

ФРМ ЦНС (Модуль 3)

Экстрапирамидная система и синдромы ее поражения. Болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона и дистонии. Лекарственная терапия при поражении экстрапирамидной системы.

Можейко Е.Ю.

Экстрапирамидная патология и реабилитация

- Экстрапирамидные или двигательные расстройства представляют собой область неврологических дисфункций основанной на клинической феноменологии, более, чем на анатомической локализации.
- Термин был введен в 1968 Стенли Фанном и быстро принят неврологическим сообществом

Экстрапирамидная патология и реабилитация

- **Двигательные расстройства могут быть определены как неврологические синдромы в которых в которой имеется либо избыток движения, либо недостаток произвольных и автоматических движений, не связанных со слабостью или спастичностью.**

Экстрапирамидная патология и реабилитация

- **Избыточные движения** обычно называются гиперкинезией (чрезмерные движения), дискинезией (неестественные движения) и анормальными непроизвольными движениями.
- **Недостаточность группы движений** называют гипокинезией (снижение амплитуды движения), брадикинезией (замедление движения) и акинезией (потеря движения)

Классификация

- Ключевым фактором современной классификации МД является феноменология движений.
- Две основные группы:
 - гиперкинезия (атаксия, атетоз, баллизм, хорей, дискинезия, дистония, гемифациальный спазм, гиперэкплексия, миоклонус, тики, тремор, синдром беспокойных ног)
 - и гипокинезия (брадикинезия/паркинсонизм, застывание, кататония).

Частота встречаемости ЭПЗ

- Shih et al. Изучали относительную частоту встречаемости заболеваний экстрапирамидной системы в Северной Америке и установили :
- Болезнь Паркинсона 51.9 %,
- Дистония 15.1 %,
- Тремор 13.7 %,
- Атаксия 7.5 %,
- и другие расстройства движений 10.7 %.

Определение

- Болезнь Паркинсона (БП) - хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции, а также других его структур и проявляющееся сочетанием двигательной заторможенности, дрожанием конечностей преимущественно в покое, постуральной неустойчивостью, нарушением ходьбы, психическими и вегетативными расстройствами.
- Это заболевание впервые описал лондонский врач Дж. Паркинсон еще в 1817 г. в "Эссе о дрожательном параличе" (An Essay on the Shaking Palsy), и впоследствии оно было названо его именем.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- БП составляет 75-80% случаев синдрома паркинсонизма. Заболевание встречается среди населения всех континентов земного шара.
- Частота его колеблется, по разным данным, от 60 до 140 на 100 000 населения, значительно увеличивается с возрастом.
- Многие авторы указывают на существенное различие показателей распространенности БП по данным обращаемости и по результатам целенаправленных медицинских осмотров. Это может свидетельствовать о низкой обращаемости пациентов в начале болезни и недостаточной информированности врачей первичных лечебно-профилактических учреждений.
- Начало заболевания относится к возрасту 55-60 лет, с пиком заболеваемости в возрасте 70-79 лет. Изредка заболевание может развиваться в возрасте до 40 лет (паркинсонизм с ранним началом) или до 20 лет (ювенильный паркинсонизм).

Этиология

- Несмотря на большое количество популяционных исследований, направленных на поиск основного фактора развития БП, этиология данного заболевания до настоящего времени не известна. Традиционно этиологическими факторами риска считаются: старение, факторы окружающей среды.
- Патоморфологически нормальное старение сопровождается уменьшением числа нейронов черной субстанции и наличием в них телец Леви. Старению также сопутствуют нейрохимические изменения в стриатуме - снижение содержания дофамина (ДА) и фермента тирозингидроксилазы, а также уменьшение числа дофаминовых рецепторов.
- Однако с помощью позитронной эмиссионной томографии было доказано, что темпы дегенерации нейронов черной субстанции при БП в несколько раз выше, чем при нормальном старении.

Этиология

- В исследованиях была показана значимость генетической детерминанты.
- Исследования показали, что аутосомно-доминантное наследование БП может быть связано с хромосомой 4q21-q23 (локус ПАРК1), картирован ген, кодирующий α -синуклеин, - основной структурный компонент так называемых телец Леви, встречаемых в ряде дегенеративных заболеваний, в том числе при болезни Паркинсона, что позволяет использовать α -синуклеин в качестве гистохимического маркера, в том числе и БП.
- По распространенности мутаций гена α -синуклеина было показано, что вероятность заболеть БП у ближайших родственников пациента с БП в 2-3 раза выше, чем в общей популяции.
- Также обнаружены мутации в генах хромосомы 6q25-27 (локус ПАРК2, кодирующий белок паркин), 2p (локус ПАРК3, аутосомно-доминантное наследование), 4q15 (ПАРК4).

Этиология

- Патоморфологический субстрат двигательных нарушений при БП - дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции.
- Дофамин вырабатывается и накапливается в везикулах пресинаптического нейрона и затем под воздействием нервного импульса высвобождается в синаптическую щель.
- В синаптической щели он связывается с дофаминовыми рецепторами, располагающимися в постсинаптической мембране нейрона, в результате чего обеспечивается дальнейшее прохождение нервного импульса через постсинаптический нейрон.

Клиническая картина

- Основные проявления паркинсонизма - это гипокинезия, мышечная ригидность, тремор и постуральные расстройства.
- **Гипокинезия** - трудность инициации произвольных, спонтанных и автоматизированных движений. При попытке начать движение предназначенные для этого мышцы-агонисты сокращаются недостаточно, в результате движение получается чересчур медленным и не достигает конечной цели.
- К одному из признаков гипокинезии относится брадикинезия - замедление движений с прогрессивным уменьшением амплитуды при их повторном выполнении. Патофизиологические механизмы гипокинезии остаются до конца неизученными. Предполагается, что возникновение гипокинезии - это результат нарушения связей между базальными ганглиями, премоторной, моторной корой.

Клиническая картина

- **Ригидность** - повышение тонуса мышц, которое ощущается во время пассивных движений в суставе, обусловленное одновременным сокращением мышц-агонистов и антагонистов. Ригидность при болезни Паркинсона часто бывает асимметричной, особенно в начале заболевания. Она наиболее выражена в сгибателях конечностей и в аксиальных мышцах.

Клиническая картина

- **Тремор покоя** - типичный симптом идиопатической БП. Тремор преимущественно покоя. Амплитуда тремора увеличивается при стрессе, умственной нагрузке, при движениях конечностями, не вовлеченными в тремор, и уменьшается при произвольном движении той конечности, которая вовлечена в тремор. Во время сна паркинсонический тремор исчезает. Частота типичного тремора составляет 4-8 Гц.

Клиническая картина

- **Постуральная неустойчивость** - снижение или отсутствие способности поддержания положения центра тяжести тела, что в комбинации с акинезией и ригидностью приводит к нарушениям ходьбы и падениям. Постуральная неустойчивость развивается, как правило, через несколько лет от начала заболевания.

Немоторные проявления

У большинства больных отмечается нарушение вегетативных функций:

- пониженное артериальное давление,
- гиперсаливация,
- сальность кожи лица,
- повышение потливости или, наоборот, сухость кожи,
- задержка мочеиспускания.
- Больные часто жалуются на запор, обусловленный атонией толстой кишки.

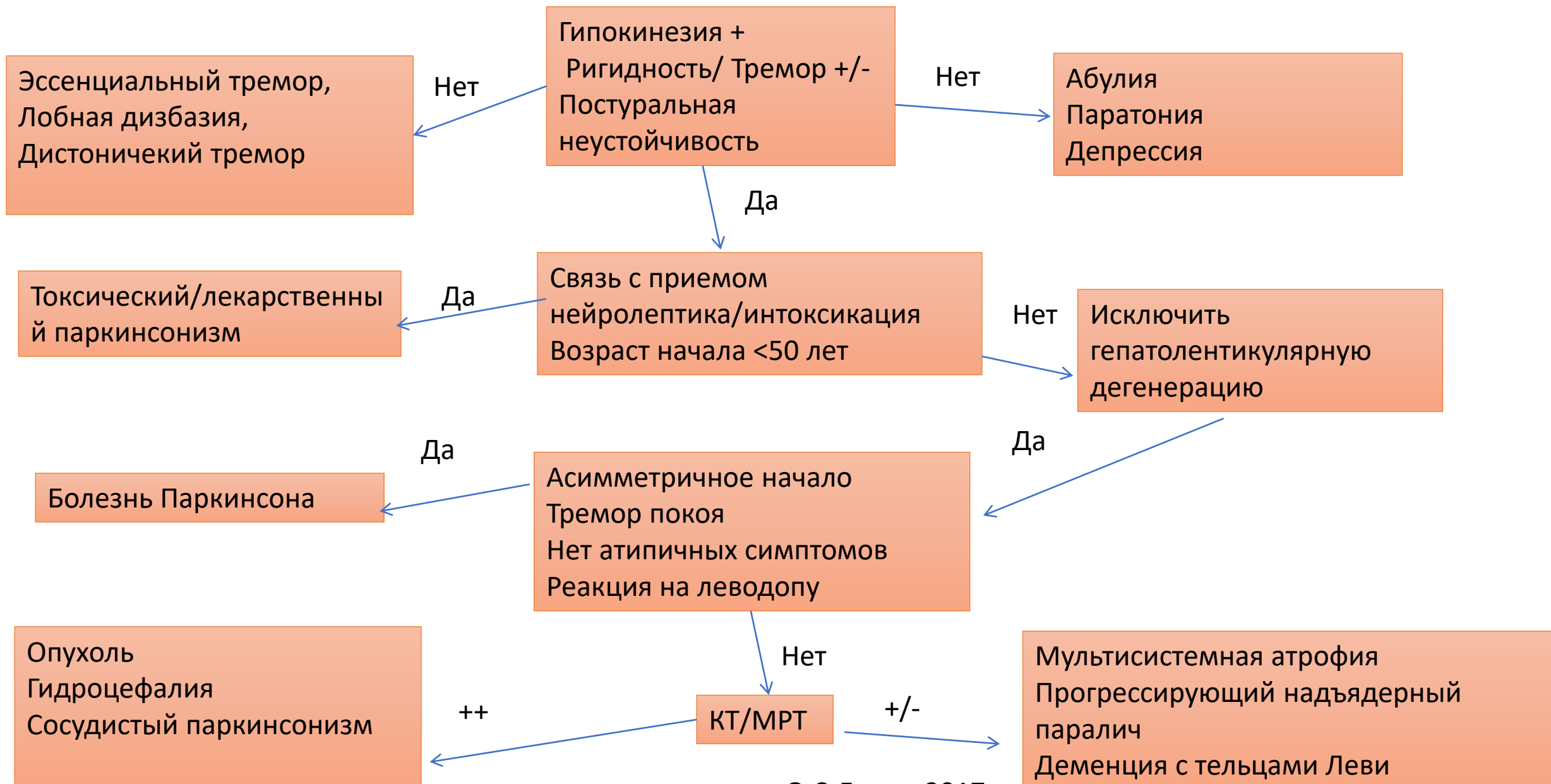
Могут возникать вегетативные кризы, сопровождающиеся резкой гиперемией лица, повышенной потливостью, тахикардией, эмоциональным напряжением, страхом.

