

# Лечение болезни Паркинсона искусство и технология

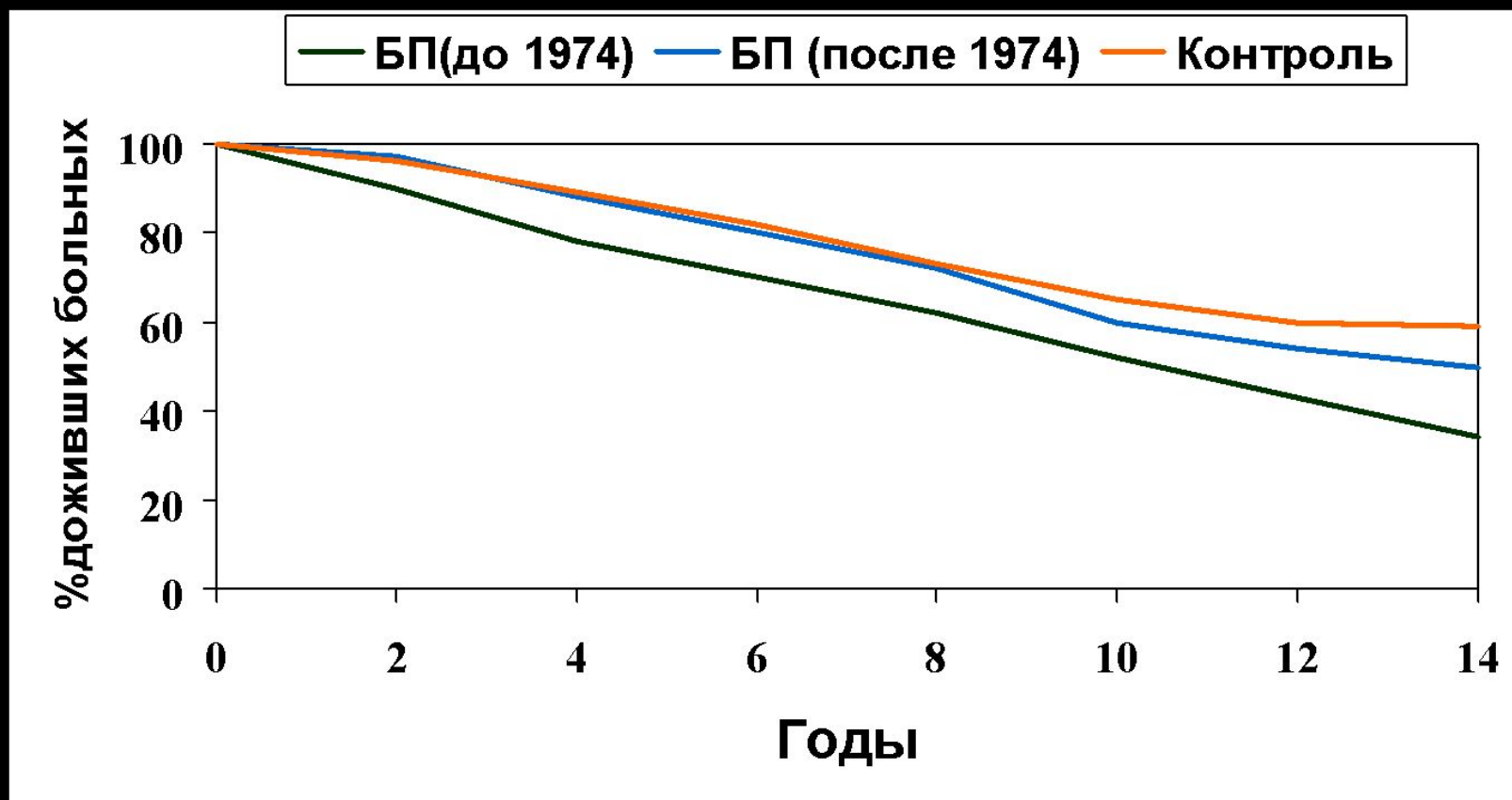


**О.С.Левин**

*Кафедра неврологии РМАНПО*

*Центр экстрапирамидных заболеваний*

# Выживаемость больных с болезнью Паркинсона



# 5 стадий болезни Паркинсона (по Хен - Яру)

**I**

**Гемипаркинсонизм(3/3 года)**

**II**

**Двусторонние симптомы (3/3 года)**

**III**

**Умеренная постуральная  
неустойчивость (1/8,5 лет)**

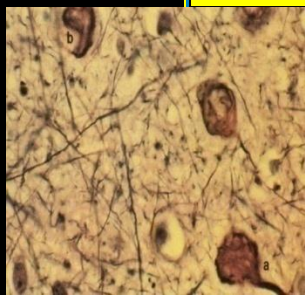
**IV**

**Передвигается с помощью  
(2/1,5 года)**

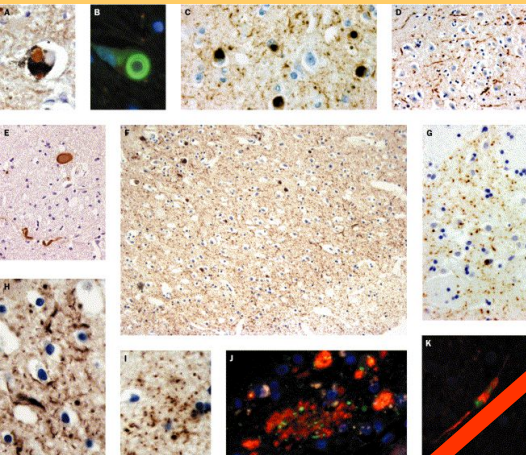
**V**

**Прикован к постели  
(5/1,5 года)**

# Патогенез болезни Паркинсона



# Патоморфологические стадии развития болезни Паркинсона (по Braak et al., 2003)



**VI стадия**: премоторная кора,  
первичные зоны коры

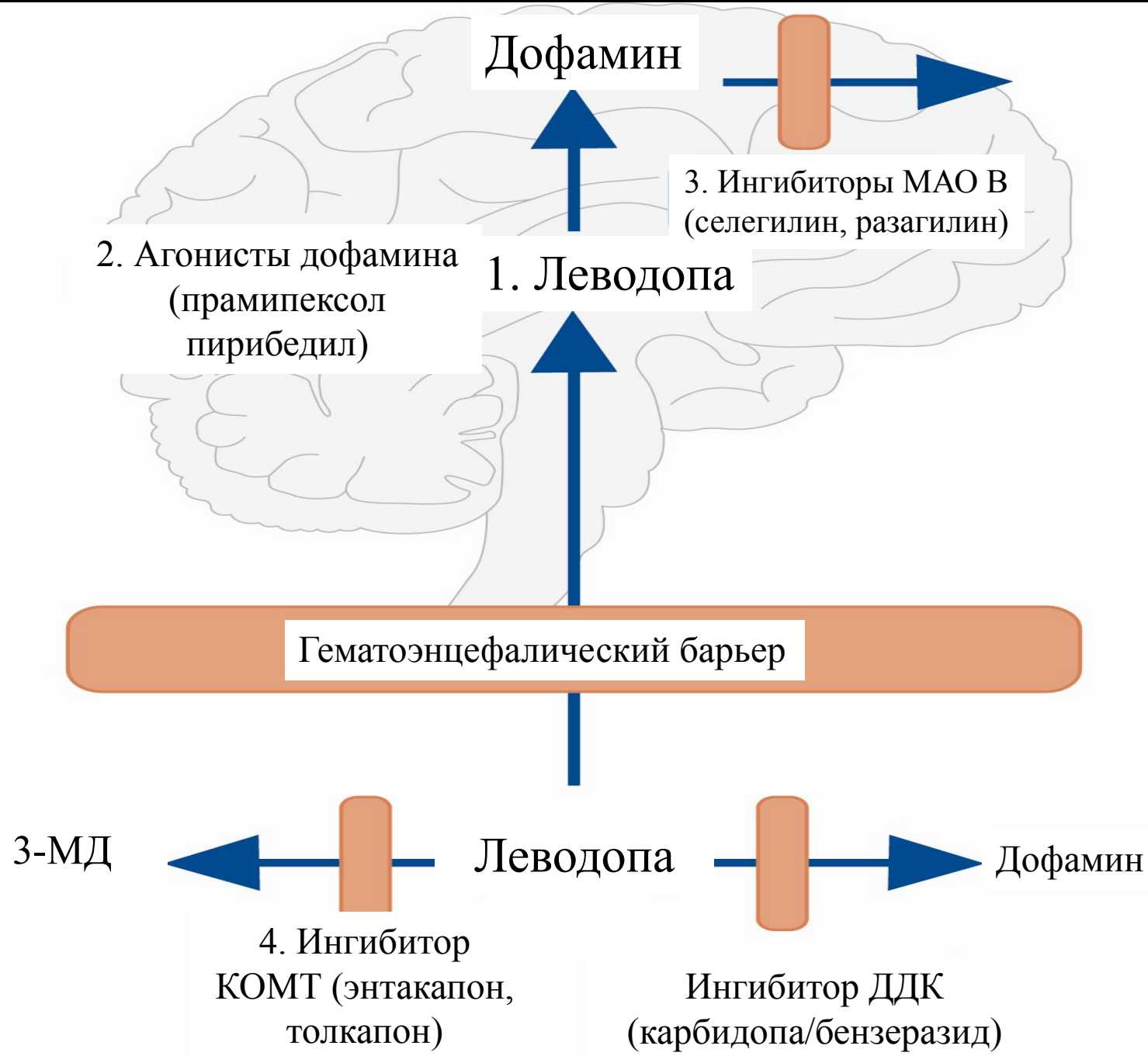
**V стадия**: ассоциативные зоны коры

**IV стадия** кора медиальных отделов  
височной доли

**III стадия** (черная субстанция,  
центральное ядро миндалины, ядро Мейнерта)

**II стадия** (ядра шва, голубое пятно,  
гигантоклеточное ретикулярное ядро)

**I стадия** (обонятельная луковица,  
дорсальное ядро блуждающего нерва)



	<b>За</b>	<b>Против</b>
<b>Леводопа</b>	<p>Наилучший функциональный результат</p> <p>Повышение выживаемости</p> <p>Нейропротекторный эффект?</p>	Флуктуации и дискинезии
<b>Агонисты дофамина</b>	<p>По эффективности приближаются к леводопе</p> <p>Возможность длительной компенсации при низком риске дискинезий и флуктуаций</p> <p>Нейропротекторный эффект?</p>	Относительно частые побочные эффекты
<b>Ингибиторы MAO типа B</b>	<p>Нейропротективный эффект</p> <p>Снижение риска застываний</p>	<p>Стоимость</p> <p>Умеренная эффективность</p>
<b>Амантадин</b>	<p>Снижение риска деменции??</p> <p>Повышение выживаемости??</p> <p>Нейропротективный эффект??</p>	<p>Малая эффективность</p> <p>Возможность развития толерантности</p>
<b>Холинолитик</b>	Ослабление тремора	Негативное долгосрочное влияние на когнитивные функции

