушення
 - Ортостатичне падіння АТ
 - Закрепи
 - Дисфагія
 - Сухість в роті
 - Нетримання сечі
 - Ерекціальна дисфункція
 - Гіпо- або гіпергідроз

Немоторні прояви хвороби Паркінсона (*продовження*)

- **Порушення сну**
 - Фрагментація сну
 - Денна сонливість
 - Інсомнія
 - Поведінкові порушення під час фази сну швидких рухів очних яблук (RBD)
- **Психічні порушення**
 - Депресія, тривога, апатія, панічні атаки, галюцинації, компульсивні розлади

Диференційний діагноз

Есенційне тремтіння

- немає ознак синдрому паркінсонізму (брадикінезії, ригідності м'язів, постуральної нестабільності)
- тремтіння під час дії
- симетричний прояв тремтіння
- відсутність прогресування хвороби
- відсутність реакції на специфічну терапію

Диференційний діагноз

(продовження)

Судинний паркінсонізм

Виникає в наслідок ішемічного інсульту або геморагії в чорну субстанцію

- Симптоми є стабільні
- Можливо східцеподібне прогресування симптомів (повторні інсульти)
- Відсутність ефекту від L-dopa терапії

Диференційний діагноз

(продовження)

Судинний паркінсонізм нижньої половини тіла

(low body parkinsonism)

- Апраксія ходи
- Постуральна нестабільність
- Деменція
- МРТ – виражений лейкоараіоз \ гідроцефалія
- Відсутність ефекту від L-dopa терапії

Гіпокінетично-ригідна хода

Характерно для враження	
Базальних гангліїв	Лобної долі
Загальні ознаки: човгання з зменшенням висоти та довжини кроку, що веде до уповільнення ходи	
Ширина опори в нормі (для хвороби Паркінсона)	Ширина опори ширша для атипових форм паркінсонізму
Деякі хворі в наслідок зовнішніх змін (емоцій) можуть почати рухатись набагато краще (kinesia paradoxica) - (для хвороби Паркінсона)	Хода не змінюється під дією зовнішніх стимулів
	«Апраксія ходи» - невідповідність між ступенем розладів ходи та руховими можливостями ноги (покрутити «велосипед» в повітрі) Нетримання сечі, когнітивні порушення, нестійкість

Холіноблокатори (алкалоїди Solanaceous)

Cyclodolum (Trihexyphenidyl) 2 mg



Центральна Н-холіноблокуюча дія та
периферійна М-холіноблокуюча дія

Виражений вплив на тремтіння
Максимальна доза 2 мг 3 рази/добу

Критичний вік 75 років

Холіноблокатори

(продовження)

Недоліки

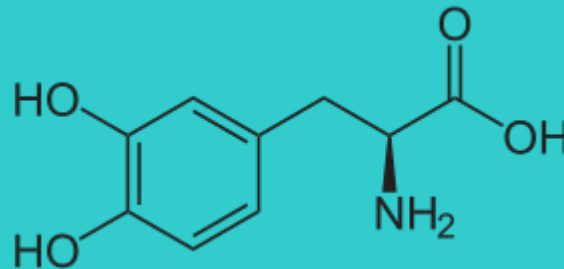
- сухість в роті / очей
- Галюцинації / психози
- Затримка сечі
- Посилення закрепів
- Посилюють когнітивні порушення

відміна поступова – можливий «феономен відміни» з психотичними розладами

Препарати L-дopa з 1967 року

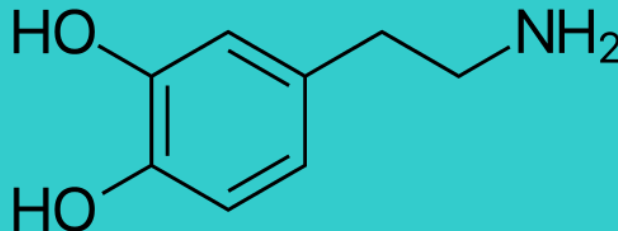
«Золотий» стандарт

L – dopa



aromatic-
L-amino-acid
decarboxylase

Dopamine



Периферійні блокатори

aromatic-L-amino-acid decarboxylase

- Карбідopa
- Бенсеразід

Добова доза карбідопи повинна
складати 75-200 мг

(Hoehn MM. Increased dosage of carbidopa in patients with Parkinson's disease receiving low doses of levodopa. A pilot study. Arch Neurol. 1980;37(3):146-149)