Также у пациентов с БП часто возникают психические расстройства, такие как депрессия, когнитивные нарушения вплоть до деменции, состояние спутанности, психозы. Они могут быть связаны с самой болезнью, индуцироваться противопаркинсоническими препаратами или быть проявлением сопутствующего психического заболевания

Клинические проявления

- Болезнь Паркинсона представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое начинается не с двигательных нарушений.
- Согласно современной концепции (Braak и соавт.) дебютом клинической картины может быть запор у пациентов, который "обгоняет" моторные нарушения на 12-15 лет, а обнаруживаемые тельца Леви в мезентерических вегетативных ганглиях подтверждают начало нейродегенеративного процесса.
- Следующим хронологическим нарушением может стать нарушение обоняния у пациентов с БП, обусловленное нейродегенерацией обонятельных луковиц.
- Позже развиваются вегетативные проявления, затрагивающие сердечно-сосудистую, мочевыделительную и др. системы.
- Указанные выше проявления представляют собой так называемую премоторную стадию болезни. По мере прогрессирования заболевания некоторые из немоторных проявлений приобретают доминирующее клиническое значение, оказывая негативное влияние на качество жизни пациентов, приводя к их инвалидизации и сокращая продолжительность жизни.
- Двигательные нарушения при классической болезни Паркинсона развиваются позже дебюта немоторных нарушений и свидетельствуют лишь о переходе на новую стадию заболевания.
- Немоторные признаки болезни Паркинсона, кроме влияния на качество жизни пациента, имеют также большое диагностическое значение. Так, при идиопатической болезни Паркинсона пациент описывает беспричинное анамнестическое развитие немоторных, а потом моторных проявлений. При вторичных формах паркинсонизма пациент обычно сообщает о возможном иницирующем факторе (инсульт, травма, интоксикация, прием лекарственных препаратов и т.д.), а вскоре о появлении двигательных нарушений без поражений других сфер.

5 шагов диагностики синдрома паркинсонизма



Критерии диагностики БП международного общества по изучению расстройств движений (MDS), 2015

1. Критерии диагностики паркинсонизма:

Брадикинезия в сочетании с:
тремором покоя
ригидностью

2. Поддерживающие критерии:

Диагностика БП

2. Поддерживающие критерии:

- явный и выраженный ответ на дофаминергическую терапию
- дискинезия пика дозы
- тремор покоя в конечности
- гипосмия, подтвержденная тестом Пенсильванского университета UPSIT или симптоматическая денервация миокарда, подтвержденная сцинтиграфией (MIBG)

Диагностика БП

- **3. Абсолютно исключаящие критерии:**

- мозжечковые знаки
- парез взора вниз или замедление верикальных саккад
- поведенческий вариант лобно-височной деменции или ППА в первые 5 лет заболевания
- паркинсонизм нижней половины тела более 3 лет
- лечение нейролептиками достаточной продолжительности и в дозе, способной вызвать паркинсонизм
- отсутствие явного ответа на терапию ЛД в высоких дозах (>600 мг/сут)
- выпадение высших видов чувствительности (графестезия, астереогноз) или апраксия, или прогрессирующая афазия;
- сохранность пресинаптических дофаминергических структур по данным ОФЭКТ или ПЭТ
- наличие другого заболевания, способного вызвать синдром паркинсонизма

Диагностика БП

• 4. “Красные флажки”:

- быстрое прогрессирование нарушений ходьбы, требующее регулярного использования инвалидного кресла в первые 5 лет з-я
- отсутствие прогрессирования моторных симптомов в течение 5 лет и больше, если это не обусловлено адекватно подобранной терапией поведенческий вариант лобно-височной деменции или ППА в первые 5 лет заболевания
- тяжелые бульбарные р-ва в первые 5 лет з-я
- инспираторно-дыхательные р-ва, стридор
- тяжелая ВН в первые 5 лет з-я:
 - выраженная ОГ
 - задержка или недержание мочи в первые 5 лет
- частые падения (более 1 раза в год), вызванные нарушением равновесия, в первые 3 года з-я;
- асимметричный антероколлиз либо контрактура верхних или нижних конечностей в первые 10 лет з-я
- отсутствие типичных немоторных проявлений в первые 5 лет з-я, включая нарушение сна, ВН, гипосмию, нейропсихиатрические р-ва (депрессия, тревога, галлюцинации)
- необъяснимые пирамидные знаки
- симметричность симптомов паркинсонизма

Диагностика БП

Достоверный диагноз

- снижение численности нейронов, глиоз компактной части ЧС
- наличие внутриклеточных включений (телец Леви)

Клинически достоверная БП:

- 2 и более поддерживающих, отсутствие красных флажков
- отсутствие абсолютных исключающих критериев

Клинические возможная БП:

- 1-2 красных флажка
- равного или большего количества поддерживающих критериев

3 и более “красных флажка” - ДИАГНОЗ БП ИСКЛЮЧАЕТСЯ

Лечение

- Лекарственная терапия БП направлена на приостановление и уменьшение нейродегенеративного процесса в нигростриарных нейронах (нейропротекторная терапия) и нормализацию биохимического баланса (симптоматическая терапия).
- Нейропротекция - защита дофаминергических нейронов от факторов, способствующих их повреждению и дальнейшей их дегенерации, т.е. замедление темпа прогрессирования заболевания. Прогрессирование заболевания характеризуется нарастающей гибелью нигростриарных нейронов, достигающей на поздних стадиях лавинообразного характера. Поэтому актуальность нейропротекции, несомненно, в возможном раннем назначении соответствующей терапии. В качестве нейропротекторов изучаются препараты, действие которых направлено на уменьшение окислительного стресса, токсического действия глутамата и стимуляцию нейротрофических процессов
- Нейротрансмиттерный баланс при БП характеризуется снижением уровня дофамина и повышением активности холинергических и глутаматергических систем, следовательно, фармакотерапия направлена на коррекцию данных нарушений. Поскольку основные двигательные проявления заболевания связаны преимущественно со снижением содержания дофамина в стриатуме, то лечение должно быть нацелено на повышение активности дофаминергической системы.

Лечение

Существуют следующие пути восполнения дефицита дофамина.

1. Препараты леводопы - метаболический предшественник дофамина.
2. Агонисты дофаминовых рецепторов непосредственно стимулируют рецепторы дофамина.
3. Ингибиторы моноаминоксидазы типа Б уменьшают распад дофамина в синапсе.
4. Ингибиторы катехол-орто-метилтрансферазы (КОМТ) уменьшают периферический катаболизм леводопы, удлиняют период ее полужизни в плазме.
5. Помимо дофаминергических препаратов в лечении БП используются препараты, подавляющие повышенную холинергическую активность, - холинолитики
6. и снижающие активность глутаматергической системы - препараты амантадина.

Леводопа

- Леводопа - биологический предшественник ДА. Это основной препарат в лечении болезни Паркинсона, который по праву считается золотым стандартом.
- Преимущество препаратов леводопы - в их высокой эффективности в отношении основных проявлений паркинсонизма. "Ответ" на терапию леводопы служит одним из критериев, подтверждающих диагноз болезни Паркинсона.
- К недостаткам этой группы препаратов можно отнести особенности фармакокинетики чистой леводопы, в частности непродолжительный период полужизни, а также быстрое образование периферического ДА и возникновение нежелательных явлений (тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия и пр.).
- Для повышения эффективности препаратов, а также для уменьшения выраженности периферических побочных эффектов современная леводопа комбинируется с ингибитором периферической диоксифенилаланин (ДОФА)-декарбоксилазы (бенсеразид или карбидопа). Однако для достижения фармакокинетического профиля, близкого к физиологическому, даже на начальных стадиях болезни рекомендованная кратность приема препаратов леводопы не менее 3-х раз в сутки. Также недостатком этой группы препаратов считается конкурентное всасывание с белковой пищей, что, соответственно, вносит коррективы в распорядок приема пищи пациентов и затрудняет употребление леводопы при 6-кратном и более приемах.

Леводопа

- В попытке обеспечить более ровную (постоянную) дофаминергическую стимуляцию были синтезированы препараты леводопы пролонгированного действия, в частности комбинация леводопа/бенсеразид с "гидродинамически сбалансированной системой" и др.
- Замедленное высвобождение действующего вещества в желудочно-кишечный тракт обеспечивается оболочкой капсулы, однако обратная сторона медали более длительного терапевтического эффекта - необходимость повышения общей дозы действующего вещества в среднем на 30%.
- Плавная дофаминергическая стимуляция считается более физиологичной для центральной нервной системы, а в перспективе обладающей нейропротективным потенциалом, однако для препаратов леводопы с контролируемым высвобождением вещества болезнь-модифицирующего действия не доказано.
- Основным показанием к назначению этих форм в настоящее время служит наличие у пациента ночных, утренних акинезий и других проявлений, свидетельствующих о недостаточности принимаемой вечерней дозы традиционной формы леводопы (дистония стоп, боли и судороги в мышцах ног, вегетативные симптомы и др.).

Леводопа

- В клинической практике также существуют формы с ускоренным высвобождением леводопы, в частности диспергируемая (растворимая) форма комбинации леводопы и бенсеразида. Она характеризуется более быстрым наступлением эффекта и применяется при утренней акинезии, феноменах "выключения", а также при затруднениях глотания.
- В начале 2000-х годов в Европе, а с 2015 г. и в России была предложена форма леводопа/карбидопа в виде геля для постоянного дуоденального введения (через гастростому).
- Данный метод рекомендован пациентам с тяжелой стадией болезни, у которых благодаря переносной дозирующей помпе обеспечивается постоянная концентрация леводопы в кишечнике и в крови. Однако высокая стоимость препарата наряду с перспективой пожизненного применения резко сокращают применение данного метода в нашей стране.

Агонисты дофаминовых рецепторов

- Это группа препаратов, действующих на постсинаптические дофаминовые рецепторы. Первоначально были получены из алкалоидов спорыньи и назывались эрголиновыми. Однако из-за большого количества побочных эффектов не получили широкого распространения и в настоящее время утратили терапевтическую ценность, за исключением апоморфина гидрохлорида, не зарегистрированного в нашей стране.
- С открытием подвидов ДА-рецепторов появилась возможность синтеза селективных неэрголиновых агонистов дофаминовых рецепторов (АДР). В настоящее время в нашей стране данную группу представляют прамипексол, пирибедил, ропинирол, ротиготин (препараты представлены в хронологическом порядке регистрации в России).
- В начале данные препараты были синтезированы в качестве дополнительного средства терапии развернутых стадий болезни Паркинсона в комбинации с препаратами леводопы. Однако в дальнейшем была показана сопоставимая эффективность с препаратами леводопы на ранних стадиях заболевания и в виде монотерапии. К положительным особенностям данной группы относятся отсутствие конкуренции с белковой пищей, более длинный период полувыведения, чем у препаратов леводопы, уменьшение риска развития моторных осложнений в сравнении с леводопой, уменьшение дискинезий, уменьшение продолжительности off-периода

Агонисты дофаминовых рецепторов

- Дополнительным аргументом в пользу более раннего назначения АДР служит их потенциальный нейропротекторный эффект.
- Показанный в эксперименте нейропротекторный эффект АДР можно объяснить активацией ауторецепторов с уменьшением кругооборота дофамина и переходом дофаминергических нейронов в более "щадящий" режим работы, прямым антиоксидантным действием, стимуляцией трофической активности и торможением процессов апоптоза, опосредованного активацией D2-рецепторов, а также ослаблением эксайтотоксического влияния расторможенного субталамического ядра на нейроны черной субстанции.
- Вместе с тем для ропинирола описан дополнительный нейропротекторный эффект в виде блокады Ca^{2+} -проницаемости митохондриальных мембран.
- Данная группа препаратов не лишена недостатков в виде увеличения вероятности развития некоторых побочных эффектов, в частности тошноты, чрезмерной сонливости, галлюцинаций. Однако существующие рекомендации и правильная титрация дозы позволяют существенно снизить риск нежелательных явлений или уменьшить их проявления.