# Нейропротективный потенциал симптоматических методов

Препараты	Теоретическое обоснование	Экспериментальные данные	Клиническое подтверждение
Леводопа	±	±	±
Агонисты дофамина			
Прамипексол	+	+	±
Ропинирол	+	+	±
Амантадин	+	-	±
Ингибиторы КОМТ	-	-	-
Холинолитики	-	-	-
Ингибиторы MAO			
Селегилин	+	+	±
Разагилин	+	+	+
Стимуляция СТЯ	+	±	-



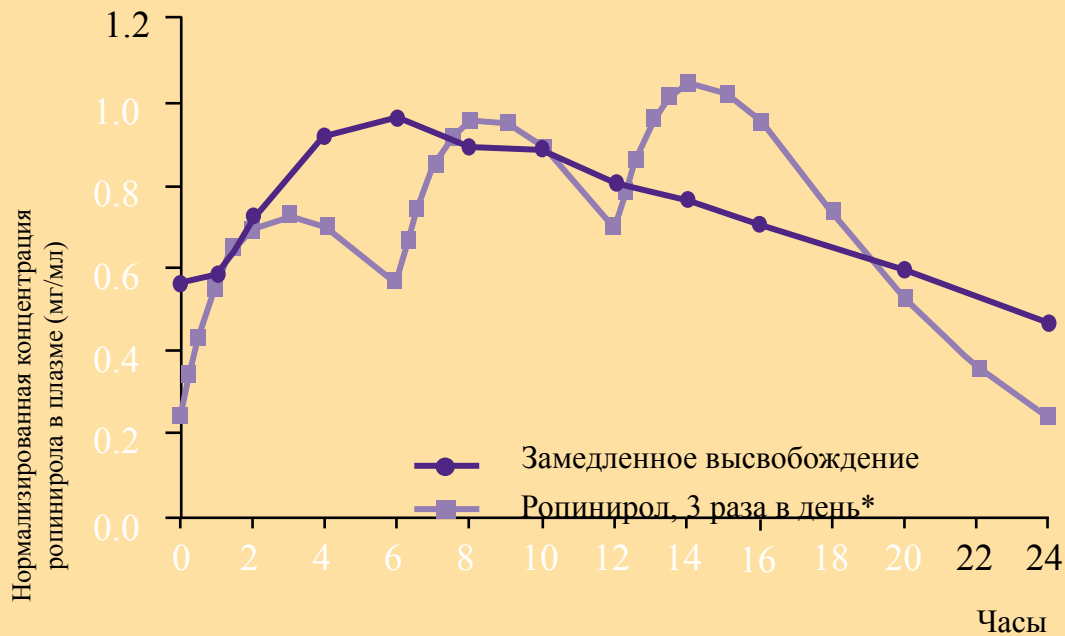
# Алгоритм начала лечения БП



# Агонисты дофаминовых рецепторов

Препарат	Суточная доза, мг	Биодоступность (%)	T1/2	D1	D2	5-HT	$\alpha 1$	$\alpha 2$
<u>Неэрготиновые</u> Прамипексол (мирапекс)	1,5-4,5	>90	8-12	0	+++	0/+	0/+	+
Пирибедил (проноран)								
Ропинирол (реквип синдранол)	150-300	10	20	0	+++	0	0/+	--
<u>Эрготиновые</u> Бромокриптин (парлодел)	10 –	6	3-8	-	++	++	++	++
Каберголин (достинекс)	2-6	50	65-110	0/+	+++	++	++	++

# Динамика концентрации ропинирола (синдранола) в течение суток при приеме стандартного препарата и препарата с замедленным высвобождением



Синдранол обеспечивает непрерывную доставку ропинирола в течение суток

Общее воздействие в течение 24 часов ( $AUC_{0-24}$ ) при приеме обоих препаратов эквивалентно

При приеме стандартного ропинирола концентрация препарата в крови подвержена 5-кратным колебаниям, при приеме синандрола - 2-кратным

Скорость абсорбции ропинирола при приеме синдранола не подвержена влиянию приема пищи

# Практические аспекты применения Синдранола

- Таблетки 2, 4, 8 мг
- Начальная доза 2 мг 1 раз в день
- Титрование дозы : увеличение на 2 мг каждую неделю до 8-12 мг/сут
- Максимальная доза 24 мг/сут
- Переключение с другого агониста – день в день в соответствии с эквивалентной дозой