Схема початкового призначення L-дора (Лєвоком)

Леводопа/карбідоба - 250/25 мг

$\frac{1}{4}$ таб зранку 3-5 днів, потім

$\frac{1}{4}$ таб 2 рази/день 3-5 днів, потім

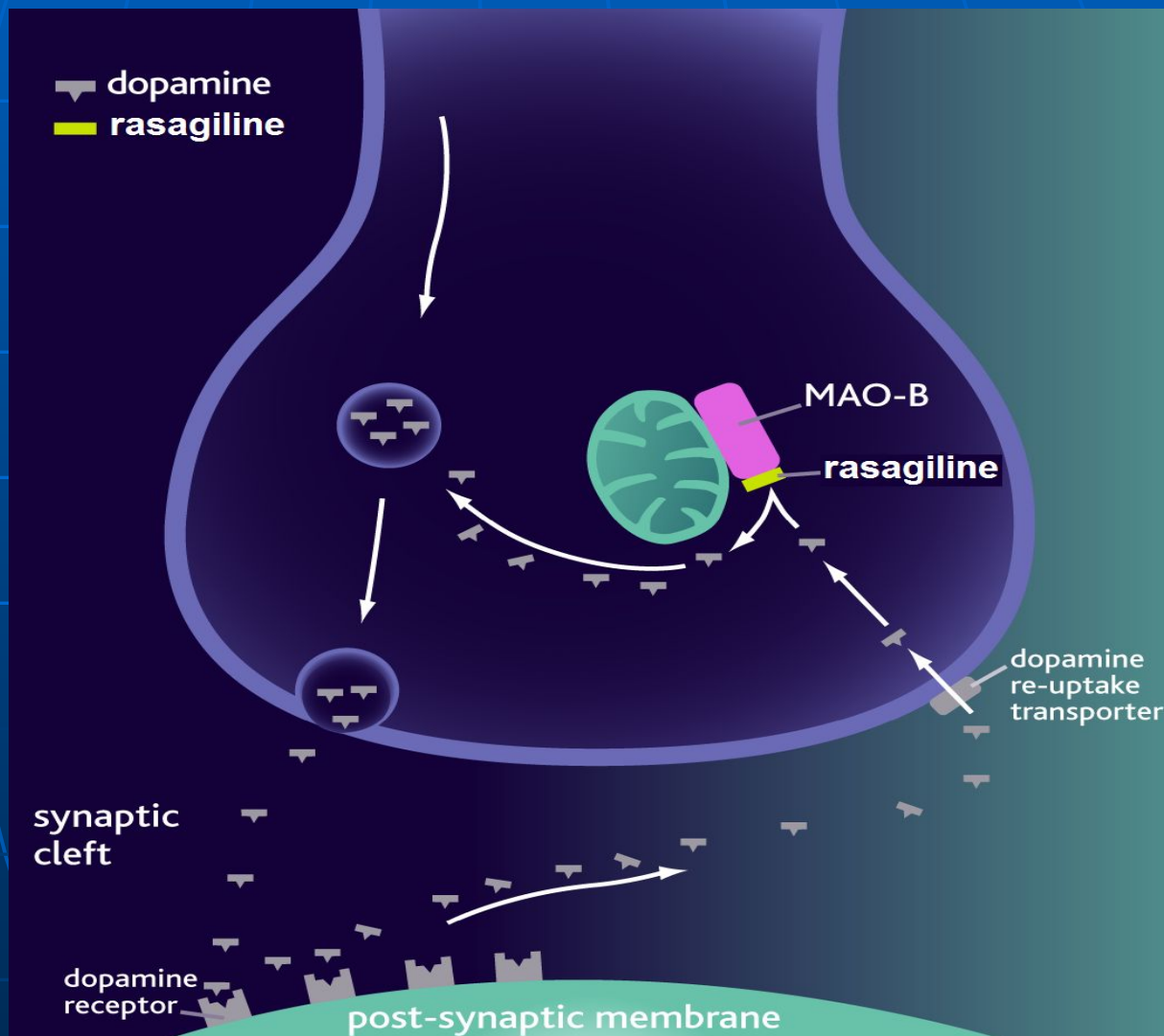
$\frac{1}{4}$ таб 3 рази/день 3-5 днів, потім