Агонисты дофаминовых рецепторов

- Таким образом, в настоящее время группа АДР рассматривается как базовая в общей стратегии лечения болезни Паркинсона на всех ее стадиях, особенно у пациентов молодого возраста, ориентированных на более длительную, многолетнюю перспективу противопаркинсонической терапии.
- АДР действуют непосредственно на ДА-рецепторы в подкорковых ганглиях, минуя пресинаптическую часть гибнущих нигростриарных нейронов.
- Однако существуют различные подгруппы ДА-рецепторов с различными клиническими эффектами стимуляции. Так, со стимуляцией D2-рецепторов связан симптоматический эффект АДР в отношении ригидности, гипокинезии и тремора. Именно этим объясняются клинические различия разных АДР.
- Так, ропинирол в трех плацебо-контролируемых исследованиях показывает антитреморную активность, сопоставимую с леводопой и бромокриптином.

Агонисты дофаминовых рецепторов

- Возможно, разным взаимодействием с рецепторами объясняются некоторые нюансы в дополнительных эффектах и частоте нежелательных явлений. Например, при сходном профиле переносимости ропинирол показывает меньшую встречаемость сонливости, что выделяет его из общей группы АДР, имеющих этот побочный эффект. Кроме того, у ропинирола отмечен антидепрессивный эффект
- Новая волна интереса к АДР возникла с появлением пролонгированных форм - ропинирола, прамипексола и ротиготина, применяемых однократно в сутки.
- Уменьшение числа приема препаратов существенно повышает приверженность пациентов к терапии, а также делает фармакокинетический профиль более физиологичным с закономерным снижением уровня дофамина в ночное время.
- В исследовании сравнивали прием 1 раз в сутки ропинирола длительного высвобождения и прием 3 раза в сутки ропинирола немедленного высвобождения у пациентов с болезнью Паркинсона. Исследование подтвердило сопоставимую эффективность ропинирола на равных суточных дозах.

Ингибиторы моноаминоксидазы типа Б

- Фермент моноаминоксидаза типа Б играет одну из ключевых ролей в метаболизировании ДА в синаптической щели.
- Соответственно, ингибирование фермента позволяет пролонгировать эффекты синаптического ДА, в чем и состоит целесообразность использования данных препаратов при паркинсонизме.
- Данная группа представлена препаратами I поколения селегилин (средняя суточная доза - 5-10 мг в 2 приема). Несмотря на широкую известность и умеренную стоимость, в связи с невысокой эффективностью и недоказанностью нейропротективных свойств, в последние годы он применяется сравнительно редко.
- Рост интереса к данному классу антипаркинсонических средств связан с недавним появлением препарата следующего поколения - азагилина (средняя суточная доза - 1 мг однократно), в несколько раз превышающий по своей активности селегилин. Его применяют однократно утром, что значительно повышает комплаентность пациентов.
- Однако несколько законченных контролируемых рандомизированных исследований показали, что азагилин помимо оказываемого симптоматического эффекта обладает болезнь-модифицирующим действием. В исследованиях с отсроченным стартом доказана способность азагилина замедлять прогрессирование болезни Паркинсона, т.е. нейропротективное действие.

Ингибиторы катехол-орто-метилтрансферазы

- Фермент КОМТ также принимает участие в метаболизировании ДА, сокращая его период полужизни в синаптической щели.
- И хотя препараты - ингибиторы КОМТ не оказывают непосредственного противопаркинсонического эффекта, они продлевают период эффективного действия леводопы.
- Данная группа представлена препаратом энтакапон, который в нашей стране входит в состав 3-компонентной леводопы (леводопа/карбидопа/энтакапон).
- Эффективная суточная доза энтакапона составляет от 600 до 1200 мг. Препарат может быть интересен при феномене "изнашивания" конца дозы. "Переключение" с 2-компонентной леводопы на 3-компонентную проходит одномоментно, при этом возможно уменьшение суточной дозы.

Амантадины

- Амантадиновые производные известны достаточно давно. Распространение получили две основные подгруппы данных препаратов: амантадина гидрохлорид и амантадина сульфат.
- Последний имеет более пологий фармакокинетический профиль, что способствует реализации концепции постоянной дофаминергической стимуляции. Терапевтический эффект амантадинов носит комплексный характер и основан на следующих свойствах: блокирование NMDA-рецепторов глутамата, повышение синтеза ДА в нигральных нейронах, усиление высвобождения ДА-везикул в синаптическую щель и блокирование обратного захвата ДА в пресинаптические терминали, мягкое холинолитическое действие.
- В связи с умеренным терапевтическим эффектом препараты целесообразно использовать в монотерапии на ранних стадиях БП, а в комбинированной терапии и на поздних.
- На развернутых стадиях они могут также уменьшать выраженность двигательных осложнений проводимой леводопы-терапии. Особенно ценно свойство амантадинов подавлять выраженность индуцированных леводопой дискинезий.
- С учетом глутаматблокирующего эффекта амантадинов обсуждается также целесообразность их назначения с целью коррекции имеющихся у больных когнитивных нарушений. Терапевтической дозой служит прием до 600 мг (амантадина сульфат[®]) в сутки в 2-3 приема, обязательно в первой половине дня.

Холинолитики (антихолинергические препараты)

- К числу наиболее распространенных антихолинергических препаратов относятся тригексифенидил и бипериден (эффективная доза до 6 мг/сут в 2-3 приема).
- Механизм их действия связан с восстановлением баланса между активностью холинергической (относительно преобладающей) и дофаминергической систем в стриатуме. Несмотря на их высокую антитреморную активность, в настоящее время данные препараты применяются значительно реже.
- Их назначение лимитируется большим числом побочных эффектов - как периферических (нарушение аккомодации, мидриаз, сухость во рту, запор, задержка мочеиспускания), так и центральных (галлюцинации, нарушение когнитивных функций в связи с усугублением холинергического дефицита в полушарной коре на фоне прогрессирующего атрофического процесса).
- К прямым противопоказаниям для назначения холинолитиков относятся: аденома предстательной железы, глаукома, ряд форм сердечных аритмий, расстройства памяти и атрофические изменения головного мозга по данным нейровизуализации. К достоинствам холинолитиков можно также отнести их относительно низкую стоимость.
- В целом холинолитики предпочтительнее использовать у относительно молодых пациентов (до 65 лет) и при преимущественно дрожательных формах болезни. В настоящее время длительная терапия холинолитиками и прием данных препаратов пожилым пациентам не рекомендованы.

Выбор препарата

- Выбор препарата для начала медикаментозной терапии определяется возрастом больного, формой заболевания и уровнем необходимой функциональной активности больного.
- Целью лечения служит обеспечение оптимального уровня повседневной активности больного в течение максимально длительного периода.
- Помимо объективной оценки выраженности двигательных симптомов, необходимо учитывать и субъективные факторы, включающие личность больного, его психологические установки, а также социальный статус пациента и особенности его работы

Выбор препарата

- Относительно возраста терапевтические рекомендации при болезни Паркинсона можно разделить на два этапа, где своеобразным водоразделом служит цифра в 65 лет. Однако следует помнить, что "функциональный" возраст пациента более значим, нежели "календарный".
- Так, для относительно молодого пациента с незначительным функциональным дефектом приоритетным направлением будут нейропротекция и торможение заболевания. Соответственно препарат выбора в таком случае - разагилин.
- По мере нарастания функционального дефицита рекомендовано добавление препаратов с потенциальным нейропротекторным эффектом, но с большими терапевтическими возможностями - например, амантадина сульфат или агонисты дофаминовых рецепторов.
- **При преимущественно дрожательной форме** рекомендованы к использованию прамипексол или ропинирол как препараты с высокой антитреморной активностью и потенциальным нейропротекторным эффектом. Однозначно более целесообразно использование препаратов с пролонгированным высвобождением.

Выбор препарата

- У данной категории лиц возможно также использование центральных холинолитиков, но только при недостатке финансовых средств или в дополнение к прамипексолу.
- По мере нарастания моторного дефицита рекомендована комбинация АДР с амантадинами и с препаратами леводопы.
- Для пациентов старшей возрастной группы (старше 65 лет) на первый план выступает безопасность проводимой терапии. Этим пациентам рекомендован дебют терапии с препаратов леводопы. По мере истощения терапевтического эффекта рекомендована комбинация с ингибиторами моноаминоксидазы типа Б и ингибиторами КОМТ, а при недостаточном эффекте наращивание дозы леводопы до 1200 мг/сут с увеличением кратности приема.
- Назначение центральных холинолитиков этой категории лиц крайне нежелательно, а применение амантадинов и АДР - с осторожностью.

Выбор препарата

- Также необходимо обратить внимание, что в терапии ранних стадий БП приоритетным направлением будет нейропротекция, а более поздний этап болезни, характеризующийся суточными колебаниями в состоянии пациента (флюктуаций), появлением новых симптомов, в том числе ятрогенных, требует незамедлительной коррекции функционального состояния.
- Большинство больных, получающих специфическую антипаркинсоническую терапию, находятся на втором этапе заболевания и требуют сочетания препаратов. Комбинированная терапия в большинстве случаев позволяет достигнуть хорошего эффекта при назначении меньших доз лекарств, что снижает потенциальный риск побочных эффектов каждого из препаратов..

Моторные флюктуации - колебания состояния двигательных функций у больных болезнью Паркинсона.

- Несмотря на успешное развитие фармакотерапии БП, тем не менее главной проблемой терапии поздних стадий может быть развитие у 50-70% больных моторных флюктуаций и дискинезий через 5-7 лет от начала лечения, которые связаны как с действием препаратов, так и с течением самого дегенеративного процесса
- Данные о распространенности моторных флюктуаций среди пациентов с БП весьма различны, что связано с различными критериями их диагностики. В исследовании A. Schrag и N. Quinn отмечено, что при давности заболевания до 5 лет флюктуации встречаются у 8%, а при течении заболевания более 5 лет - у 50%. В другом проспективном исследовании по завершении 5-летнего периода наблюдения за больными, принимавшими различные лекарственные формы леводопы/карбидопы (стандартные препараты и препараты с контролируемым высвобождением), флюктуации и дискинезии были отмечены лишь у 22% больных

Данные доказательной базы

- М. Stasy и соавт. Феномен истощения был выявлен у 62,6% больных при продолжительности заболевания более 5 лет. При продолжительности заболевания более 10 лет флюктуации встречались в 75-85% случаев.
- В масштабном исследовании ELLDOPA, показано, что 40-недельный прием относительно высокой дозы леводопы (600 мг/сут) у больных, ранее не лечившихся этим препаратом, приводит к развитию флюктуаций значительно чаще, чем прием более низких доз препарата (150 и 300 мг/сут).

Моторные флуктуации при БП

- Наиболее частыми вариантами моторных флуктуаций при БП бывают феномен истощения эффекта однократной дозы леводопы и неравномерность эффекта однократных разовых доз, феномен "включение-выключение" и застывания (Fahn S. Adverse effects of levodopa)
- **Феномен истощения эффекта однократной дозы** проявляется уменьшением времени действия дозы леводопы и возобновлением симптомов болезни Паркинсона. В начале лечения у большинства больных действие леводопы проявляется равномерным эффектом в течение суток. Первым признаком истощения эффекта дозы бывает ухудшение состояния по ночам после ночного перерыва в приеме лекарств или при пропуске очередного приема.
- **Неравномерность эффекта однократных одинаковых доз леводопы** в течение суток проявляется тем, что утренний прием препаратов леводопы оказывается эффективнее, чем последующие приемы. Это объясняется тем, что за продолжительный период ночного сна чувствительность дофаминовых рецепторов к леводопе возрастает, последующие дневные дозы оказываются менее эффективными, так как дневные дозы эту чувствительность снижают.

