

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

«РЕДКИЕ» СИМПТОМЫ

определение

- Болезнь Паркинсона – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов чёрной субстанции с накоплением в них белка α -синуклеина и образованием особых внутриклеточных включений (телец Леви), которое проявляется сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, а также широким спектром немоторных проявлений (психических, вегетативных, сенсорных)

Гипокинезия-**облигатный** признак паркинсонизма!!!

- Замедленность движений (**брадикинезия**)
- Затруднение инициации движений
- Неспособность генерировать адекватное по силе и темпу мышечное усилие (**гипометрия**)
- Быстрое уменьшение амплитуды и скорости при повторяющемся движении (**олигокинезия**)

специфические симптомы гипокинезии

1. Гипомимия
2. Редкое мигание
3. Гипометрия саккад
4. Гипофония
5. Дизартрия
6. Микрография
7. Дисдиадохокинез
8. Трудности вставания
9. Ахейрокинез

Изменения речи, связанные с гипокинезией

- Речь замедленная – **брадилалия**
- Речь гипофоничная и монотонная – **диспросодия**
- Речь эпизодически может непроизвольно ускоряться, частично или полностью утрачивая членораздельность – **«речевая пропульсия» или тахифемия.**

Ригидность

- Повышение мышечного тонуса, проявляющееся повышенным сопротивлением пассивным движениям. Повышенное сопротивление может быть:
 1. монотонным, часто нарастающим при повторных движениях (феномен «восковой куклы»)
 2. толчкообразно меняющимся (феномен «зубчатого колеса»)
- **Диагностическая особенность: ригидность в одной из конечностей всегда усиливается при движении другими конечностями**

Необходимо дифференцировать:

- От спастичности с характерным феноменом «складного ножа»
- От феномена противодержания (gegenhalten), типичного для пациентов с деменцией и поражением лобных долей. При противодержании сопротивление быстро меняется в зависимости от направления и скорости пассивного движения.

Тремор

- Тремор покоя, который проявляется в покоящейся конечности, уменьшается при её движении, но усиливается при активных движениях другими конечностями.
- У части больных, обычно с ранним началом заболевания, тремор может кратковременно усиливаться при зевании и натуживании.
- **В отсутствии признаков гипокинезии тремор покоя не позволяет диагностировать ни паркинсонизм, ни болезнь Паркинсона.**

Тремор

- У большинства пациентов выявляется также постуральный или кинетическим тремор.
- У части пациентов возможно терминальное усиление постурального тремора (непосредственно в момент попадания в цель), которое, в отличие от истинного интенционного тремора (при поражениях мозжечка), происходит в вертикальной, а не в горизонтальной плоскости.

Постуральные нарушения

- Нарушение способности удерживать равновесие при изменении положения тела или ходьбе.
- Связана с ослаблением генерации постуральных синергий, обеспечивающих удержание равновесия. В результате любое смещение центра тяжести при изменении позы или неловком шаге не вызывает компенсаторных движений туловища и конечностей, что ведёт к падениям.
- Для проверки постуральной неустойчивости проводится толчковая проба (**проба Тевенара**)

Изменение позы

- Связано с преобладанием тонуса в програвитационной (сгибательной) мускулатуре, что приводит к сгибательной позе («**позе просителя**»)
- Выраженный наклон туловища вперёд – **камптокормия** (от греч. Camptos – наклон и cormos – ствол дерева), при котором туловище становится параллельным плоскости пола.
- Возможны изменения позы в коронарной плоскости – **синдром Пизанской башни** – боковое отклонение оси туловища, как правило, проходящее в положении лёжа на спине).

Стадии нарушение ходьбы (Y.Balash at al., 2004)

- 1 – функционально незначительные изменения походки.
- 2 – лёгкое или умеренное нарушение ходьбы с существенным её замедлением, шаркающей походкой, дезавтоматизацией ходьбы.
- 3 – выраженными постоянными и эпизодическими нарушениями ходьбы в виде застываний, семенящей походки, резкого замедления, дизритмии.
- 4 – тяжёлые нарушения ходьбы с частыми падениями.

Дистония

- Чаще всего индуцирована препаратами леводопы.
- Спонтанная дистония чаще всего наблюдается у молодых пациентов, ограничена мышцами стопы и провоцируется движением, в первую очередь ходьбой. Как правило, она ипсилатеральна симптомам паркинсонизма, которые нередко опережает на несколько месяцев.
- Изредка у больных отмечаются блефароспазм и «апраксия» открывания глаз.

Вегетативные нарушения.

Дисфункция ЖКТ.

- Нарушение моторики кишечника, приводящее к развитию стойких запоров, на поздних стадиях возможно развитие гастропареза, а в тяжёлых случаях и кишечной непроходимости.
- На поздней стадии развивается нарушение глотания (гипокинезия+ригидность бульбарной мускулатуры+дисфункция пищевода).
- **Замедление моторики желудка и кишечника затрудняет всасывание препаратов леводопы и может быть одной из причин развития на поздней стадии заболевания моторных флюктуаций.**

Вегетативные нарушения.

Нейрогенные нарушения мочеиспускания.