$\frac{1}{2}$ таб – $\frac{1}{4}$ таб – $\frac{1}{4}$ таб 3-5 днів, потім

$\frac{1}{2}$ таб – $\frac{1}{2}$ таб – $\frac{1}{4}$ таб (постійно)

При нудоті Домперідон 1 таб 3 р/д

Інгібітори МАО-Б



Інгібітори МАО-Б

- Selegiline (метаболізується з утворенням мет- та амфетамін подібних речовин – можливі психотичні та когнітивні розлади)
- Rasagiline – не метаболізується з виділенням токсичних речовин (метаболізм Р-450 ізоензім 1A2)

Амантадіни (Амантін)

Неспецифічний NMDA антагоніст

Амантадін сульфат \ гідрохлорид

Доза 100 мг

1 таб зранку 7 днів, потім

1 таб зранку і в 17:00

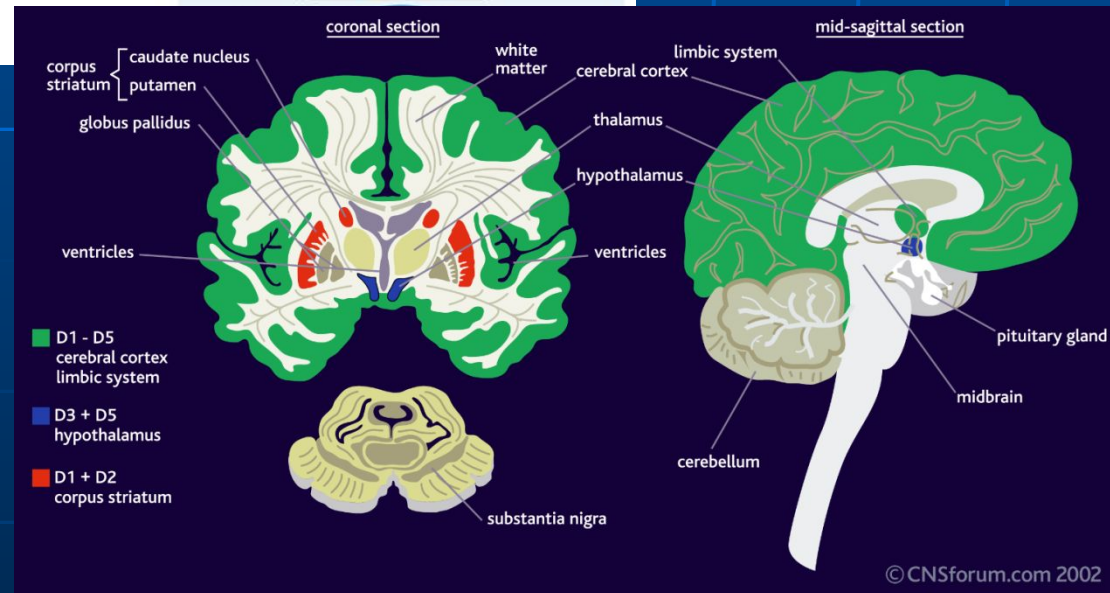
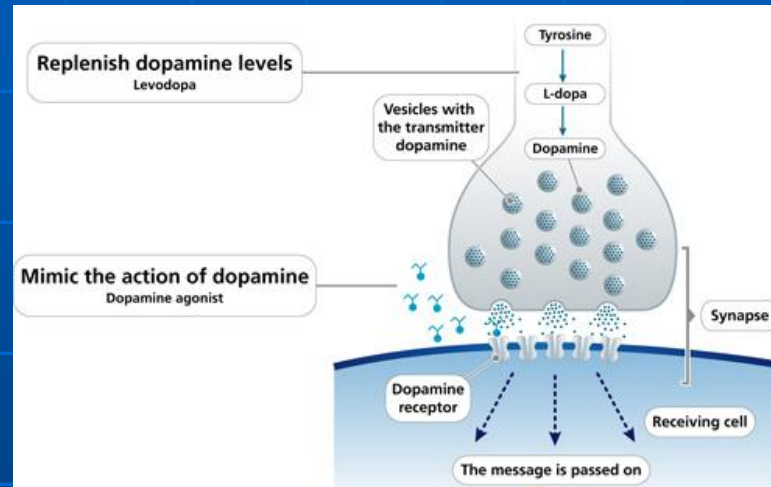
Прямі агоністи дофамінових рецепторів (Праміпекс)