Моторные флуктуации и дискинезии

- С прогрессированием болезни феномен "**изнашивания**" может смениться синдромом "**включения-выключения**", который отличается внезапными, быстрыми (15 мин), иногда не связанными со временем приема леводопы, чередованиями периодов удовлетворительной двигательной активности ("включение") и обездвиженности ("выключения"). У большинства больных ухудшение связано с окончанием действия леводопы, однако у некоторых больных оно может возникать независимо от приема препарата. Иногда может отмечаться отсутствие эффекта от приема леводопы (отсутствие "включения") или же эффект проявляется позже положенного (отсроченное "включение").
- **Застывание** характеризуется внезапной утратой двигательной активности на несколько секунд или минут, в течение которых больной не может сдвинуться с места. Застывание чаще наступает во время действия очередной дозы дофаминсодержащего препарата, его связывают с внезапной десенситизацией дофаминовых рецепторов и блокадой дофаминергической активности

Моторные флуктуации и дискинезии

- Наряду с флуктуацией двигательных симптомов (брадикинезии, ригидности, тремора) со сменой периодов "включения-выключения" наблюдаются колебания выраженности и недвигательных нарушений БП - чувствительных, вегетативных симптомов, когнитивных, иногда эмоциональных и психотических расстройств.
- **Чувствительные расстройства** (не связанные с болезненными дискинезиями) чаще проявляются парестезиями, иногда напоминают невропатические или невралгические боли, имеют различную локализацию, преимущественно возникают в период "выключения".
- **Достаточно широк спектр вегетативных нарушений**, отмечаемых в фазе "выключения", - повышение артериального давления, тахикардия, потливость, учащенное мочеиспускание.
- Флуктуации двигательных симптомов могут сопровождаться **эмоционально-аффективными и психотическими расстройствами**. В период "выключения" нередко наблюдаются эпизоды депрессии, тревоги (иногда в форме панической атаки); галлюцинации. В ряде случаев периоды "включения" сопровождаются эйфорией

Моторные флуктуации и дискинезии

- Постепенное уменьшение количества пресинаптических окончаний дофаминовых нейронов по мере того, как заболевание прогрессирует, приводит к нарушению поддержания запаса дофамина и тесной зависимости его уровня в стриатуме от поступления леводопы, т.е. от колебаний концентрации препарата в плазме крови.
- В результате нерегулярного поступления леводопы в стриатум дофаминовые рецепторы подвергаются кратковременной и интенсивной стимуляции дофамином, преобразованным из леводопы. В экспериментальных работах было показано, что следствием данного пульсирующего режима стимуляции рецепторов являются изменения паттерна импульсации нейронов базальных ганглиев, способствующие формированию флуктуаций и дискинезий

Дискинезии при БП

- К предрасполагающим факторам развития дискинезий относится:
 - молодой возраст развития болезни Паркинсона,
 - стадия болезни Паркинсона, обусловленная степенью тяжести нейродегенеративного процесса,
 - высокие дозы и длительность приема препаратов леводопы.
- Наиболее часто дискинезии проявляются хореей и хореоатетозом;
- реже встречаются миоклонии, акатизия, баллизм, тики, различные дистонии.
- В большей степени дискинезии проявляются на стороне более значительной выраженности симптомов паркинсонизма, обычно сначала в виде непроизвольных движений стопы.
- Это, возможно, связано с тем, что в первую очередь при болезни Паркинсона снижение уровня дофамина определяется в дорсолатеральной области стриатума, где соматотопически представлена стопа. В последующем дискинезии и дистонии могут локализоваться в области головы, в орофациальной, лингвобуккальной мускулатуре, в мышцах шеи, туловища, конечностей, живота, в дыхательной мускулатуре.

Наиболее часто встречаются следующие формы дистоний и дискинезий.

- "Дискинезия пика дозы". Обусловлена избыточным выбросом дофамина в синаптическую щель. Проявляется хореическими, дистоническими или баллистическими, а также смешанными насильственными движениями, в которых могут принимать участие любые мышцы, но чаще мышцы конечностей, шеи и лица. "Дискинезия на пике дозы" может уменьшаться в состоянии покоя и увеличиваться в состоянии стресса.
- В качестве коррекции могут быть рекомендованы следующие мероприятия:
 - уменьшение разовой дозы леводопы с увеличением кратности;
 - замена стандартной леводопы на комбинацию леводопа/бенсеразид с контролируемым высвобождением гидродинамически сбалансированной системы (ГСС);
 - добавление АДР с последующим уменьшением дозы леводопы.

Наиболее часто встречаются следующие формы дистоний и дискинезий.

"Дистония конца дозы", которая, в свою очередь, характеризуется преждевременным окончанием действия препарата с нарастанием двигательного дефицита.

В качестве коррекции могут быть рекомендованы следующие мероприятия:

- увеличение кратности приема леводопы;
- добавление ингибиторов КОМТ и моноаминоксидазы типа Б;
- замена стандартной леводопы на комбинацию леводопа/бенсеразид с контролируемым высвобождением (ГСС) с увеличением дозы;
- добавление АДР.

Наиболее часто встречаются следующие формы дистоний и дискинезий.

"Утренняя акинезия" как вариант дистонии конца дозы характеризуется отсутствием терапевтического эффекта от вечернего приема препаратов. Рекомендации те же.

"Двухфазная дискинезия" проявляется хореическими, дистоническими или баллистическими, а также гиперкинезами смешанного характера, возникающими в начале и в конце клинического эффекта леводопы. "Двухфазная дискинезия" иногда может сопровождаться вегетативными расстройствами вплоть до нарушения ритма.

В качестве коррекции может быть рекомендованы следующие мероприятия:

- увеличение кратности приема леводопы с увеличением разовой дозы;
- добавление ингибиторов КОМТ и моноаминоксидазы типа Б; добавление АДР.

Хирургическое лечение при БП

- Хирургическое лечение является дополнительным методом к симптоматической терапии БП.
- Основные хирургические методики БП :
 - 1) деструкция (таламотомия, паллидотомия, субталамотомия);
 - 2) стимуляционные методики (субталамическое ядро, вентропромежуточное ядро таламуса, внутренняя часть бледного шара)
 - 3) трансплантационные методики.

Хирургическое лечение при БП

В качестве мишеней для функциональной нейрохирургии БП (кроме трансплантации) выделено три области головного мозга.

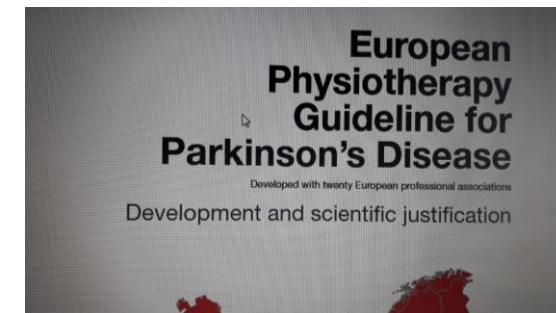
- (1) вентральное промежуточное ядро таламуса (Тв),
- (2) внутренний сегмент бледного шара (БШв),
- (3) субталамическое ядро (СТЯ).

- Наиболее часто используют стимуляционные методы лечения БП в связи с меньшей травматичностью.
- В настоящее время чётко не установлено, кто является идеальным кандидатом и какое время является оптимальным для выполнения хирургического вмешательства по поводу лечения БП.
- Основным показанием для хирургического лечения остается наличие моторных флуктуаций и дискинезий с невозможностью коррекции противопаркинсонической терапии.

Основные положения, необходимые для выбора кандидата для хирургического лечения БП:

- 1. Наличие болезни Паркинсона в соответствии с критериями Банка головного мозга Общества БП Великобритании.
- 2. Сохранность когнитивных функций
- 3. Относительными противопоказаниями для выполнения хирургического вмешательства являются возраст пациентов (70 и больше), наличие сопутствующих заболеваний, когнитивных нарушений, нарушений речи, поскольку эти состояния сопряжены с высоким риском осложнений.
- 4. Оптимальным кандидатом для хирургического лечения, является пациент с хорошим ответом на препараты леводопы, с наличием моторных флуктуаций и дискинезий.
- 5. Хирургические методы лечения не влияют на такие симптомы как нарушение походки, застывания и постуральную неустойчивость, не реагирующие также и на леводопатерапию.
- 6. Процедуры с использованием стимуляции более предпочтительны по сравнению с деструкцией, особенно, если требуется проведение двустороннего вмешательства.
- 7. Стимуляция СТЯ и БШв оказывают одинаково эффективное действие на дискинезии.
- 8. Стимуляция СТЯ более предпочтительно по сравнению с Тв. Оба метода лечения оказывают выраженное антитреморное действие, но СТЯ более эффективно влияет на другие основные проявления БП и как следствие, в настоящее время, у больных БП редко используется стимуляция Тв.

Физическая терапия при БП



- Физическая терапия показана, как адъюватный метод лечения БП т.к. двигательный дефицит приводит к падениям, инактивности, трудности адекватного использования таких методов лечения, как медикаментозная терапия и хирургическое лечение
- Число исследований по ФТ при болезни Паркинсона значительно выросло за последнее десятилетие
- Существует растущее число реабилитационных программ (физической, речевой и эрготерапии), эффективных в улучшении моторного дефицита, качества жизни и повседневной активности
- Множество важных исследований позволило составить руководства по реабилитации при БП (2007, 2014)

6 ключевых областей для ФТ при БП (Keus et al.)

- Ходьба
- Баланс и падения
- Позный контроль
- Трансфер
- Моторика рук, кистей, пальцев
- Физическая выносливость, тренированность

6 ключевых областей для ФТ при БП (Keus et al.)

- Реабилитационные программы должны быть цель-ориентированными,
- персонифицированными,
- соотносящимися со стадией заболевания,
- что требует тщательного обследования и специфических измерительных инструментов

Специфические вопросы по физиотерапии при БП (внешняя стимуляция)

- В 2000г, Morris создал теоретическую концепцию использования ФТ при БП.
- Модель базировалась на патофизиологии двигательных расстройств при патологии базальных ганглиев, на научных данных, и на индивидуальном обследовании пациента.
- Morris описал навык- специфичные стратегии:
 - по восстановлению различных видов активности (ходьбы, поворотов в кровати, мануальной активности, перемене положения, такому, как присаживание),
 - профилактике падений, поддержанию физической работоспособности(e.g., muscle force and aerobic capacityмышечной силы, толерантности к аэробным нагрузкам).

Специфические вопросы по физиотерапии при БП (стимуляция)

- Эти стратегии включали использование наружных средств стимуляции и когнитивных двигательных стратегий
- Наружная стимуляция осуществлялась с использованием зрительной, слуховой, проприоцептивной стимуляции, которая осуществлялась:
 - ритмически или серийно (для поддержания и продолжения ходьбы)
 - или в режиме включения-выключения стимуляции (при необходимости инициации ходьбы или трансфера)
- С помощью применения наружных способов стимуляции взамен недостаточно функционирующих внутренних механизмов, в выполнение задания вовлекаются альтернативные мозговые пути, помимо дефектных связей внутри экстрапирамидной системы

