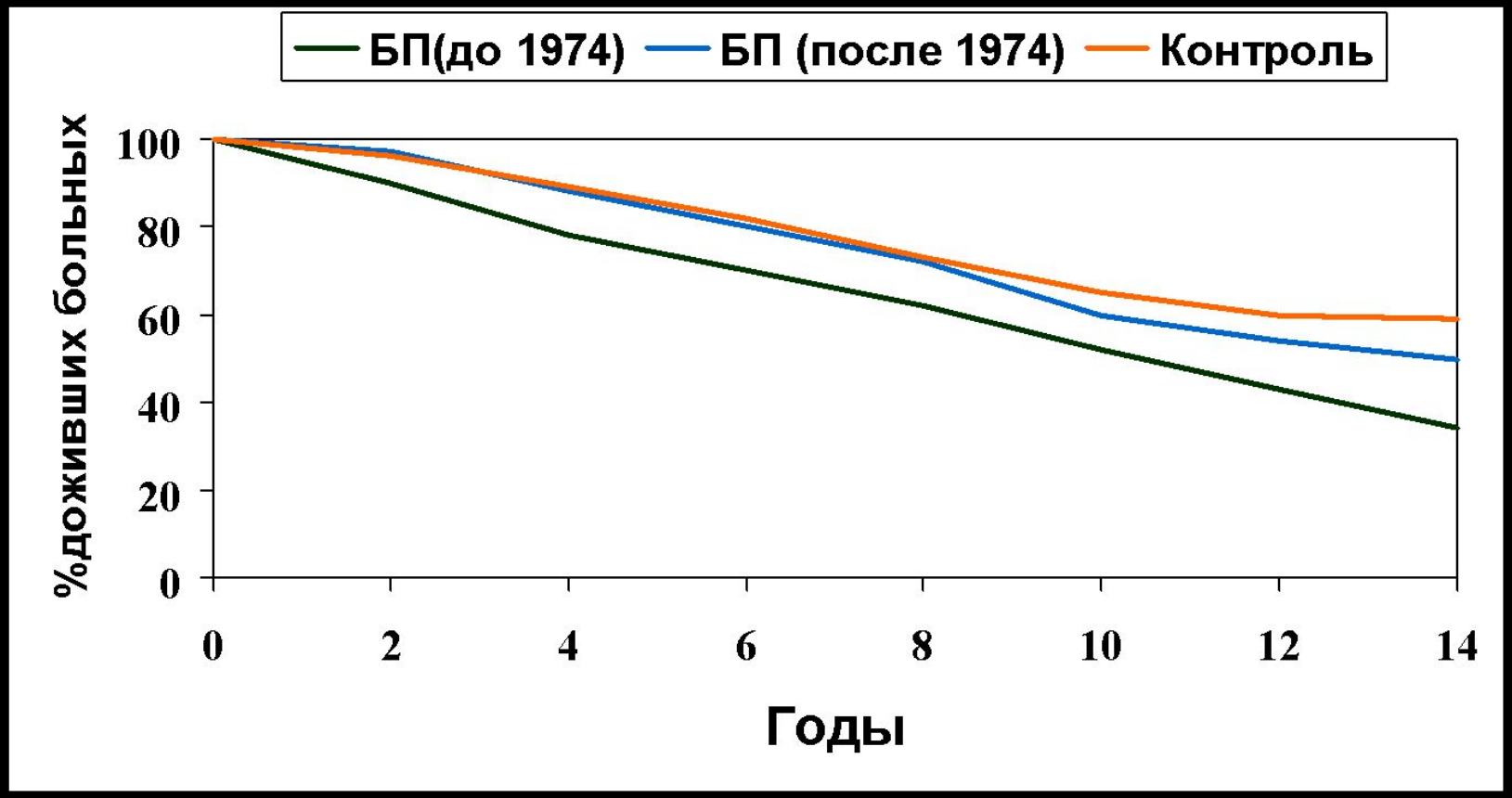
Лечение болезни Паркинсона искусство и технология