- Ерготомінові
 - Bromocriptine
 - Cabergoline
 - Pergolide

*(синдром Рейно,
фіброз легень та
клапанів серця)*

- Не - ерготомінові
 - Ropinerole (oral)
 - **Pramipexole (oral)**
 - Rotigoline (cutaneous)
 - Apomorphine (SC)

*(напади сонливості,
психози та галюцинації)*



Молоді пацієнти (до 60 років)

Початкова стадія ХП

- Монотерапія
 - Прямі агоністи дофамінових рецепторів (Праміпекс)
 - Інгібітори МАО-В
 - Амантадін (Амантін)
 - Комбінація препаратів
 - + L-дopa (Лєвоком, Лєвоком-ретард)
- 

Пацієнти старшого віку (після 60 років) Виражена стадія ХП

- Монотерапія
 - Леводопа/карбідопа (Лєвоком)
½ таб – ½ таб – ½ таб
 - Комбінація препаратів
 - Прямі агоністи дофамінових рецепторів (Праміпекс)
 - Амантадін (Амантін)
 - Інгібітори МАО-В
- 

Резистентність до
L-dopa



Істинна
резистентність

(критерій виключення
діагнозу хвороби
Паркінсона)

Псевдо-
резистентність

- Клінічна
проблема!!!!

Клінічний випадок 1

Пацієнт Н., 56 років, чоловік

Діагноз: Хвороба Паркінсона, стадія
за Hoehn and Yahr 2

Лікування: Леводопа/карбідопа
250/25 мг 1 таб 3 рази на день

Скарги: на неефективність лікування:
проблеми з бриттям, одяганням,
порушення ходи, постури. Додатково
є відчуття нудоти, здуття живота та
біль в животі, погіршення апетиту

Псевдо-резистентність – проблеми ШКТ

- 70 – 100% хворих мають проблеми евакуації їжі з шлунку та пасажем по тонкому кішківнику
- Багата протеїнами дієта
- Одночасне вживання антидофамінергічних препаратів (антипсихотики)



Один із варіантів виходу:

Домперідон (промоторик) –
1 таб 3 рази на день

Клінічний випадок 2

Пацієнтка В., 61 рік, жінка

Діагноз: Хвороба Паркінсона, стадія за
Hoehn and Yahr 3 (діагнозу 2 роки)

Лікування: Леводопа/карбідопа 250/25 мг 1
таб 3 рази на день

Скарги: на неефективність лікування:
проблеми з самообслуговуванням,
значна скутість, відсутність ефекту на
тремтіння

Псевдо-резистентність – aromatic-L-amino-acid decarboxylase

- Карбідопа
- Бенсеразід

Добова доза карбідопи повинна складати
75-200 мг

(Hoehn MM. Increased dosage of carbidopa in patients with Parkinson's disease receiving low doses of levodopa. A pilot study. Arch Neurol. 1980;37(3):146–149)



Наприклад: Додавання на ніч
Леводопа/карбідопа
(**Лєвоком-ретард**) 200/50 мг

Клінічний випадок 3

Пацієнт С., 44 років, чоловік

Діагноз: Хвороба Паркінсона, стадія за
Hoehn and Yahr 2 – вперше виставлений

Лікування: Леводопа/карбідопа 250/25
мг 1/2 таб 3 рази на день

Клінічно: На фоні суттєвого зниження
скутості – не реагує тремтіння, або
навіть інтенсивність збільшилась