Когнитивные стратегии

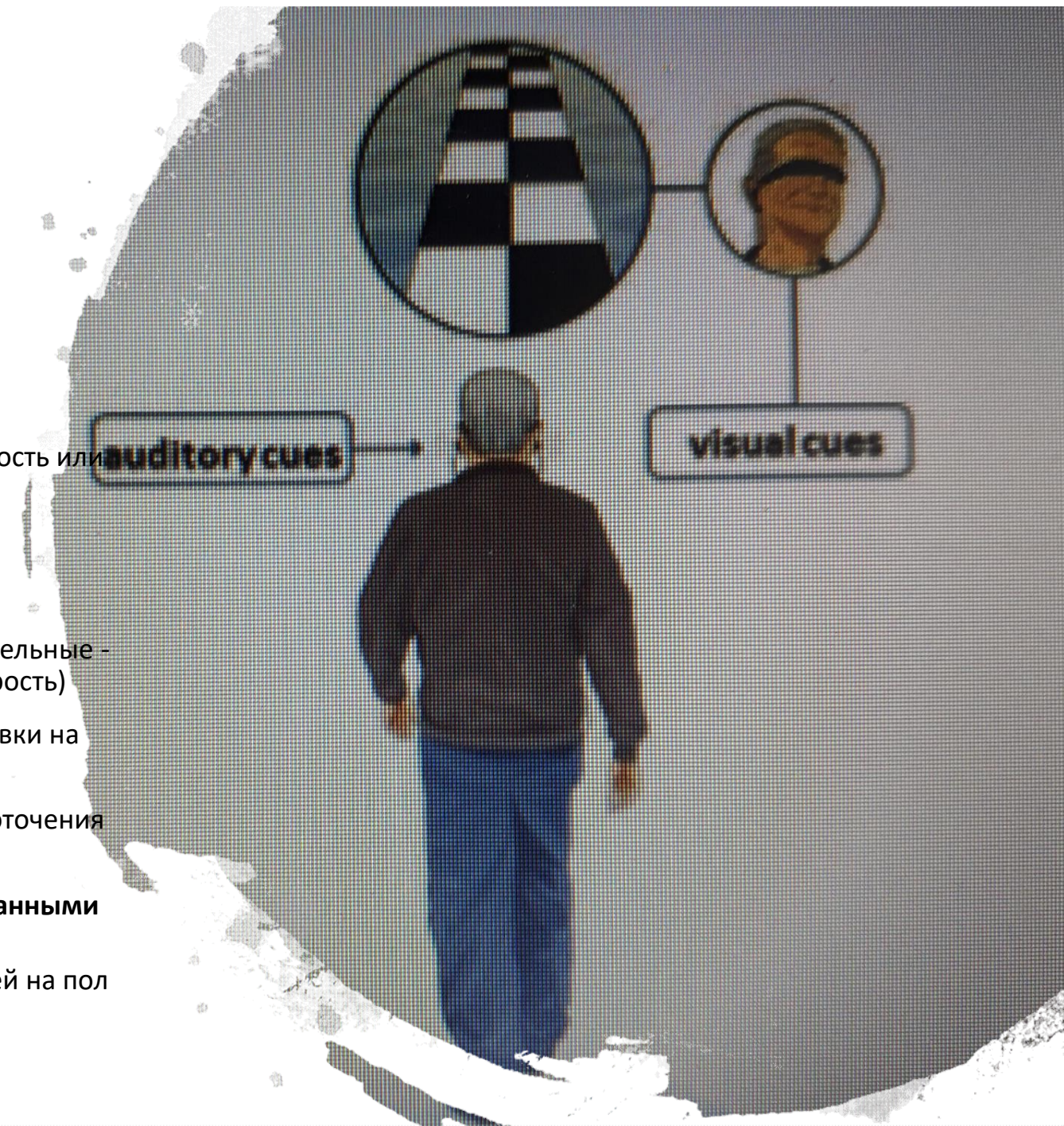
- При использовании когнитивных стратегий сложные движения разбиваются на отдельные компоненты.
- Испытуемые обучаются выполнять каждый из компонентов отдельно, и обращать сознательное внимание на их выполнение.
- Мысленное повторение является частью этого обучения.
- Когнитивные стратегии движения в основном используются для улучшения производительности сложных движений, таких как трансфер или мануальные действия.
- Моррис также подчеркнул важность привлечения специалиста по уходу для оптимизации терапии.

Результаты обзоров:

- Гудвин в системном обзоре результатов ФТ у пациентов с БП показал:
 - Большинство исследований успешно улучшало функционирование, качество жизни, мышечную силу, возможность ходьбы и баланс
- Keus et al. высказал рекомендации о применении для БП 2 основных стратегий:
 - (1) Наружные ориентиры
 - (2) когнитивные двигательные стратегии с разбиением сложных движений на компоненты, запоминание пациентом и выполнение их в специфическом порядке, со временем уже подсознательно

Устройства и способы внешней стимуляции

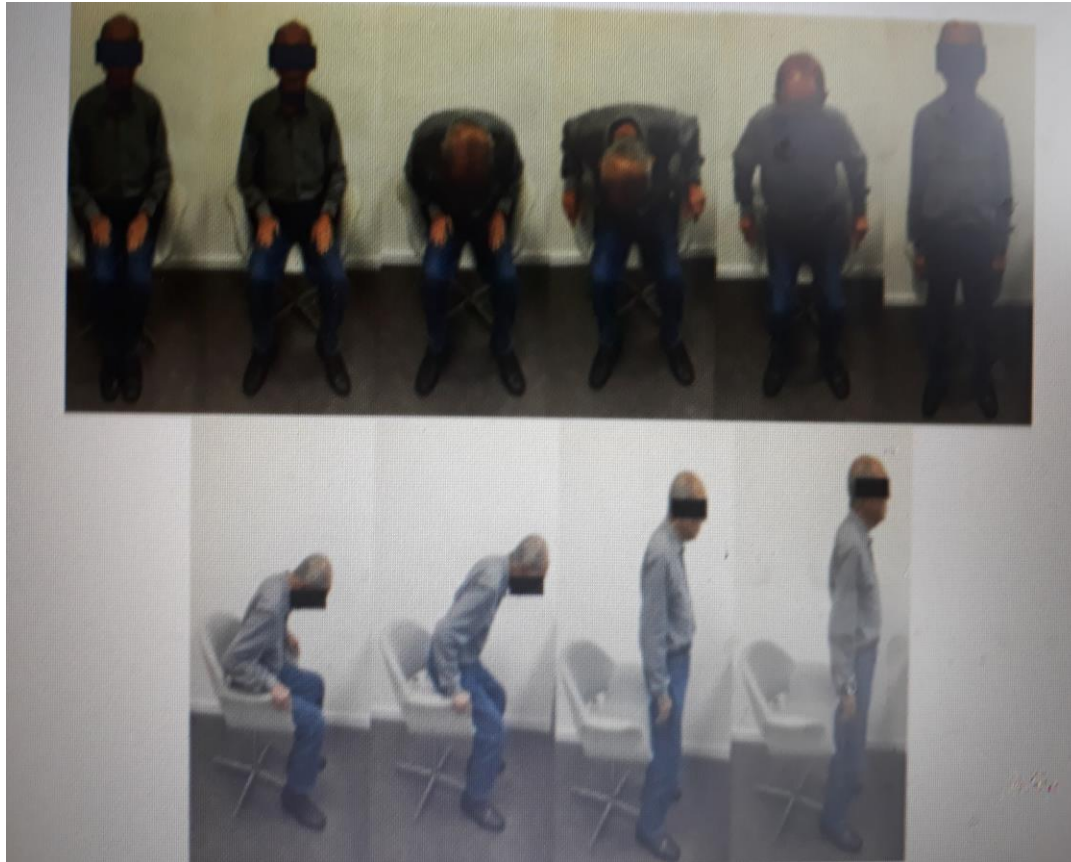
- **Ритмичные непрерывные приемы**
 - слуховые - музыка в плеере - метроном - счет
 - зрительные - сопровождение - полосы на полу или лазерная указка - трость или скандинавские палки
 - тактильные - насадки на бедро или ногу
- **Разовые приемы**
 - слуховые - начало ходьбы (например, начиная ходьбу на счете три)
 - зрительные - начало ходьбы (например, переступив через препятствие на полу или трость)
 - поддержание позы (например, с помощью зеркала или путем фокусировки на объекте (часы))
 - когнитивные - начало и продолжение ходьбы (например, путем сосредоточения внимания на том месте, куда идет)
- **Устройства для внешней стимуляции могут быть специально разработанными и встраиваемыми**
 - Палка для ходьбы со встроенной лазерной указкой, проецирующей на пол горизонтальные линии.
 - Световые диоды и слуховые устройства, встраиваемые в очки



Тренировка позы и баланса

- Программа ФТ должна включать:
 - **тренировку мышечной резистентности** для квадрицепсов, подколенных сухожилий
 - разгибателей стопы для улучшения осанки, тонуса мышц в дополнение к параметрам походки и баланса.
- При БП дисбаланс между мышцами агонистами, которые облегчают отводящие движения (например, экстензоры, мышцы супинатора, наружные ротаторы, тазовые абдукторы) и мышцами антагонистами которые облегчают закрывающие движения (сгибатели, пронаторы, внутренние ротаторы и аддукторы), о чем свидетельствуют трудности, возникающие при выполнении быстрых, чередующихся движений при пронации–супинации или сгибании–разгибании.
- **Программы ФТ также должны включать пассивное растяжение мышц-антагонистов и укрепление мышц-агонистов.** Некоторые упражнения для активной мобилизации при осевом вращении следует выполнять для борьбы с ригидностью, которая влияет на туловище.
- **Упражнения гимнастики Тай-Чи также могут помочь уменьшить нарушение баланса**

Тренировка трансфера



Распространенной проблемой при переходе из сидячего положения в стоячее является то, что пациенты с ПД не могут наклониться вперед достаточно далеко, когда стоят, таким образом, падая обратно в кресло.

Когнитивные сигналы могут выступать в качестве потенциального посредника в передаче.

Разработаны адекватные моторные стратегии, посвященные точной повседневной деятельности, чтобы оптимизировать обучение и облегчить трансферы в повседневной жизни пациента.

Тренировка Cued может улучшить управление моторикой во время ежедневных занятий, таких как сидячая задача и подъем с кровати у людей с БП

Например, "сидеть-стоять" можно разделить на четыре фазы: "раздвинуть ноги", "двигаться вперед", "двигаться вверх" и "встать".

Мануальная активность

- Тонкая моторика рук может стать затрудненной для выполнения из-за сложных моторных последовательностей.
- Координация, эффективность и скорость достижения и ловкость движений часто уменьшаются; поэтому терапия может быть направлена на устранение потери подвижности, трудностей в достижении, захвате и манипулировании объектами, мероприятий по уходу за собой, такие как еда и одевание.
- Существуют ограниченные формальные клинические рекомендации по лечению и оценке нарушений мануальной деятельности у пациентов с ПД.

Физические тренировки

- **В соответствии с рекомендациями Американского Колледжа Спортивной Медицины (ACSM) Ван дер Кольк и Кинг предлагают следующие упражнения для ПД:** программа должна включать:
 - аэробные, укрепляющие занятия, тренировки на гибкость и сбалансированные тренировки.
- Аэробная тренировка должна проводиться 5 дней в неделю по 30 мин средней интенсивности или 3 дня в неделю по 20 мин при интенсивной интенсивности.
- Укрепление следует выполнять 2 дня в неделю, 8-10 упражнений с участием основных групп мышц и 2 набора по 10-15 повторений.
- Упражнения на гибкость должны выполняться в течение 10 минут каждый раз.
- Для тех, кто подвержен риску падения, следует ввести обучение балансу.

Другие возможности

Данс-терапия

- привлекает внимание как интересная стратегия упражнений для БП, потому что он естественным образом сочетает в себе движение, пространственное осознание, баланс, силу и гибкость, а также физическую активность (или даже аэробные упражнения, если они достаточно интенсивны).



Другие возможности

Виртуальная реальность (VR) определяется как компьютеризированное моделирование, позволяющее пользователям взаимодействовать с изображениями и виртуальными объектами, которые появляются в виртуальной среде в реальном времени через несколько сенсорных модальностей.

Применение VR для реабилитации основано на взаимодействии человека в виртуальной среде с целью содействия моторному обучению посредством улучшенного восприятия (визуальные, слуховые и тактильные входы).

Кроме того, такая технология может быть включена в игровые консоли, предлагающие недорогое, удобное и домашнее устройство для поощрения физической активности.

Хотя исследования имеют небольшие выборки пациентов и не имеют стандартизации инструментов, систем и методов, VR показал многообещающие результаты и его применение в реабилитации БП растет. Требуется исследование того, как этот инструмент может быть оптимально приспособлен к конкретным потребностям пациентов с БП

Другие возможности

Логопедия при болезни Паркинсона

Моторные и немоторные дефициты влияют на способность к общению и глотанию и могут оказывать разрушительное влияние на QoL пациентов с БП.