# Леводопный эквивалент

Препарат

Леводопа

100 мг

Пирибедил

100 мг

Бромокриптин

10 мг

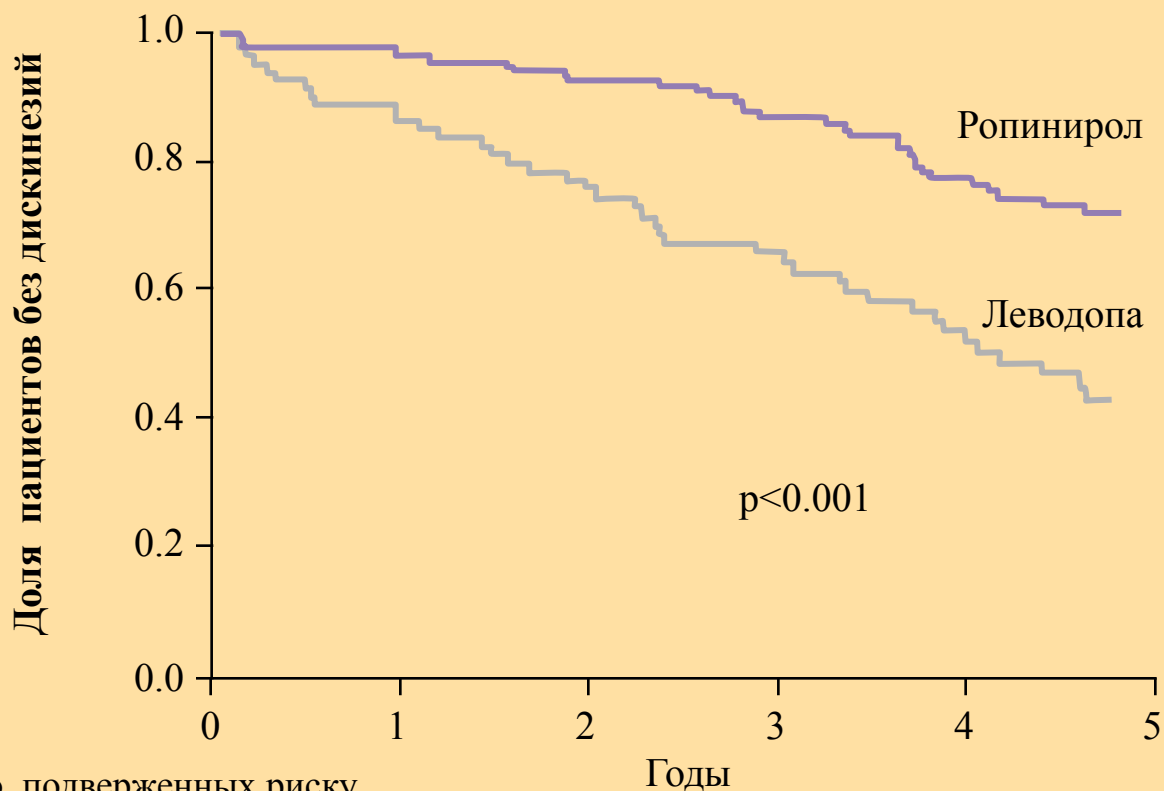
Ропинирол

4 мг

Прамипексол

1 мг

# Частота дискинезий при раннем назначении ропинирола или леводопы (по данным 5-летнего наблюдения)



№. подверженных риску

Ропинирол

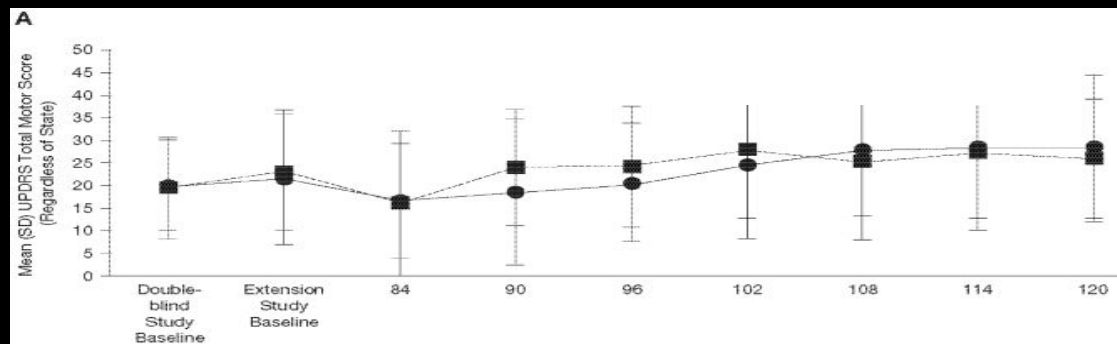
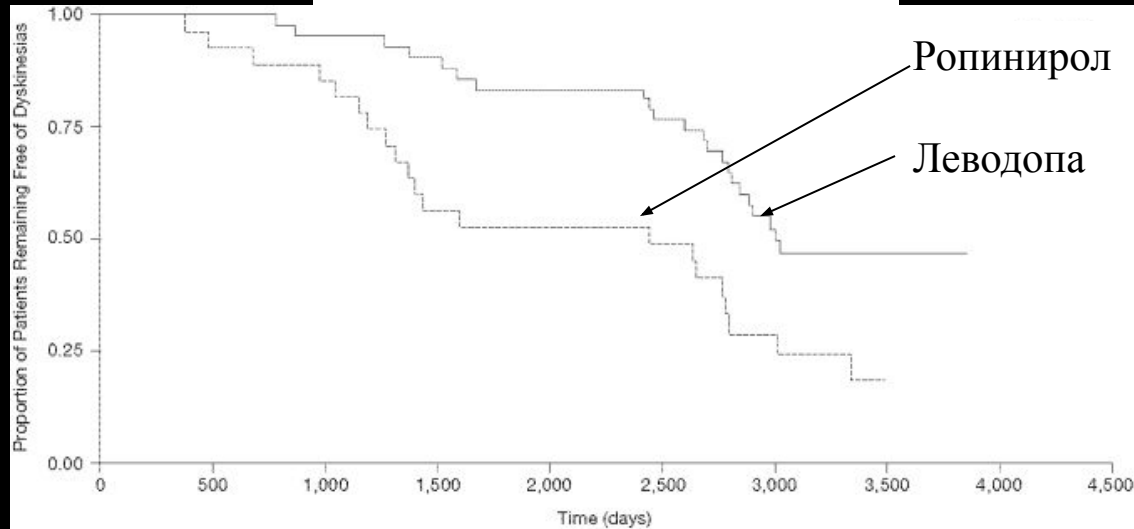
Леводопа

179 143 125 111 101 85

89 73 67 62 56 45

# Данные 10-летнего исследования комбинированной терапии ропиниролом и леводопой

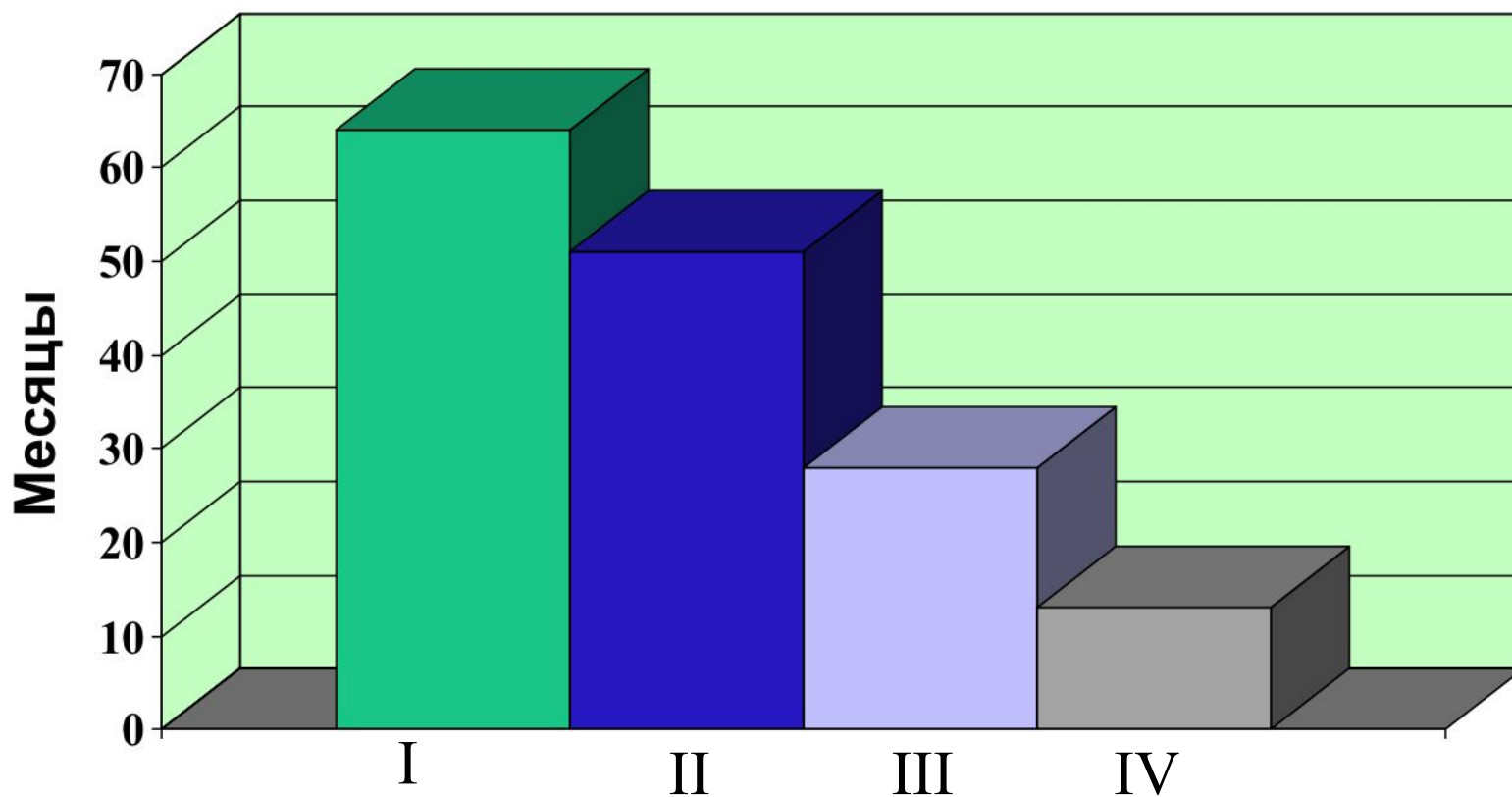
## Частота дискинезий



UPDRS

Hauser et al 2007

# Время до развития флуктуаций после начала лечения леводопой у больных с различной стадией заболевания



Стадии

О.С. Левин, 2003



# Эволюция клинической картины болезни Паркинсона

Дофаминергические

симптомы:

Гипокинезия

Ригидность

Тремор

Недофаминергические

симптомы:

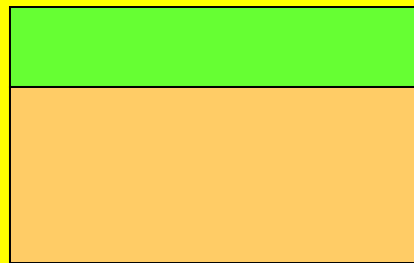
Аксиальные двигательные нарушения

Вегетативная недостаточность

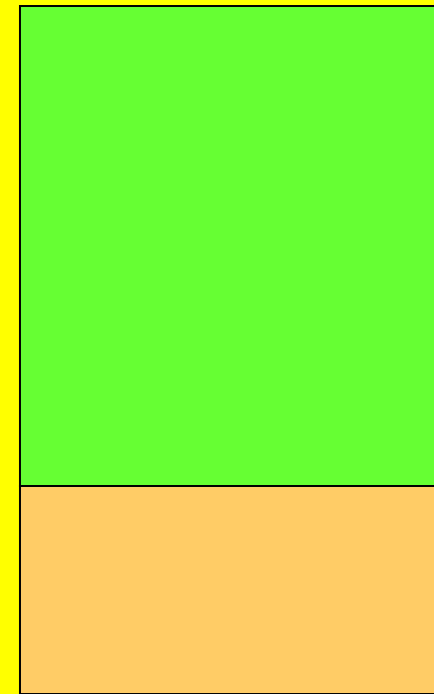
Психические расстройства



**Ранняя  
стадия**

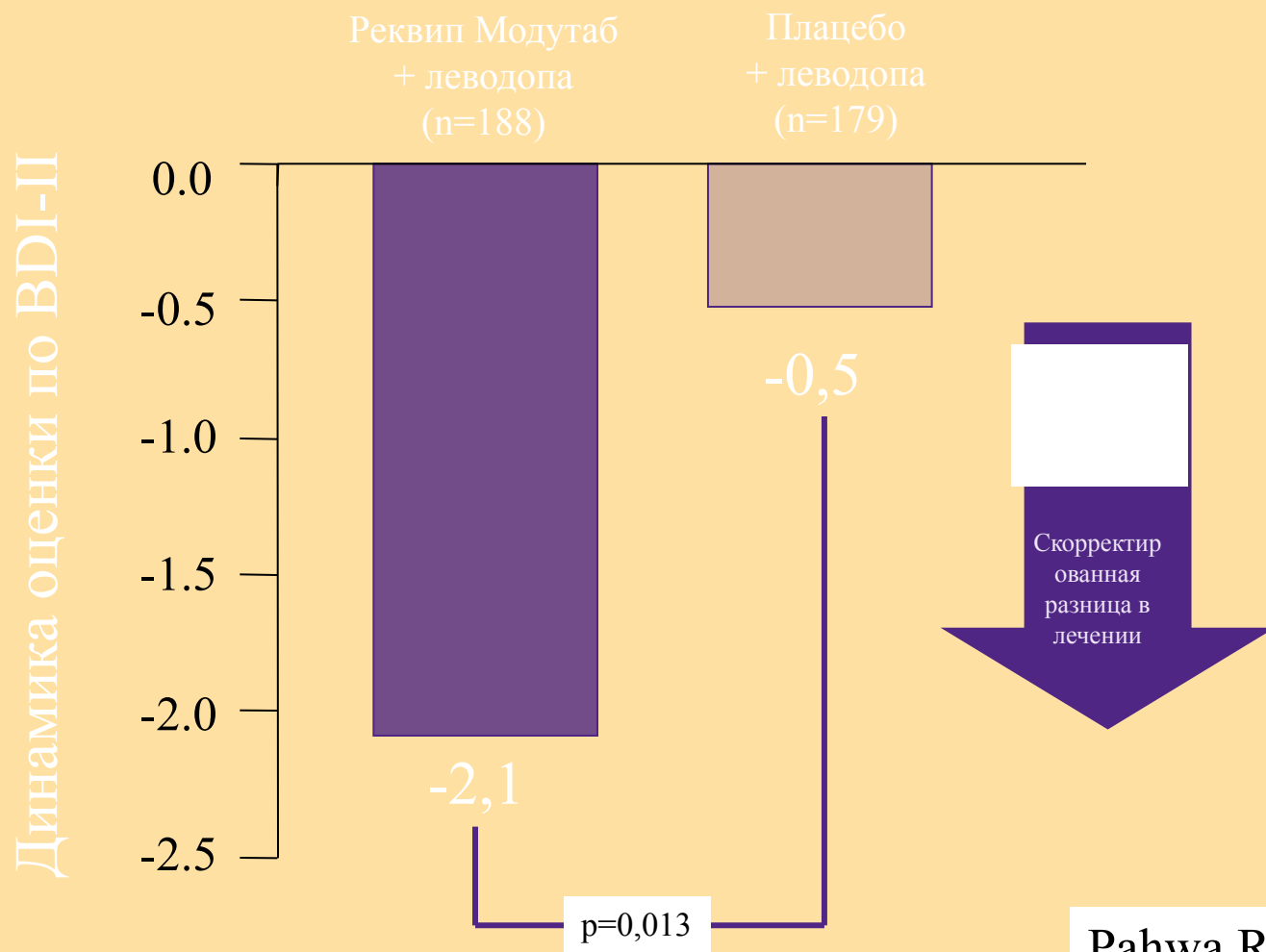


**Развернутая  
стадия**



**Поздняя  
стадия**

# Выраженность депрессивной симптоматики по модифицированной шкале Бека (BDI-II)



Pahwa R *et al.* 2007

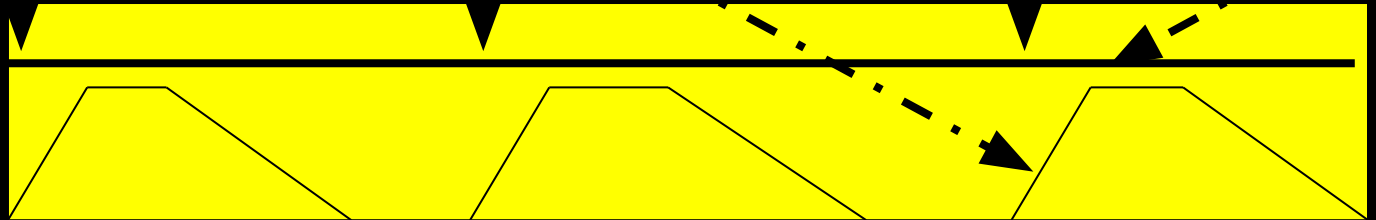
# «Медовый месяц» и моторные флуктуации

Прием леводопы

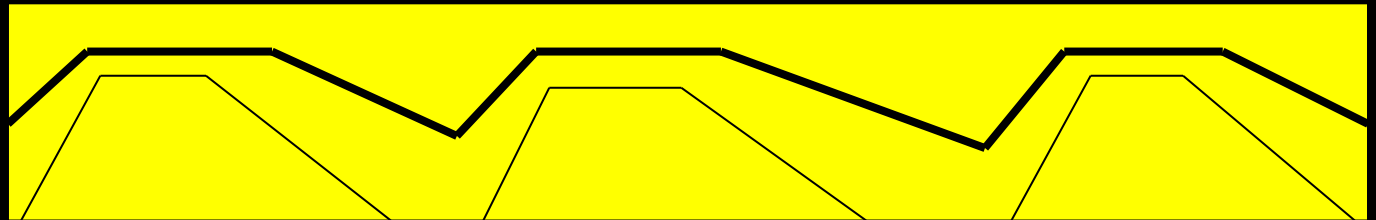
Концентрация в крови

Эффект

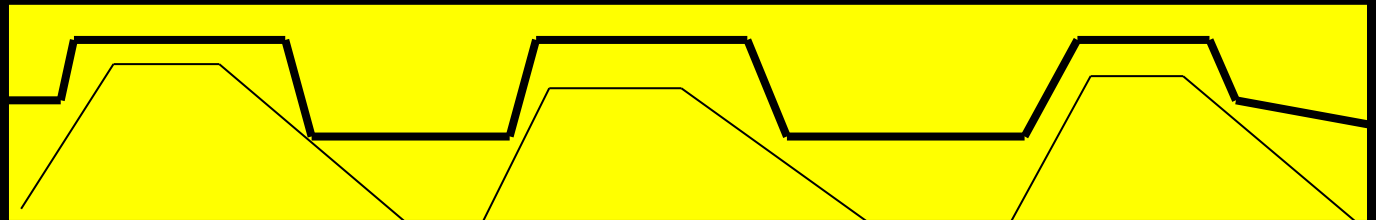
«Медовый  
месяц»