Псевдо-резистентність – L-dopa- «фобія»

Раннє призначення L-dopa

- не впливає на перебіг хвороби
- Не впливає на швидкість появи ускладнень (On/Off феномену, дискінезій, дистоній)

Різні симптоми по різному реагують на однакові дози L-dopa

- Тремтіння (може збільшуватись при зниженні ригідності)
- Freezing феномен вимагає більшої дози L-dopa

Клінічний випадок 4

Пацієнтка А., 69 років, жінка

Діагноз: Хвороба Паркінсона, стадія за Hoehn and Yahr 3, феномен On/Off, дискінезії піка дози. Ортостатичне падіння АТ.

Скарги на періодичні головокружіння.

Лікування: Леводопа/карбідопа 250/25 мг 1 таб 6 разів на день

Клінічно: Тривалість фази ON = 2 години, 30 хвилин з них дискінезії, падіння АТ на 15 мм рт. ст. при вертикалізації

Ускладнення терапії

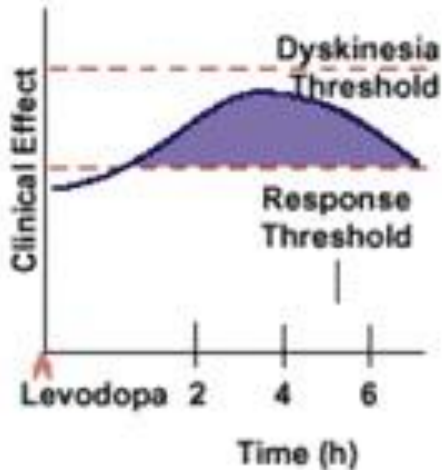
Підвищення дози L-дopa – призводить до посилення дискінезій. Додавання прямих агоністів – збільшує ортостатичне падіння АТ.



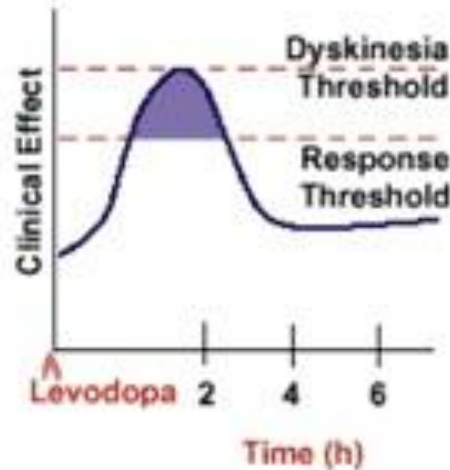
- Додавання Амантадіну (**Амантін**) 100 мг 2 рази на день – зменшує рівень дискінезій

Ускладнення терапії L-дopa

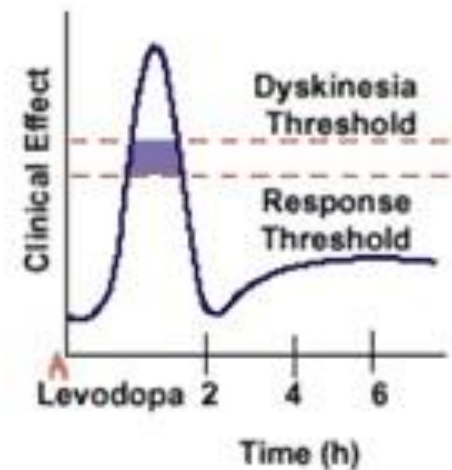
Early PD



Moderate PD



Advanced PD



Щоденник Хаузера

PARKINSON'S DISEASE DIARY

NAME _____

DATE _____

Instructions: For each half-hour time period place one check mark to indicate your predominant states during most of that period.

ON = Time when medication is providing benefit with regard to mobility, slowness, and stiffness.

OFF = Time when medication has worn off and is no longer providing benefit with regard to mobility, slowness, and stiffness.

Dyskinesia = involuntary twisting, turning movements. These movements are an effect of medication and occur during ON time.

Non-troublesome dyskinesia does not interfere with function or cause meaningful discomfort. Troublesome dyskinesia interferes with function or causes meaningful discomfort.