Эти нарушения создают проблемы управления для врачей и логопедов.

Планы реабилитации должны принимать междисциплинарный подход и сочетать дофаминергическую и недофаминергическую лекарственную терапию с нефармакологическими вмешательствами для управления пациентами.

Логопедия, включающая целенаправленное обучение систематическим, повторяющимся и контролируемым действиям, может помочь преодолеть нейрохимические потери и уменьшить специфические симптомы заболевания.

Эрготерапия

- может проводиться на дому пациента или в реабилитационном центре (амбулаторно).
- Нет единого мнения о том, какое место является более эффективным для реабилитационного процесса.
- Однако принято считать, что эрготерапевт должен ориентироваться на те виды деятельности и упражнения, которые значимы для пациента.
- Семья / опекун должны понимать недостатки и цели пациента, чтобы они могли мотивировать пациентов практиковать упражнения профессионального терапевта дома и улучшать их QoL.
- Пациентам может потребоваться длительное время для выполнения АДЛс не только из-за двигательных нарушений (таких, как застывание, тремор и брадикинезия), но и из-за когнитивного дефицита.
- Эти дефициты могут также мешать выполнению более сложных задач, таких как оплата счетов и прием лекарств. По этой причине, вмешательства от должны быть адаптированы для решения многочисленных физических и психосоциальных трудностей, с которыми могут столкнуться пациенты

Когнитивные нарушения

- Легкие когнитивные нарушения и деменция могут развиваться во время прогрессирования БП примерно у 30% пациентов
- Наиболее распространенными когнитивными нарушениями являются память, внимание, зрительно-пространственная и исполнительная функции.
- Когнитивная / психиатрическая рабочая группа общества по изучению нарушений движения Паркинсона рекомендует Монреальскую когнитивную оценку в качестве минимальной когнитивной скрининговой меры в клинических испытаниях БП, где когнитивная эффективность не является основным результатом
- Mini Mental State Examination - еще один полезный инструмент скрининга для оценки когнитивных нарушений при БП .
- Пациентам могут потребоваться некоторые советы / подсказки или наблюдение для выполнения ADLs, такие как запоминание сроков приема лекарств, назначений или даже более сложных задач (оплата счетов и простая подготовка еды).
- Люди с БП могут испытывать трудности при выполнении двойных задач (например, ходьба и ношение чашки или ходьба и поиск продукта на прилавке)

Домашняя обстановка

- В процессе реабилитации важно оценить дом и рабочее место пациента, чтобы сделать его доступным, удобным, безопасным и функциональным. Необходимо обсудить с пациентом и семьей их потребности в адекватном жилье и адаптации к окружающей среде

Поддержка семьи / ухаживающих

- Семья / ухаживающие должны понимать потенциал и ограничения пациентов и процесс лечения.
- Зависимость и нетрудоспособность вызывают эмоциональные проблемы у пациентов и, следовательно, влияют на семью/опекуна, которых следует поощрять к участию в группе поддержки семьи.
- Исследования показывают, что QoL у пациентов с ПД и их ухаживающих супругов снижается.
- Мультидисциплинарные вмешательства, направленные на улучшение качества жизни пациентов с ПД, могут иметь более эффективные результаты, ухаживающих опекунов
- Бремя семьи увеличивается по мере увеличения ограничений пациентов и необходимости хорошего самочувствия. Важно учитывать их проблемы, вызывающие озабоченность в отношении пациента и заболевания



Шкалы и опросники, рекомендуемые для оценки двигательных функций у пациентов с БП

- 1. Унифицированная шкала болезни Паркинсона (MDS-UPDRS) [movement disorders.org на русском языке]
- 2. Трехуровневая модель оценки риска падений (3-Step Falls Predication Model)
- 3. Тест «ходьба на 10 метров» - 10 Meter Walk (10MW) [European Physiotherapy Guideline for Parkinson's disease, 2014]
- 4. Шкала оценки сохранения равновесия во время активности (Activities Balance Confidence (ABC) Scale)
- 5. Шкала оценки равновесия Берга- Berg Balance Scale (BBS)
- 6. Шкала Борга (Borg Scale 6-20)[Borg G. Borg's Perceived Exertion and Pain Scales. Champaign, IL: Human Kinetics; 1998]
- 7. Дневник физической активности (Exercise diary) [ParkinsonNet | KNGF 2014]
- 8. Индекс динамической ходьбы и Оценка функциональной ходьбы (Dynamic Gait Index (DGI) & Functional Gait Assessment (FGA))
- 9. Дневник падений – Falls Diary [ParkinsonNet | KNGF 2014]
- 10. Международная шкала падений- Falls Efficacy Scale International (FES-I) [www.profane.eu.org]
- 11. Тест пяти приседаний (Five Times Sit To Stand (FTSTS))
- 12. Тест быстрых поворотов (Rapid Turns Test)
- 13. Шкала «дотянись до цели»
- 14. Анамнез падений (History of falling)
- 15. Краткий тест системной оценки баланса (Mini-BESTest: Balance Evaluation Systems Test) [www.bestest.us]
- 16. Модифицированная шкала активности при БП - Modified Parkinson Activity Scale (M-PAS)[ParkinsonNet| KNGF 2014]
- 17. Индивидуальный индекс пациента с БП – определение
- 18. Новый опросник застываний - New Freezing of Gait questionnaire (NFOG-Q)
- 20. 6-минутная ходьба - Six Minute Walk Distance (6MWD)
- 21. Тест на оценку скорости подъема и ходьбы - Timed Get-up and Go (TUG)[Podsiadlo, D, Richardson, -
- 22. Форма предварительной оценки (PIF) [ParkinsonNet| KNGF 2014]

Нейродегенерации

Мультисистемные дегенерации ЦНС

- Первичные экстрапирамидные расстройства
- Экстрапирамидные расстройства при системных дегенерациях ЦНС
- Вторичные экстрапирамидные расстройства

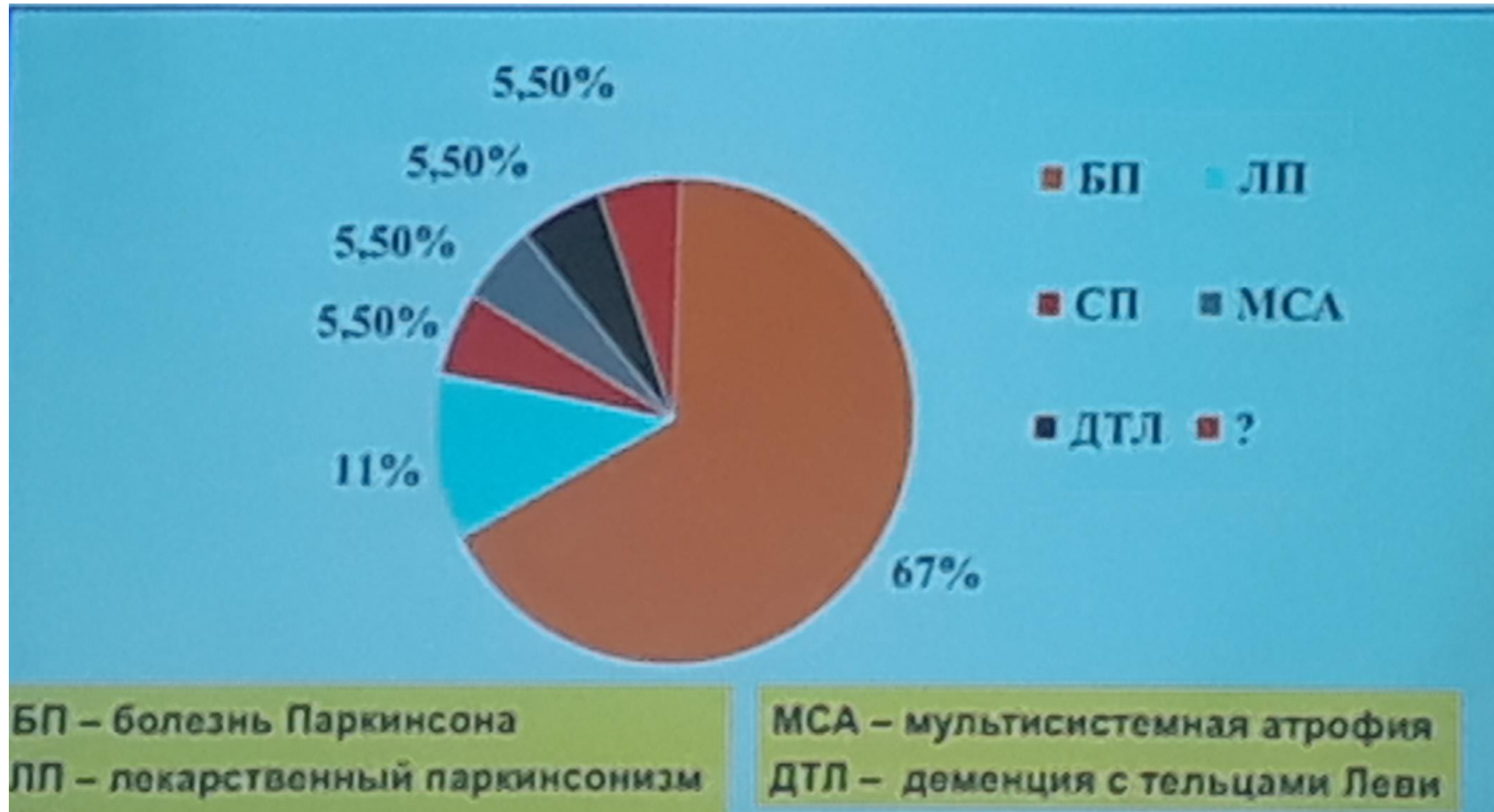
Паркинсонизм при мультисистемных экстрапирамидных заболеваниях

- Деменция с тельцами Леви
- Мультисистемная атрофия
- Прогрессирующий надъядерный паралич
- Болезнь Альцгеймера с паркинсонизмом
- Гепатолентикулярная дегенерация
- Кортико-базальная дегенерация
- Лобно-височная деменция с паркинсонизмом
- Болезнь Геттингтона
- Спино-церебеллярные дегенерации
- Болезнь Крейцфельдта-Якоба
- Дегенерация, ассоциированная с дефицитом пантотенат-киназы