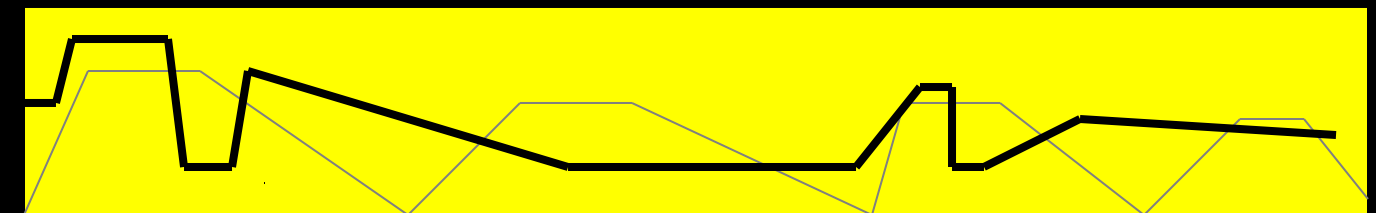
Истощение  
эффекта  
дозы



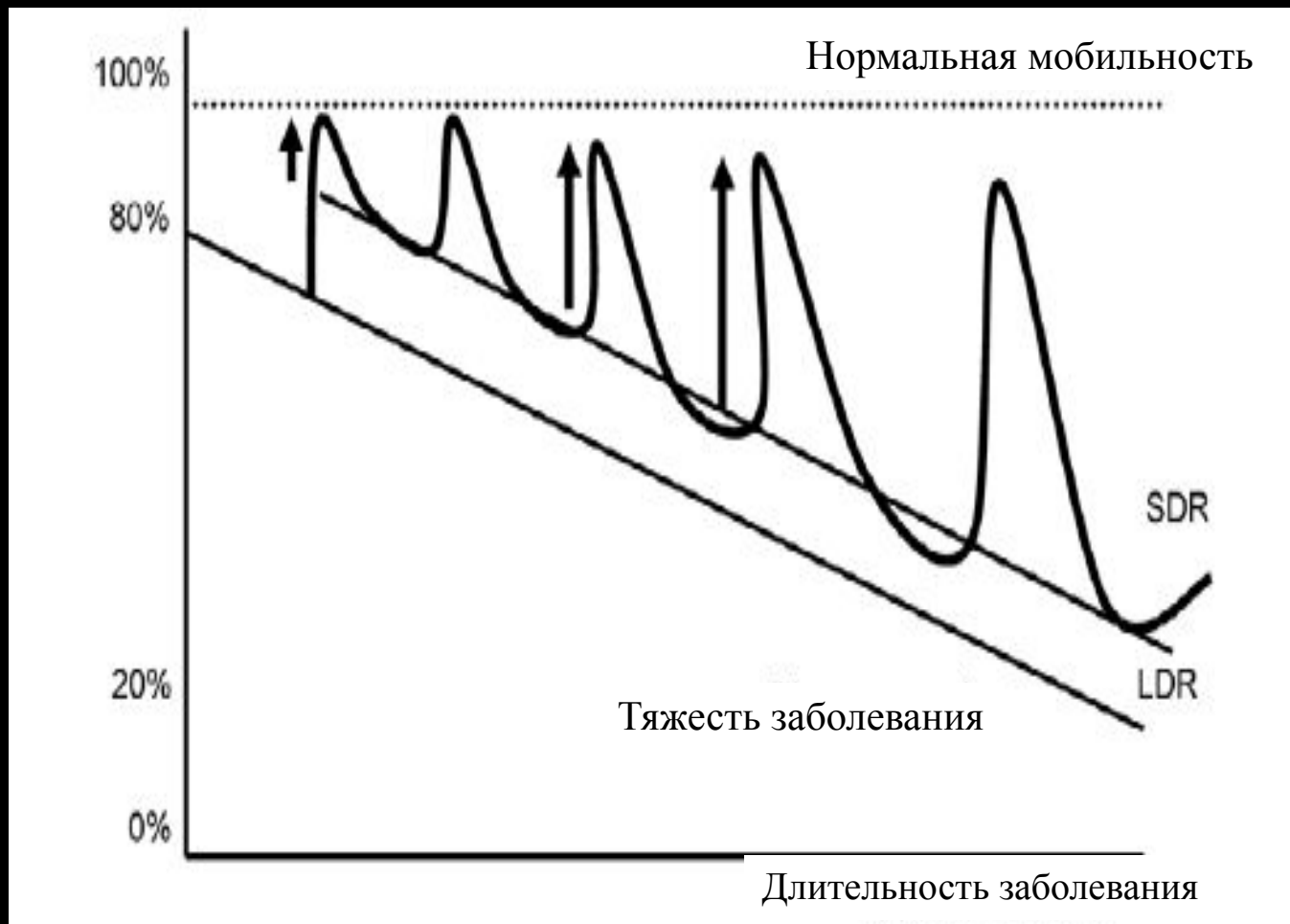
Включение –  
выключение



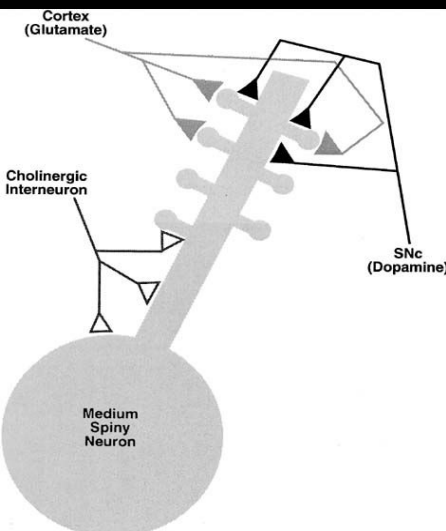
Непредсказуемые  
выключения  
«Йо-йоинг»



# Амплитуда флуктуаций возрастает по мере увеличения тяжести заболевания



# Основные механизмы развития моторных флуктуаций и дискинезий при длительной терапии леводопой



## Постсинаптические

- *Изменение чувствительности рецепторов*
- *Изменение функционального состояния стриопаллидарных нейронов*

*Пульсирующая стимуляция дофаминовых рецепторов*

## Экстрасинаптические

*Изменение периферической фармакокинетики леводопы*

## Пресинаптические

*Уменьшение числа терминалей <10%*

# Стратегии предупреждения флуктуаций

Отсрочить момент назначения леводопы (особенно у лиц моложе 70 лет), поддерживая оптимальное состояние двигательных функций с помощью других препаратов.

Ограничить дозу леводопы минимальной эффективной величиной, поддерживающей оптимальный уровень двигательных функций.

Обеспечить равномерную тоническую стимуляцию дофаминовых рецепторов в стриатуме и других базальных ганглиях.

Нейропротекторная терапия

	Краткосрочная реакция	Долгосрочная реакция
Время до появления реакции	Через 30-40 мин после приема очередной дозы	Необходим регулярный прием в течение недель/месяцев
Длительность	2-4 часа	Дни-недели, снижение по мере прогрессирования
Время усиления симптомов после отмены леводопы	Немедленно	Недели
Вклад в суммарный эффект леводопы	1/2-2/3	1/3-1/2
Связь с флуктуациями и дискинезиями	Да	Нет*
Препараты, индуцирующие реакцию	Леводопа, апоморфин (агонист D1 и D2-рецепторов)	Леводопа, агонисты D2-рецепторов, поддерживается апоморином

# **Приверженность лечению больных БП**

*Высокая приверженность - 9 %*

*Частичная приверженность – 69%*

*Низкая приверженность – 22%*



# Факторы, снижающие приверженность больных БП лечению

Возраст 50-70 лет

Длительность заболевания менее 5 лет

Начальные стадии

Женский пол

Дрожательная форма

Быстрый и средний темп прогрессирования

Нет флуктуаций/наличие дискинезий

Умеренная и выраженная депрессия

Выраженные когнитивные нарушения

Отсутствие внешнего контроля

Взаимоотношения с врачом

Внутренняя картина болезни

Сложность схемы лечения

72% пациентов улучшили приверженность при приеме препаратов 1 раз в день

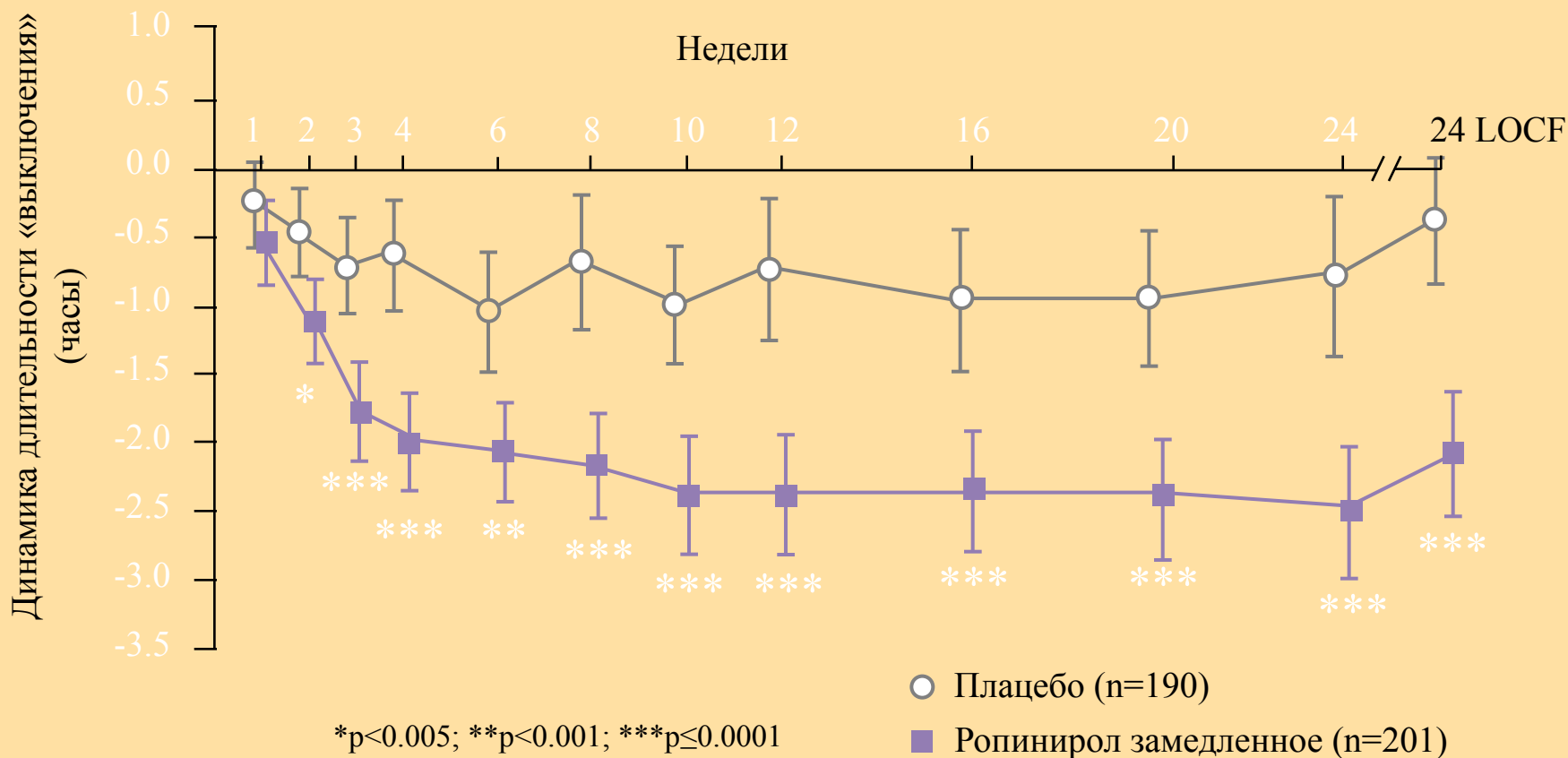
# Коррекция феномена «истощения конца дозы»

- **Изменение дозы и(или) кратности приема леводопы (С)**
  - **снижение разовой дозы (не менее 100 мг) с увеличением кратности приема (не более 5-6)**
  - **повышение разовой дозы**
  - **суточная доза не более 1000 мг/сут**
- **Частичная замена стандартных препаратов леводопы на препарат с замедленным высвобождением (С)**
- **Добавление агониста дофаминовых рецепторов (А/В)**
- **Добавление ингибитора МАО типа В (А)**
- **Добавление ингибитора КОМТ (А)**
- **Добавление амантадина (С)**