Tremor is shaking back and forth and is not considered dyskinesia.

time	asleep	OFF	ON without dyskinesia	ON with non-troublesome dyskinesia	ON with troublesome dyskinesia
6:00 AM					
:30					
7:00 AM					
:30					
8:00 AM					
:30					
9:00 AM					
:30					
10:00 AM					
:30					
11:00 AM					
:30					
12:00 PM					
:30					
1:00 PM					
:30					
2:00 PM					
:30					
3:00 PM					
:30					
4:00 PM					
:30					
5:00 PM					
:30					

time	asleep	OFF	ON without dyskinesia	ON with non-troublesome dyskinesia	ON with troublesome dyskinesia
6:00 PM					
:30					
7:00 PM					
:30					
8:00 PM					
:30					
9:00 PM					
:30					
10:00 PM					
:30					
11:00 PM					
:30					
12:00 AM					
:30					
1:00 AM					
:30					
2:00 AM					
:30					
3:00 AM					
:30					
4:00 AM					
:30					
5:00 AM					
:30					

Клінічний випадок

(продовження)

PARKINSON'S DISEASE DIARY

NAME Ivanov I.I.

DATE 02.01.2017

Instructions: For each half-hour time period place one check mark to indicate your predominant states during most of that period.

ON = Time when medication is providing benefit with regard to mobility, slowness, and stiffness.

OFF = Time when medication has worn off and is no longer providing benefit with regard to mobility, slowness, and stiffness.

Dyskinesia = involuntary twisting, turning movements. These movements are an effect of medication and occur during ON time.

Non-troublesome dyskinesia does not interfere with function or cause meaningful discomfort. Troublesome dyskinesia interferes with function or causes meaningful discomfort.

Tremor is shaking back and forth and is not considered dyskinesia.

time	asleep	OFF	ON without dyskinesia	ON with non-troublesome dyskinesia	ON with troublesome dyskinesia
6:00 AM	X				
:30	X				
7:00 AM		X			
:30		X			
8:00 AM		X			
:30			X		
9:00 AM			X		
:30				X	
10:00 AM				X	
:30				X	
11:00 AM			X		
:30		X			
12:00 PM		X			
:30			X		
1:00 PM			X		
:30			X		
2:00 PM				X	
:30			X		
3:00 PM			X		
:30		X			
4:00 PM		X			
:30			X		
5:00 PM			X		
:30			X		

time	asleep	OFF	ON without dyskinesia	ON with non-troublesome dyskinesia	ON with troublesome dyskinesia
6:00 PM				X	
:30				X	
7:00 PM			X		
:30			X		
8:00 PM		X			
:30		X			
9:00 PM			X		
:30			X		
10:00 PM			X		
:30				X	
11:00 PM			X		
:30	X				
12:00 AM	X				
:30	X				
1:00 AM	X				
:30	X				
2:00 AM	X				
:30	X				
3:00 AM	X				
:30	X				
4:00 AM	X				
:30	X				
5:00 AM	X				
:30	X				