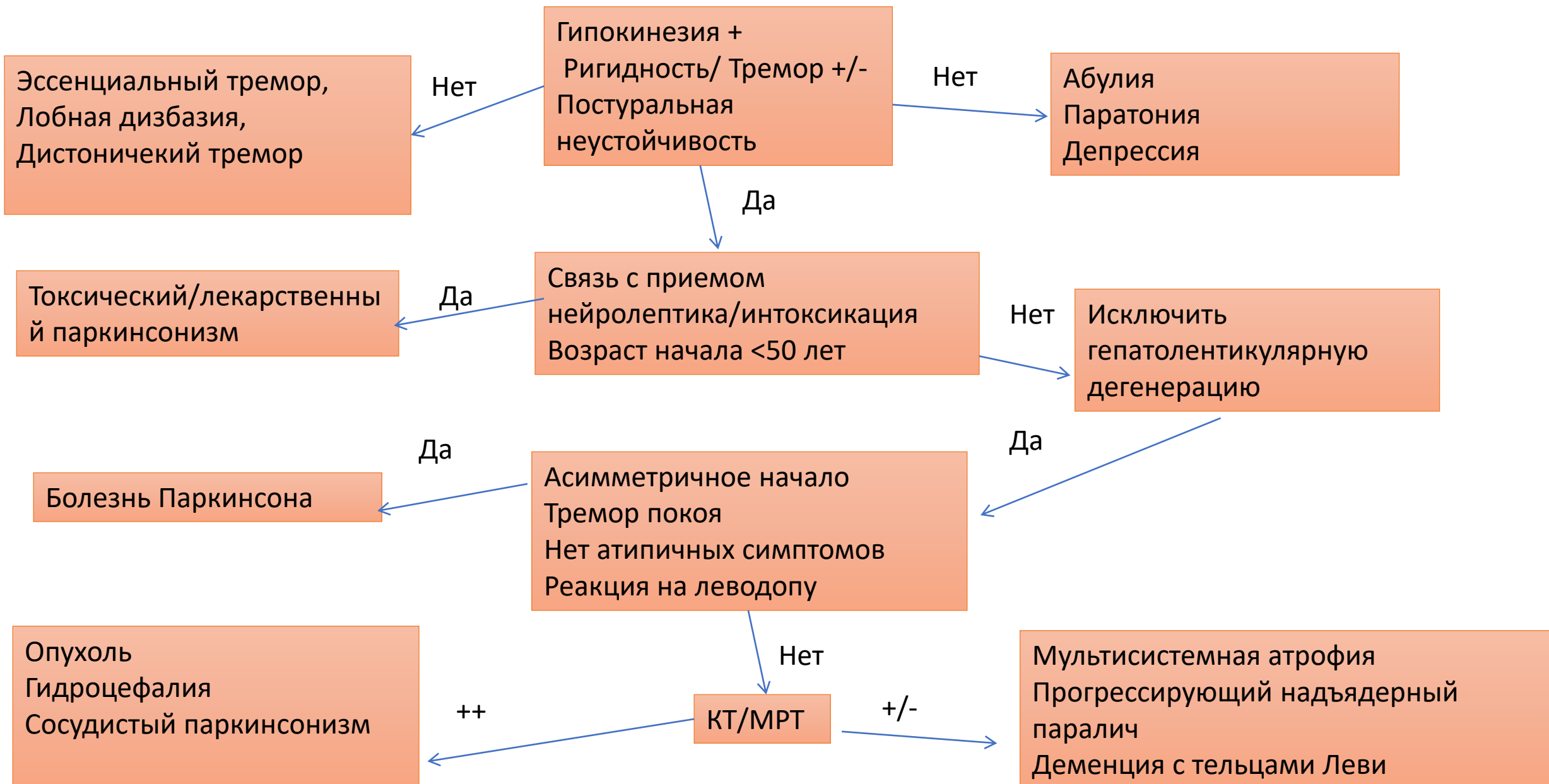
Частота встречаемости различных причин паркинсонизма

- Болезнь Паркинсона 85%
- Болезнь диффузных телец Леви- 16%
- Мультисистемная атрофия - 5,3%
- Сосудистый паркинсонизм - 3,7%
- Прогрессирующий надъядерный паралич -1,8%
- Токсический/лекарственный паркинсонизм 0,9%
- Посттравматический паркинсонизм 0,6%
- Другие причины паркинсонизма -9,4%

Распространенность различных форм паркинсонизма по данным сплошного эпидемиологического исследования (n=6957/18 случаев паркинсонизма)



5 шагов диагностики синдрома паркинсонизма

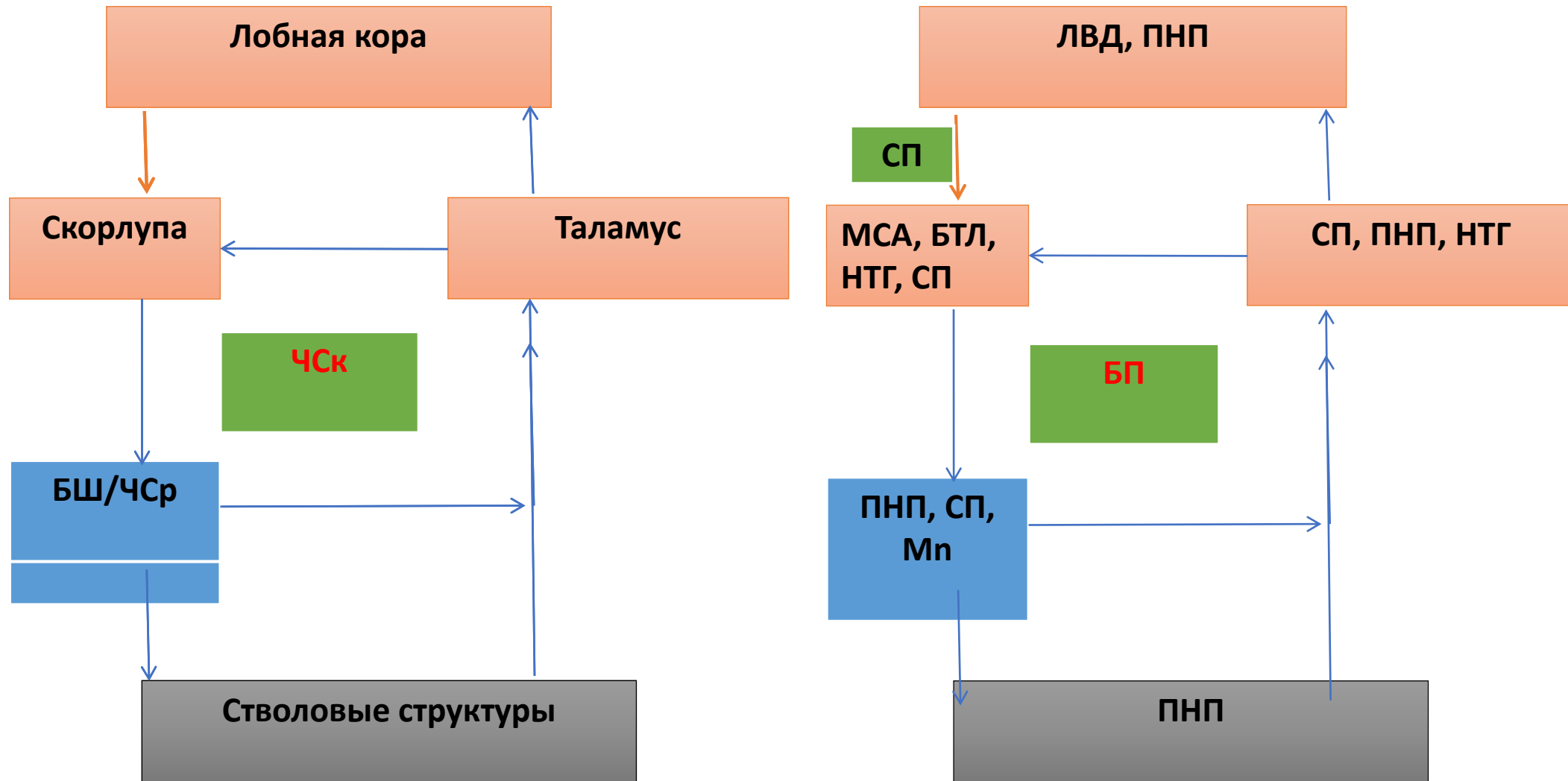


- # 5 этапов нейродегенерации
- (1) Нарушение метаболизма (изменение конформации) внутриклеточных белков альфа-синуклеина, тау-протеина) в определенных группах нейронов
 - (2) Агрегация белков с формированием внутриклеточных включений
 - (3) Вторичные цитотоксические процессы (окислительный стресс, эксайтотоксичность и др.)
 - (4) Генетически детерминированная гибель нейронов (апоптоз?)
 - (5) Снижение содержания и/или нарушение баланса нейромедиаторных систем в различных звеньях подкорково-корковых связей

Гистохимическая классификация нейродегенеративных заболеваний, поражающих базальные ганглии

	Синуклеинопатии	Таупатии	Полиглутаминопатии
Наследственные	Болезнь Паркинсона (семейные случаи)	Лобно-височная дегенерация с паркинсонизмом Паркинсонизм-БАС-деменция (семейные случаи)	Болезнь Геттингтона Аутосомно-доминантные Дентато-рубро-паллидо- люйисова атрофия
Спорадические	Болезнь Паркинсона Болезнь диффузных телец Леви Мультисистемная атрофия	Прогрессирующий надъядерный паралич Кортико-базальная дегенерация стэнцефалитический паркинсонизм	

Структура нейродегенеративных заболеваний с точки зрения поражения моторного фронто-стриарного круга



Основные клинические признаки “атипичного” паркинсонизма

1. Особенности синдрома паркинсонизма

- Отсутствие эффекта препаратов леводопы в адекватной дозе
- Симметричность проявлений
- Острое начало и быстрое прогрессирование
- Раннее развитие постуральной неустойчивости и падений

2. Плюсовые синдромы

• Исключают БП

- Пирамидные знаки
- Мозжечковые знаки
- Парез взора вниз

Возможны на поздней стадии БП

Вегетативная недостаточность

Деменция и галлюциноз

Глазодвигательные нарушения
Псевдобульбарный синдром

Мультисистемная атрофия

Формы	Ведущий синдром	Дополнительные симптомы	Локализация
Паркинсоническая (стриатонигральная дегенерация)	Паркинсонизм	Вегетативная недостаточность+/- Пирамидный синдром	Стриатум, ЧС
Мозжечковая (оливопунктоцеребеллярная атрофия)	Атаксия	Вегетативная недостаточность+/- Паркинсонизм+/- Пирамидный синдром	Мозжечок, оливы и мост
Вегетативная (синдром Шая-Дрейджера)	Вегетативная недостаточность	Паркинсонизм+/- Пирамидный синдром	Боковые рога, базальные ганглии

Клинические особенности МСА

- **Особенности паркинсонизма:**

- Возраст 50-60 лет
- Низкий и(или) кратковременный эффект леводопы
- Начало с двух сторон или с левой стороны
- Отсутствие тремор покоя /миоклонический тремор
- Быстрое развитие дизартрии и дисфонии
- Быстрое прогрессирование постуральной неустойчивости
- Асимметричная дистония
- (латероколлиз, камптокормия, “пизанская башня”, орофациальная дистония)

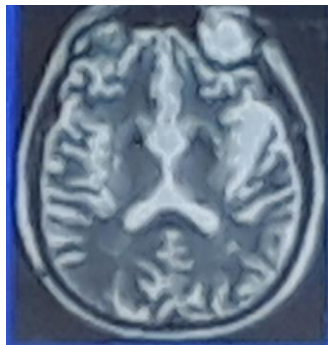
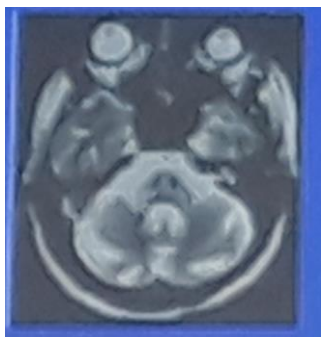
- **Плюсовые симптомы:**

- Ортостатическая гипотензия/недержание (задержка) мочи, сексуальная дисфункция в первые 2 года
- Акрогипотермия/феномен Рейно
- Дыхательный стрidor
- Мозжечковая атаксия/пирамидные знаки
- Выраженные аффективные нарушения в отсутствие деменции
- Психомоторное возбуждение во сне с БДГ

Изменение МРТ при МСА



1. Снижение интенсивности сигнала от скорлупы -57%
2. Повышение интенсивности сигнала от скорлупы -57%
3. Атрофия скорлупы -43%
4. Атрофия мозжечка 50%
5. Повышение интенсивности сигнала от мозжечка 28%
6. Атрофия средних ножек мозжечка
7. Повышение интенсивности сигнала от средних ножек мозжечка - 22%
8. Атрофия моста - 50%
9. Симптом “решетки” 28%



Лечение МСА

- Леводопа в дозе до 1000 мг/сут (не менее 3 мес)
- Агонисты ДР?
- Аматадин (до 400 мг/сут)
- Ингибитор МАО типа В (разагилин)?
- Холинолитики?
- Холиномиметики?
- Клоназепам
- Антидепрессанты
- Ботулотоксин
- Коррекция вегетативной недостаточности
- При стридоре - дыхательный аппарат, поддерживающий постоянное дыхание на выдохе