# Показатели эффективности средств, корригирующих моторные флуктуации (по данным Кохрейновского обзора 2010)

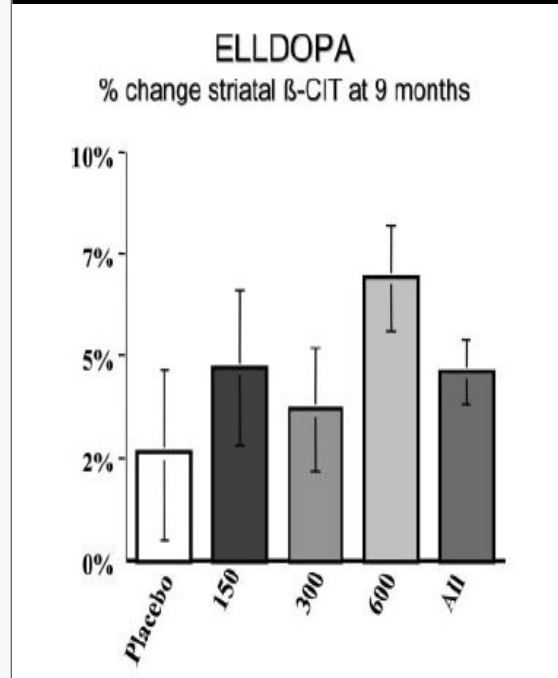
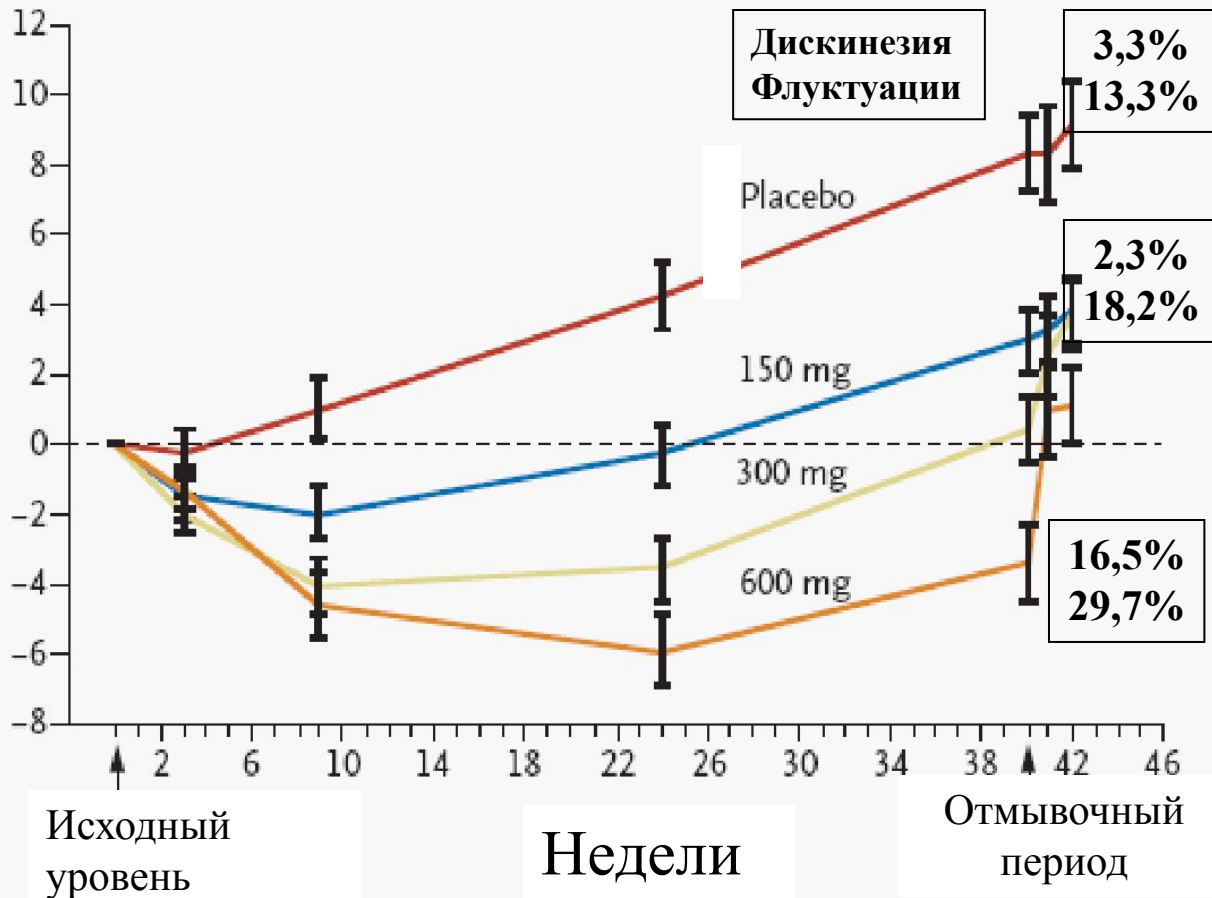
Группа препаратов	Длительность «выключения», ч/сут	Доза леводопы, мг/сут	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS сумма	Выход из исследования
Агонисты дофаминовых рецепторов	<b>-1,54</b>	<b>-116</b>	<b>-2,05</b>	<b>-4,86</b>	<b>-10,0</b>	<b>0,56</b>
Ингибиторы КОМТ	<b>-0,83</b>	<b>-52</b>	<b>-0,91</b>	<b>-2,02</b>	<b>-1,46</b>	<b>1,06</b>
Ингибиторы MAO	<b>-0,93</b>	<b>-29</b>		<b>-2,90</b>	<b>-2,90</b>	<b>0,74</b>
Усредненный показатель	<b>-1,05</b>	<b>-55,65</b>	<b>-1,31</b>	<b>-2,84</b>	<b>-3,26</b>	<b>0,71</b>

# Динамика длительности периода «выключения» на фоне лечения синдроном



# Результаты исследования ELLDOPA (Parkinson study group, 2004)

Изменения UPDRS



Fahn et al, 2004

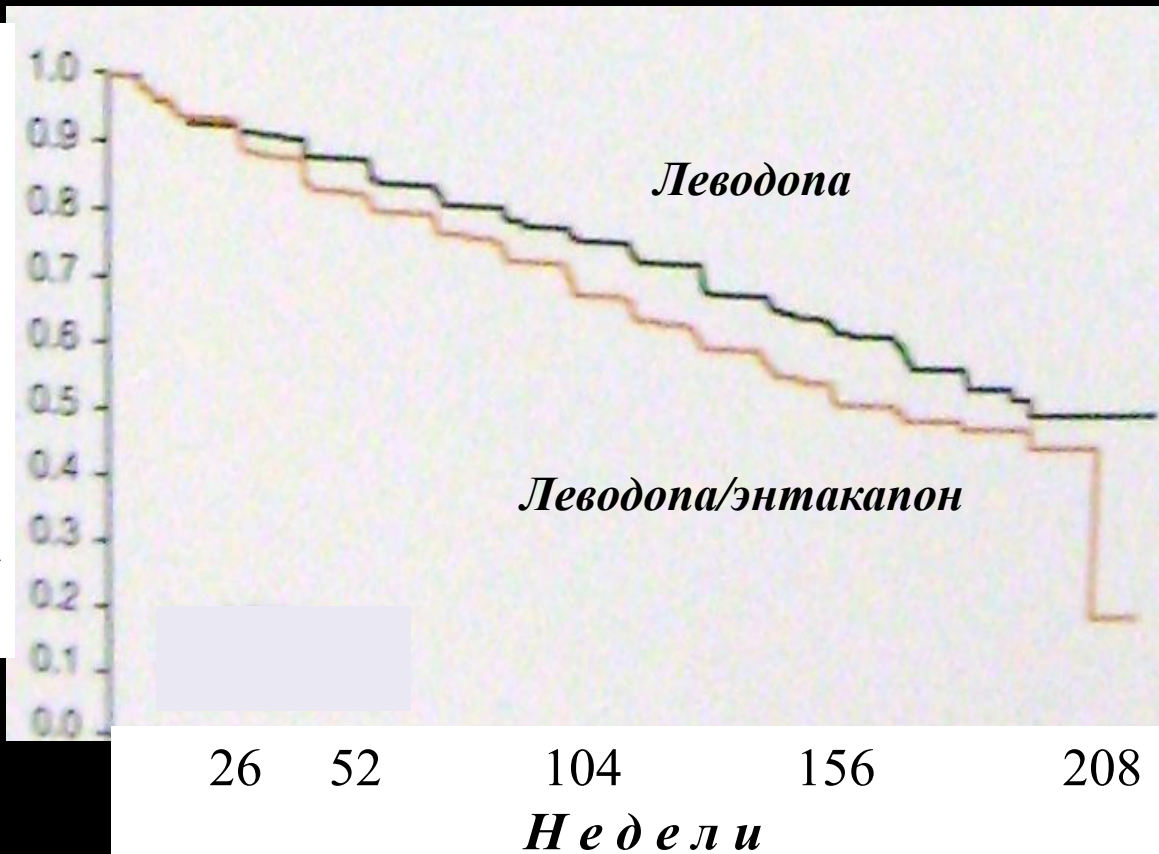


# Исследование STRIDE-PD

(Hauser et al., 2009)

Леводопа (100 мг) ± энтакапон (200 мг) 4 раза в день

Пациенты без дискинезий



На фоне приема комбинации леводопы с энтакапоном дискинезии развивались раньше и чаще, чем при приеме стандартных препаратов леводопы

# Преимущества длительного высвобождения дофаминергических средств

- Тоническая (квазифизиологическая) стимуляция дофаминовых рецепторов
- Отдаление развития двигательных осложнений
- Контроль симптомов заболевания в течение суток
- Более высокая приверженность больных лечению



# Дискинезии

## Выключения

- Повышение разовой дозы леводопы
- Дробление дозы леводопы
- Добавление агониста дофаминовых рецепторов
- Добавление ингибиторов КОМТ и MAO типа B
- Холинолитики
- Назначение других антидискинетических средств (клоназепам, баклофен)

## Двухфазные

- Повышение разовой дозы леводопы
- Наслаивание доз леводопы
- Добавление или увеличение дозы агониста дофаминовых рецепторов (со снижением дозы леводопы?)
- Добавление амантадина
- Назначение других антидискинетических средств (клозапина, клоназепам)

## Пика дозы

Снижение разовой дозы леводопы (с увеличением числа приемов?)