Ускладнення терапії L-dopa

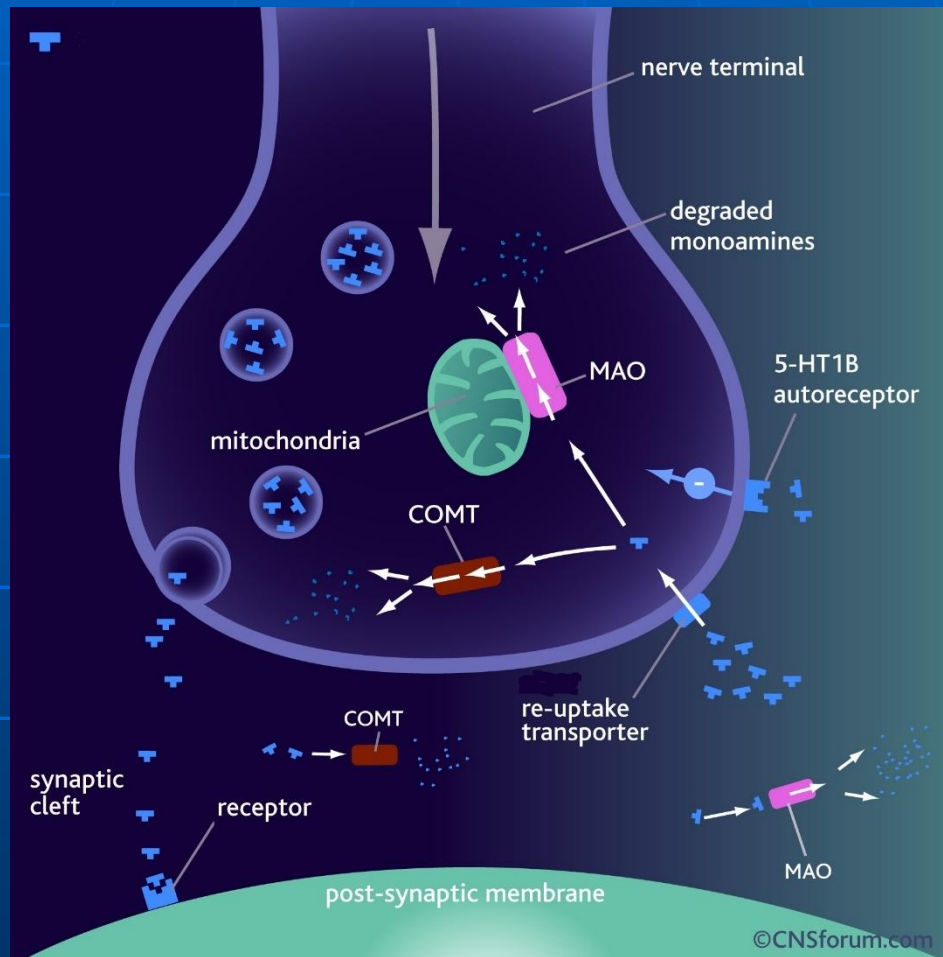
Зменшення дискінезій

- Додаємо Amantadine 100 мг 2 рази/день

Зменшення феномену ON\OFF

- Збільшення частоти прийому L-dopa
- Додавання Агоністів дофамін.рецепт.
- Додавання Інгібітора MAO-B

Блокатори COMT



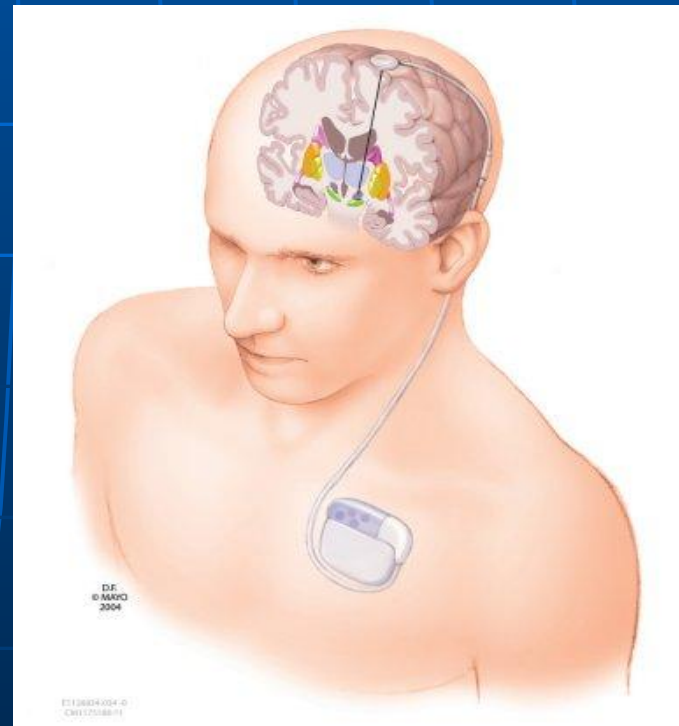
Levodopa\carbidopa \ **entacapone** 200 мг/приём
– обов'язкове введення з кожною дозою L-dopa

Хірургічні методи лікування

Руйнування структур
стріатуму



Стимуляція структур
стріатуму



Дякую за увагу!!!