Клинические особенности ПНП

- **Особенности паркинсонизма**

- Симметричность симптомов
- Отсутствие тремор покоя
- раженная постуральная неустойчивость на первом году с частыми падениями назад
- Изменение ходьбы по типу подкорковой астазии
- Преобладание аксиальных симптомов (отсутствие симптомов в дистальных отделах)
- Разгибательная поза (ретроколлис)
- Неэффективность леводопы

Плюсовые симптомы:

Грубый псевдобульбарный синдром (дизартрия, дисфагия) первые два года

“Вытаращенный взгляд” ретракция век

Затруднение фокусировки взора

Паралич взора вниз (замедление вертикальных саккад)

Деменция подкорково-лобного типа с выраженной апатией и/или расторможенностью

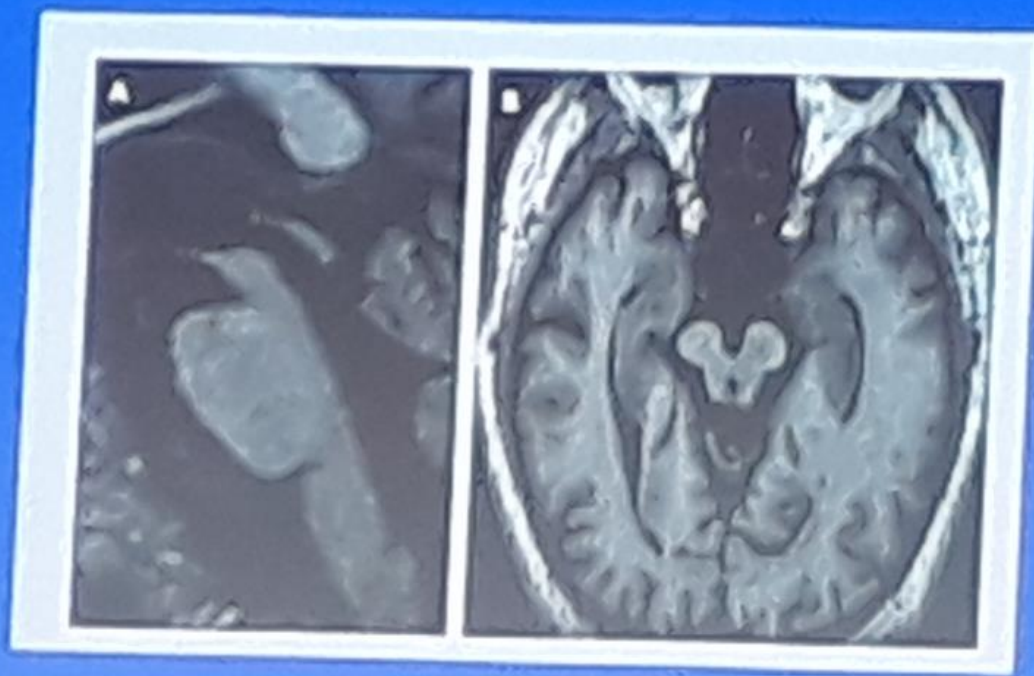
Клинические варианты ПНП

- Классический ПНП (Синдром Ричардсона)
- Паркинсонический вариант ПНП
- Изолированная гипокинезия с застываниями при ходьбе
- Семейный вариант (мутация в гене MAFK на 17 хромосоме)
- ПНП с кортикобазальным синдромом
- ПНП с первичной прогрессирующей афазией

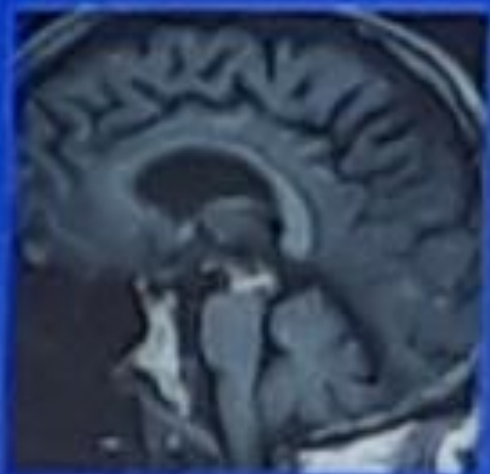
Сравнительная характеристика различных вариантов ПНП и БП

Симптомы	Синдром Ричардсона	ПНП-паркинсонизм	БП
Гипокинезия	легкая	умеренная	умеренная
Ригидность	аксиальная>	аксиальная <=	аксиальная<
Тремор	нет	нет/постуральный	покоя
Ранние падения	да	нет	нет
Ранняя постуральнаянеустойчив ость	да	нет	нет
Нарушение движений глаз	да	нет	нет
Реакция на леводопу	нет	часто	всегда

МРТ при ПНП



МРТ при ПНП



- Атрофия среднего мозга 92%
- Расширение третьего желудочка -92%
- Повышение интенсивности сигнала от среднего мозга 50%
- Атрофия лобной коры 58%
- Атрофия височной коры -58%
- Повышение интенсивности сигнала от БШ -25%
- Снижение интенсивности сигнала от скорлупы -12%
- Лакунарные очаги -33%

Лечение ПНП

- **Симптоматическое**

- Леводопа в дозе до 1500 мг/сут (не менее 3 мес)
- Амантадин в дозе 400 мг/сут
- Ингибитор МАО типа В (разагилин) -при застываниях
- Если пациент не реагирует на левдопу в адекватной дозе, то не будет реагировать и на АДР
- Антидепрессанты (амитриптилин?)
- Агонист бензодиазепина (золпидем)
- Ингибиторы холинэстеразы
- Ботулотоксин(ривастигмин)

Нейропротективное?

- Коэнзим Q10 (идебенон) 120-1200 мг/сут

Фронтотемпоральная дегенерация

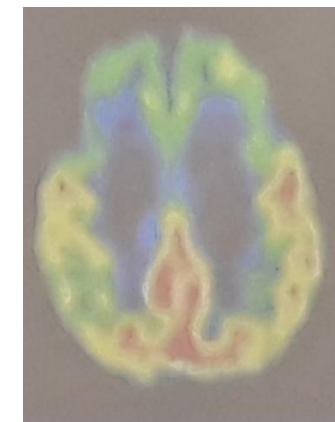
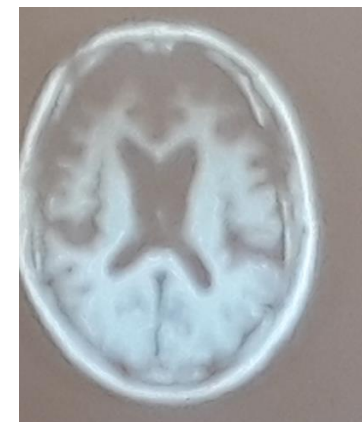
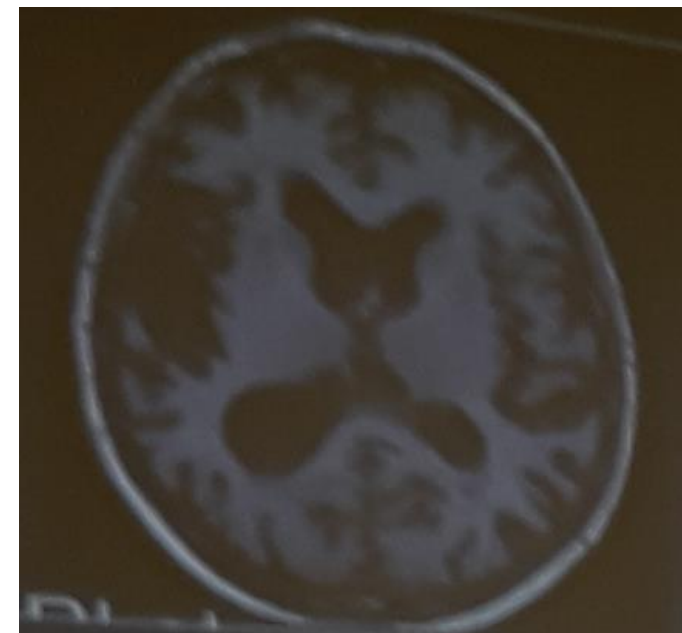
Лобно-височная дегенерация:

- Поведенческий тип (пов ЛВД)
- Речевой тип
 - аграмматический тип ППА,
 - семантическая деменция
- Двигательный тип
 - Паркинсонизм,
 - Кортико-базальный синдром,
 - Болезнь двигательного нейрона

Лобно-височная деменция (синдром Пика)

- Начало в возрасте 40-65 лет
- Раннее прогрессирование изменения личности и поведения по типу апатико-абулического синдрома и/или расторможенности
- Снижение речевой активности
- (логопения) с исходом в мутизм
- Сохранность памяти, праксиса, гнозиса вплоть до поздней стадии
- Отсутствие тяжелого двигательного дефекта и тазовых нарушений вплоть до поздней стадии
- Наличие лобных знаков

Нейровизуализация: снижение функциональной активности, атрофия лобной, височной долей



Критерии диагностики ДТЛ (McKeith et al., 2005)

Клинический (центральный) признак

Деменция

Основные признаки (1- возможный диагноз, 2-вероятный диагноз)

- Выраженные флуктуации когнитивных функций
- Повторяющиеся зрительные галлюцинации
- Спонтанный паркинсонизм

Признаки, удостоверяющие диагноз ($\geq 1 + \geq 1$ основной - вероятный диагноз, ≥ 2 -возможный диагноз)

- Расстройство поведения во сне с БДГ
- Гиперчувствительность к нейролептикам
- Снижение захвата дофаминовым транспортером (ОФЭКТ/ПЭТ)

Признаки, поддерживающие диагноз

- Повторяющиеся падения или обмороки
- тяжелая вегетативная дисфункция
- Систематизированный бред
- Галлюцинации других модальностей
- Депрессия
- Сохранность медиальных структур височной доли по КТ/МРТ
- Низкий захват МИБГ при сцинтиграфии сердца
- Медленноволновая ЭЭГ с транзиторными острыми волнами

Клинические особенности деменции с тельцами Леви

Особенности паркинсонизма

- Относительно малая эффективность леводопы
 - Постуральная неустойчивость первые 2-3 года
 - Раннее развитие ороральных дискинезий
 - Отсутствие тремора покоя
 - Симметричное начало в половине случаев
- **Плюсовые симптомы**
 - **Грубый когнитивный дефект первые 2-3 года**
 - **Развитие зрительных галлюцинаций, др. психотических нарушений в первые 1-2 года болезни**
 - **Тяжелая депрессия в дебюте болезни**
 - **Вегетативная недостаточность**
 - **Флуктуации внимания и активности**

Лечение вегетативной недостаточности

- **Ортостатическая гипотония:**
- Нефармакологические меры
- Флудрокортизон (кортинеф) 0,1-0,4 мг/сут
- Мидодрин (гутрон) 2,5-2 мг 2-3 раза в день
- Калимин 30-60 мг 2-4 раза в день
- Адиуретин 100-200 мкг на ночь
- **Дисфункция мочеполовой системы**
- Холинолитики тропий, оксипутинин, толтеродин)
- Периодическая катетеризация под контролем остаточной мочи
- **Дисфункция ЖКТ**
- Домперидон (мотилиум) 10 мг 3-4 раза в день

Вспомогательные средства

- **Депрессия -** -Антидепрессанты
- **Эмоциональная лабильность**
- **Апатия -** -Ингибиторы АХЭ
- **Инсомния** -Золпидем, тразодон
- **Возбуждение -** -Мемантин,
• карбамазепин, атипичные
нейролептики
- **Слюнотечение** -Малые дозы холинолитиков,
ботулотоксин
- **Блефароспазм** -Ботулотоксин
- **Возбуждение во сне** -Клоназепам, мелатонин

- Спасибо за внимание!