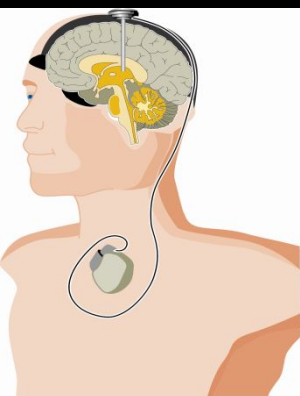
Добавление амантадина

Добавление агониста дофаминовых рецепторов (со снижением дозы леводопы)

Назначение других антидискинетических средств (клозапина, клоназепам)

Гиподофаминергическое      Состояние      Гипердофаминергическое

# Показания к нейрохирургическому вмешательству



**Установленный диагноз БП**

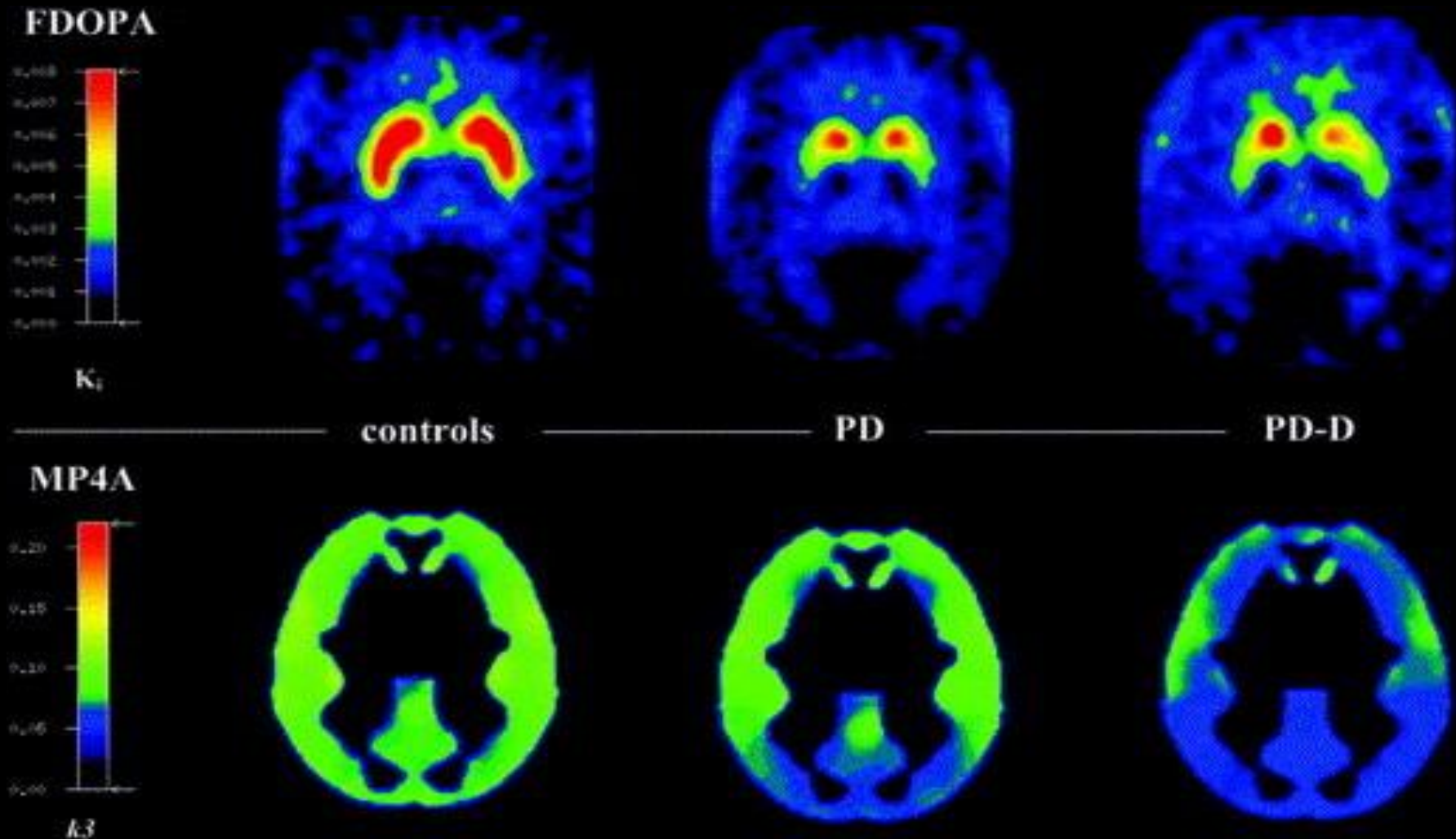
**Чувствительность к леводопе  
включение/выключение > 30%)**

**Возраст  $\leq$  75 лет**

- 4. Длительность заболевания > 5 лет**
- 5. Тяжелые флуктуации, дискинезии, не корригируемые адекватными дозами дофаминергических средств**
- 6. Плохая переносимость леводопы (дискинезии), делающая невозможным повышение дозы до эффективного уровня**
- 7. Наличие тремора, не устранимого адекватной дозой противопаркинсонических средств**
- 8. Отсутствие грубых нарушений ходьбы в периоде «включения»**
- 9. Отсутствие выраженных когнитивных или аффективных расстройств, серьезных соматических заболеваний**

**Не облегчает симптомы, сохраняющиеся в периоде «включения», не устраняет необходимости в фармакотерапии!**

# Снижение активности холинергических систем при болезни Паркинсона с деменцией (Hilker et al, 2005)

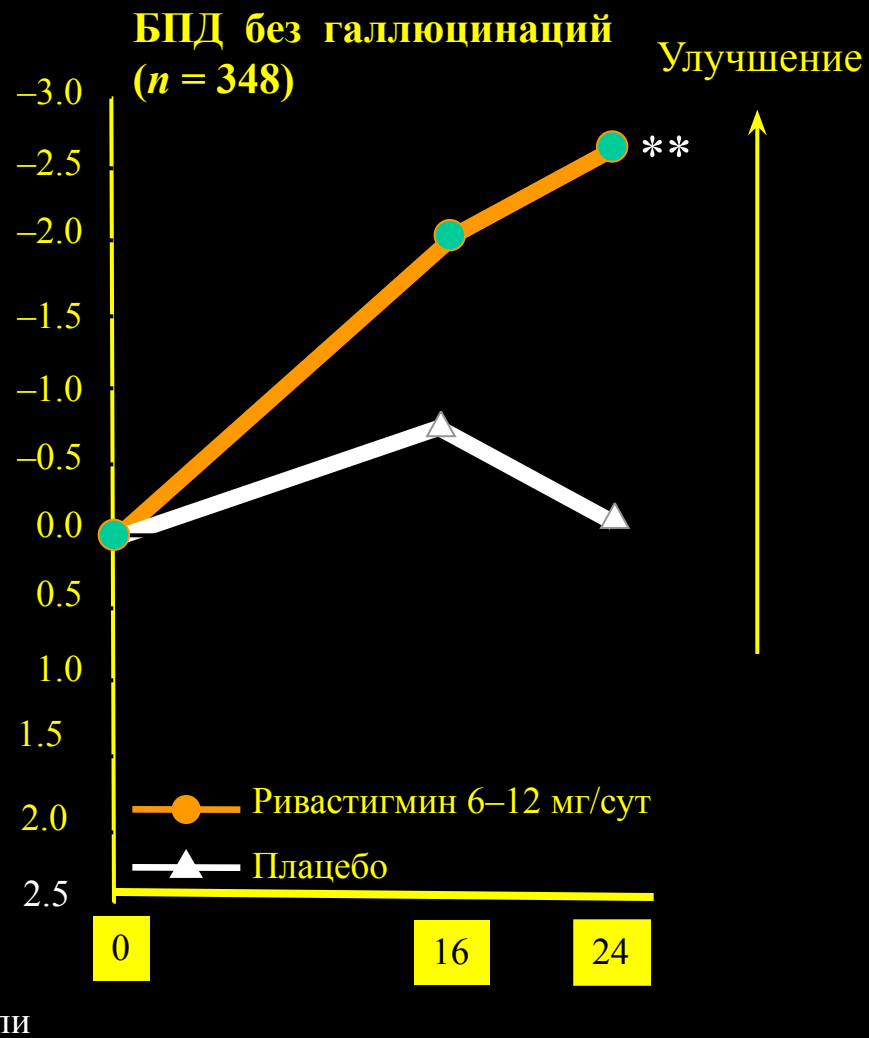
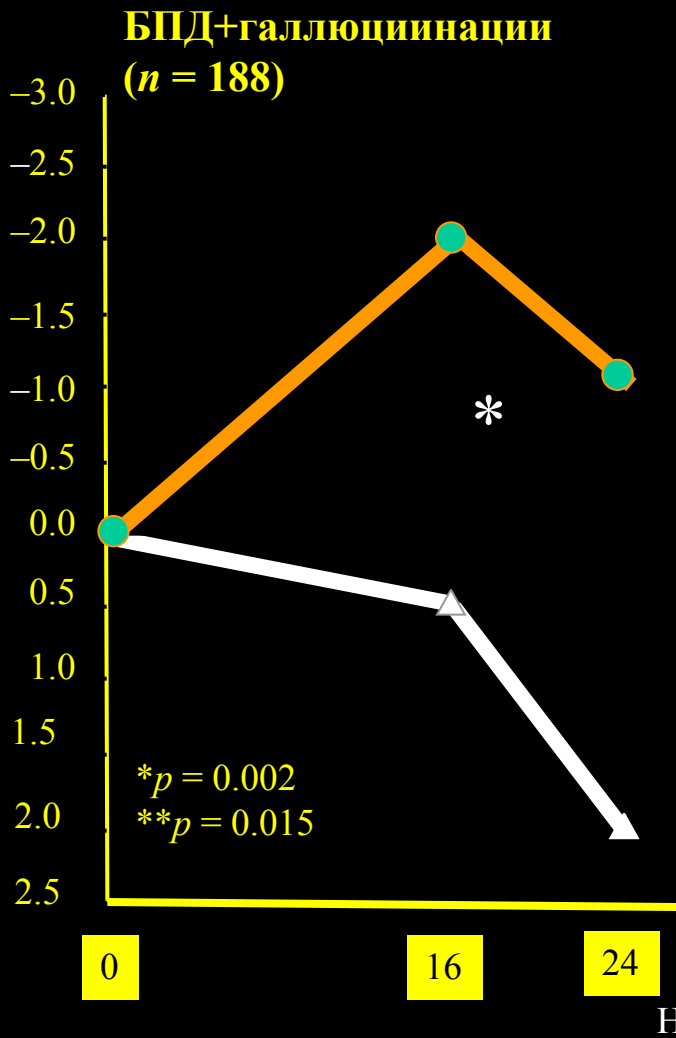