- На ранней и развёрнутой стадиях преимущественно связаны с расстройством фазы наполнения, что клинически выражается в развитии признаков гиперактивного мочевого пузыря.
- На поздних стадиях может страдать и фаза опорожнения мочевого пузыря, что характеризуется затруднением инициации мочеиспускания и неполным опорожнением мочевого пузыря.

Вегетативные нарушения. Дисфункция сердечно-сосудистой системы.

- Ортостатическая гипотензия - снижение САД не менее чем на 20 мм.рт.ст., либо ДАД не менее чем на 10 мм.рт.ст. после 3 минут нахождения в вертикальном положении.
- Вариабельность сердечного ритма.

Вегетативные нарушения.

Нарушение потоотделения.

- Гипогидроз, особенно в дистальных отделах, который обычно сопровождается плохой переносимостью высокой температуры окружающей среды.
- Гипергидроз, который может иметь компенсаторный характер, он может возникать в ночное время или во время приёма пищи.

Нарушение дыхания

- Основные причины:

1. ригидность грудной клетки.
2. гипокинезия и утомляемость дыхательных мышц, снижающие эффективность дыхательных движений.
3. дисфункция мышц верхних дыхательных путей с повышением сопротивления воздуху.
4. развитие обструктивных или центральных апноэ во сне.
5. респираторная апраксия.

Сенсорные нарушения

- Уже на ранней стадии появляются жалобы на ощущения покалывания, жжения, зуда, онемения или разнообразные болезненные ощущения.
- Боль также может быть связана с ригидностью, дистонией, вертеброгенной или суставной патологией.
- Нарушение кинестезии по отношению к движениям как конечностей, так и туловища.
- Нарушение обоняния – 90 % случаев.
- Нечёткость зрения или диплопия, которые являются результатом ослабления конвергенции и замедленностью аккомодации.

Когнитивные нарушения

(встречаются у большинства больных)

- $\frac{1}{4}$ - легкие нарушения (замедленность выполнения тестов - брадифрения)
- 44 % - умеренные нарушения (дополнительное время не приводит к выполнению тестов)
- 26-30%- выраженные нарушения, которые приводят к социальной дезадаптации

Риск развития деменции в 5 - 6 раз выше. После 8 года болезни возникает скачкообразное увеличение частоты деменции в связи с поражением ассоциативных отделов коры.

Когнитивные нарушения.

Предикторы деменции:

- Демографические:
 1. Пожилой возраст
 2. Семейный анамнез (по паркинсонизму и деменции)

- Моторный фенотип:
 1. Акинетико-ригидная форма с преобладанием нарушений ходьбы и аксиальными нарушениями
 2. Симметричность симптомов
 3. Начало с левой стороны?
 4. Быстрое прогрессирование

Когнитивные нарушения.

Неврологические корреляты деменции:

- Низкая эффективность леводопы
- Постуральная неустойчивость
- Застывания
- Парез взора вверх
- Гипомимия
- Дисфория, дизартрия
- Туловищная брадикинезия

Противопаркинсонические препараты. Влияние на когнитивные функции.

- **Холинолитики ускоряют деменцию**
- Все остальные препараты снижают проявления деменции
- При уже развившейся деменции у большинства больных отрицательно влияют амантадины, АДР, ингибиторы МАО, положительно влияет только леводопа.

Психотические нарушения

- Экстракампильные (малые) галлюцинации – фантомные феномены «присутствия» и «прохождения».
- Зрительные галлюцинации (критика сохранена).
- Галлюцинации иных модальностей (слуховые, обонятельные, тактильные) обычно сопровождают зрительные и связаны с ними по смыслу.
- Иллюзии
- Бредовые нарушения

Факторы, провоцирующие психотические нарушения:

- Противопаркинсонические средства
- Инфекции
- ЦВЗ
- Соматические заболевания
- Метаболические нарушения
- Травмы
- Оперативное вмешательство (наркоз)
- Сенсорная депривация (слепота, глухота)

Ранние немоторные нарушения:

- Эмоциональная угнетённость
- Повышенная раздражительность
- Быстрая утомляемость
- Ощущение постоянной усталости
- Расстройство потоотделения (например, профузное потоотделение в холодную погоду)
- Усиленное слюноотечение в ночное время (симптом «мокрой подушки»)
- Синдром нарушения поведения во сне с БДГ (тревожные сновидения, вокализация, сноговорение, движения, отражающие содержание сновидений)

Подходы к лечению Болезни Паркинсона:

Начало лечения – монотерапия

Подбор индивидуальной «субэффективной» дозы

При прогрессировании заболевания - добавление другого противопаркинсонического средства, начиная также с «субэффективной» дозы

Темп прогрессирования и возраст влияют на выбор препарата

Подход к хирургическому лечению индивидуальный

Традиционные ошибки при назначении леводопы:

Поздние сроки назначения. Лечение леводопой следует начинать в пределах терапевтического окна, наиболее часто с наступлением III стадии.

Низкие субтерапевтические дозы.

Неадекватная кратность приема (минимум 3 раза в день).

Высокие суточные дозы.

Необоснованные комбинации различных препаратов леводопы.