# Характеристика противопаркинсонических средств

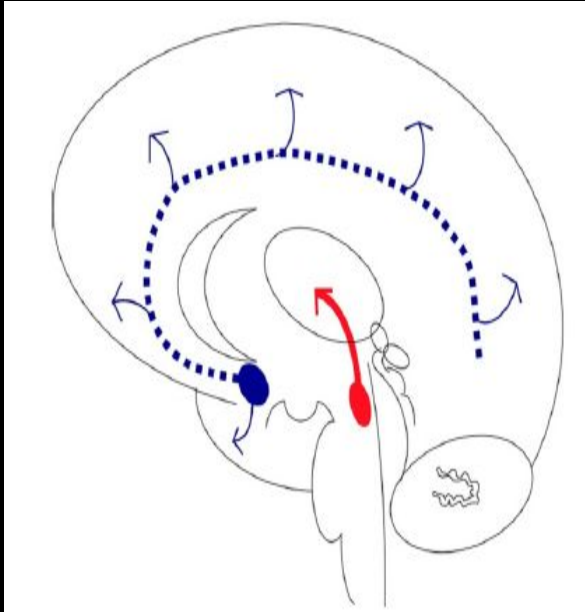
Препараты	Противопаркинсонический эффект	Влияние на когнитивные функции	Психотропный эффект
Леводопа	++++	+/0/-	+
Ингибитор КОМТ	++	0/?	++/++++
Агонист дофаминовых рецепторов	+++	+/-	+++
Амантадин	+	0/-	++
Селегилин	+	0	++
Холинолитик	+	—	+++

# Динамика когнитивных нарушений у больных БП с деменцией в зависимости от наличия зрительных галлюцинаций

Среднее изменение по сравнению с исходным



# Холинергический дефицит при заболеваниях, протекающих с синдромом паркинсонизма



	БЯМ/Кора	ППЯ/ таламус	Стриатум
БП	↓	↓	≈
ДТЛ/БПД	↓↓	↓	↓
МСА	↓	↓↓	↓
ПНП	↓	↓↓	↓

**Дизрегуляторный когнитивный синдром**

**Деменция**

**Зрительный галлюциноз**

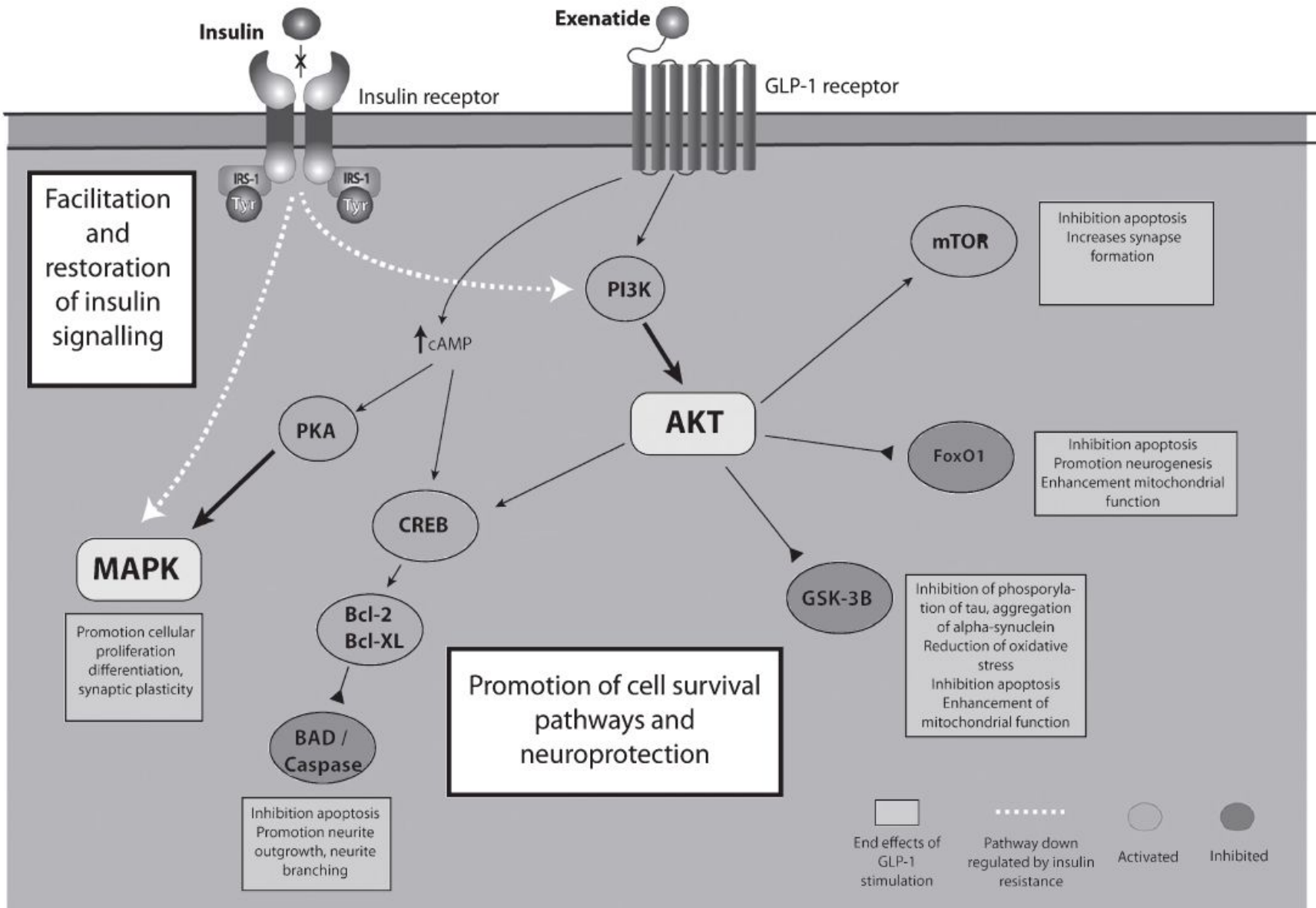
**Депрессия и апатия**

**Постуральная неустойчивость и падения**

**Обоняние**

Gilman et al, 2010

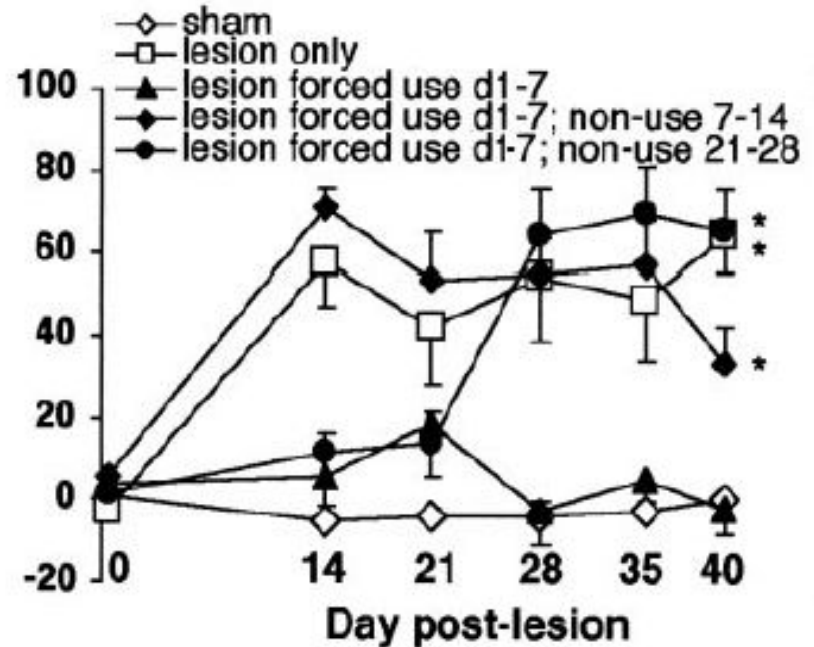
Bohnen, Albin, 2010



# Влияние двигательной активности на клинические проявления (на модели экспериментального одностороннего повреждения черной субстанции)



A. Limb-use asymmetry





# Ежедневная программа

- Минимальная длительность – 1 час в день
- Ходьба в среднем («комфортном») темпе (в том числе на «бегущей дорожке»)
- Упражнения на растяжение, позволяющие поддерживать объем движений в суставах и гибкость
- Изометрические упражнения, укрепляющие мышцы верхних и нижних конечностей
- Дыхательные упражнения
- Элементы, заимствованные из йоги и тай-чи
- Плавание

# Методы физической реабилитации при БП

Общие (неспецифические) методики

- Ходьба, плавание и другие
- Аэробные упражнения/фитнесс

Методики, основанные на произвольной регуляции движений

- Коррекция ходьбы с опорой на зрительные и слуховые ориентиры
- Речевая терапия

Методики, основанные на контроле амплитуды движений и усилении сенсорной афферентации

Методики, направленные на снижение риска падений и преодоление застываний

Поддержание полного объема движений в суставах

Функциональная терапия