Леводопа – золотой стандарт лечения.

- Благоприятный эффект на выживаемость проявляется лишь в первые 8-9 лет болезни в наибольшей степени, если лечение начинается до появления выраженной постуральной неустойчивости. В последующем всё более важную роль в клинической картине начинают играть симптомы, резистентные к леводопе, и хотя препарат продолжает оказывать лечебное действие, его влияние на выживаемость ослабляется. Соответственно, чрезмерное откладывание назначения леводопы чревато тем, что пациенты не смогут извлечь максимальную пользу из этого препарата.

Препараты леводопы с замедленным высвобождением.

- Леводопа высвобождается в течение 3 часов (стандартная форма – 30 минут). В то же время этим препаратам свойственно более медленное нарастание концентрации леводопы в крови (1,5 – 3 часа) и соответственно медленное наступление эффекта, а также более низкая пиковая концентрация. Кроме того, для препаратов с замедленным высвобождением характерна более низкая биодоступность леводопы, в результате чего её суточную дозу приходится увеличивать в среднем на 20-30 %.

Комбинированные препараты леводопы.

- Содержат леводопу и ингибиторы обоих ферментов, осуществляющих её метаболизм, - ДДК (карбидопа) и КОМТ (энтакапон).
- Главная сфера применения – коррекция моторных флюктуаций.
- На фоне приема энтакапона период полужизни леводопы удлинняется на 25-75 %.

Агонисты дофаминергических рецепторов

- АDR подразделяют на два класса – эрголиновые (бромокриптин, перголид, лизурид, каберголин) и неэрголиновые (пирибедил, апоморфин, прамипексол, ропинирол).
- Достоинством неэрголиновых АDR является узкий спектр побочных эффектов, не включающий вазоспазм, эритромелалгию, плевропульмональный и забрюшинный фиброз, а также фиброз сердечных клапанов.
- Более благоприятный профиль безопасности неэрголиновых препаратов является основной причиной того, что в последние годы они практически вытеснили эрголиновые средства из клинической практики.

Агонисты дофаминергических рецепторов

- Способны непосредственно стимулировать дофаминовые рецепторы на стриарных нейронах в обход дегенерирующих нигростриарных клеток, имитируя действие эндогенного медиатора.
- Первоначально агонисты использовались как дополнение к леводопе на поздней стадии заболевания. Но в настоящее время агонисты чаще используют в качестве монотерапии на ранней стадии, чтобы отсрочить назначение леводопы.

Преимущества агонистов дофаминергических рецепторов

- Селективное воздействие на различные подгруппы дофаминовых рецепторов
- Прямая стимуляция постсинаптических рецепторов
- Не конкурируют с белками пищи при всасывании в ЖКТ
- Более длительный период жизни, чем у препаратов леводопы
- Более продолжительная стимуляция рецепторов, в результате чего снижается риск возникновения моторных флюктуаций и дискинезий
- Возможность уменьшения суточной дозы леводопы

Прамипексол – селективный агонист D₂/D₃ дофаминовых рецепторов

- D₃-рецепторы дофаминергической системы вовлечены в формирование настроения и поведения.
- Преимущественная стимуляция D₃-рецепторов может объяснять антидепрессивные и антиангедонические свойства прамипексола.
- Стимуляция D₂-рецепторов опосредованно уменьшает основные двигательные симптомы

Прамипексол

- Эффективен на всех стадиях заболевания
- Быстрое развитие клинического эффекта
- Позволяет отсрочить назначение леводопы, снизить дозу леводопы и уменьшить продолжительность периодов выключения
- Может сочетаться с другими противопаркинсоническими средствами
- Период полувыведения 6-8 часов



ПРОБЛЕМА НИЗКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ К ТЕРАПИИ !!!

Некоторые причины относятся к самому пациенту, некоторые – к применяемым методам лечения, третьи связаны с особенностью назначения препарата данным конкретным врачом и особенностью его личности

Мирапекс ПД

- Новая лекарственная форма прамипексола, предполагающая однократный приём в течение дня, что может существенно повышать приверженность пациентов к терапии.
- Мирапекс ПД представляет собой матриксную таблетку, в которой активное вещество равномерно распределено в полимерном матриксе. В ЖКТ матрикс впитывает жидкость и превращается в гель, который равномерно высвобождает прамипексол в течение 24 часов. Поскольку прамипексол хорошо растворяется в жидкой среде, независимо от её рН, активное вещество высвобождается из матрикса и всасывается в кишечнике на всём его протяжении. Скорость опорожнения желудка и моторика кишечника не оказывают существенного влияния на действие препарата. параметры всасывания не зависят также от того, принимается препарат натощак или после еды.

Препараты амантадина

- Оказывают умеренное положительное действие на все проявления болезни и относительно хорошо переносятся
- Механизм действия связан как с блокадой глутаматных NMDA-рецепторов, так и с блокадой обратного захвата дофамина и норадреналина. Кроме того, обладает мягким холинолитическим действием
- На поздней стадии добавление к леводопе может усиливать её действие, одновременно подавляя вызываемые ей дискинезии.



***Благодарю за
внимание !***