О.С.Левин

Кафедра неврологии РМАНПО

Центр экстрапирамидных заболеваний

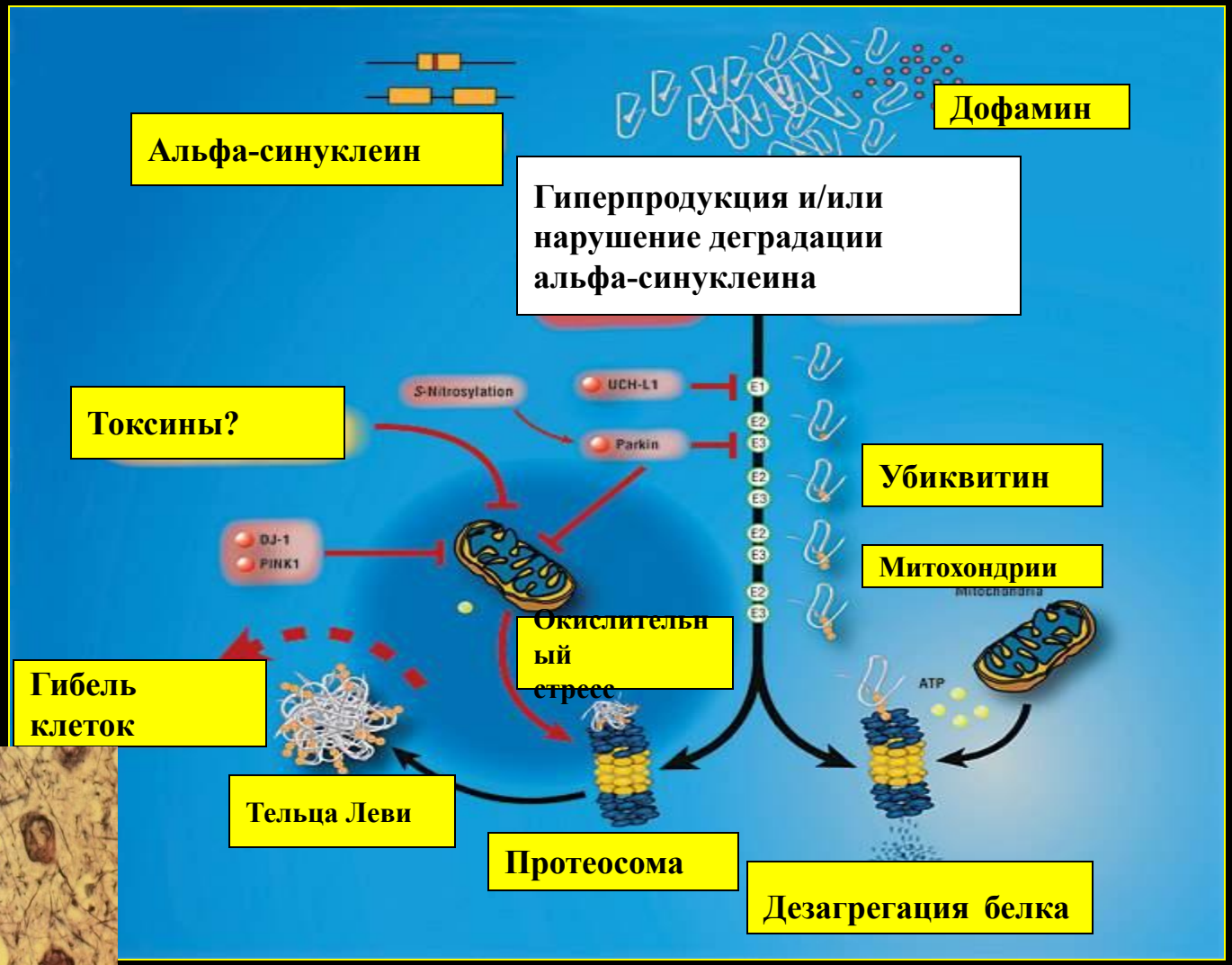
Выживаемость больных с болезнью Паркинсона

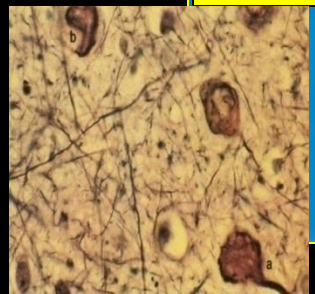


5 стадий болезни Паркинсона (по Хен - Яру)

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)

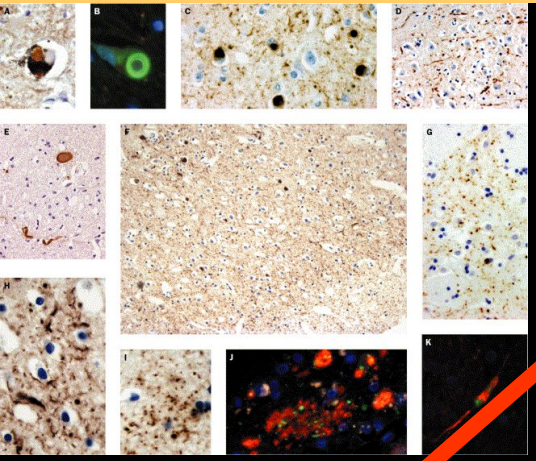
Патогенез болезни Паркинсона





Патоморфологические стадии развития болезни Паркинсона

(по Braak et al., 2003)



<u>VI стадия</u>: премоторная кора, первичные зоны коры

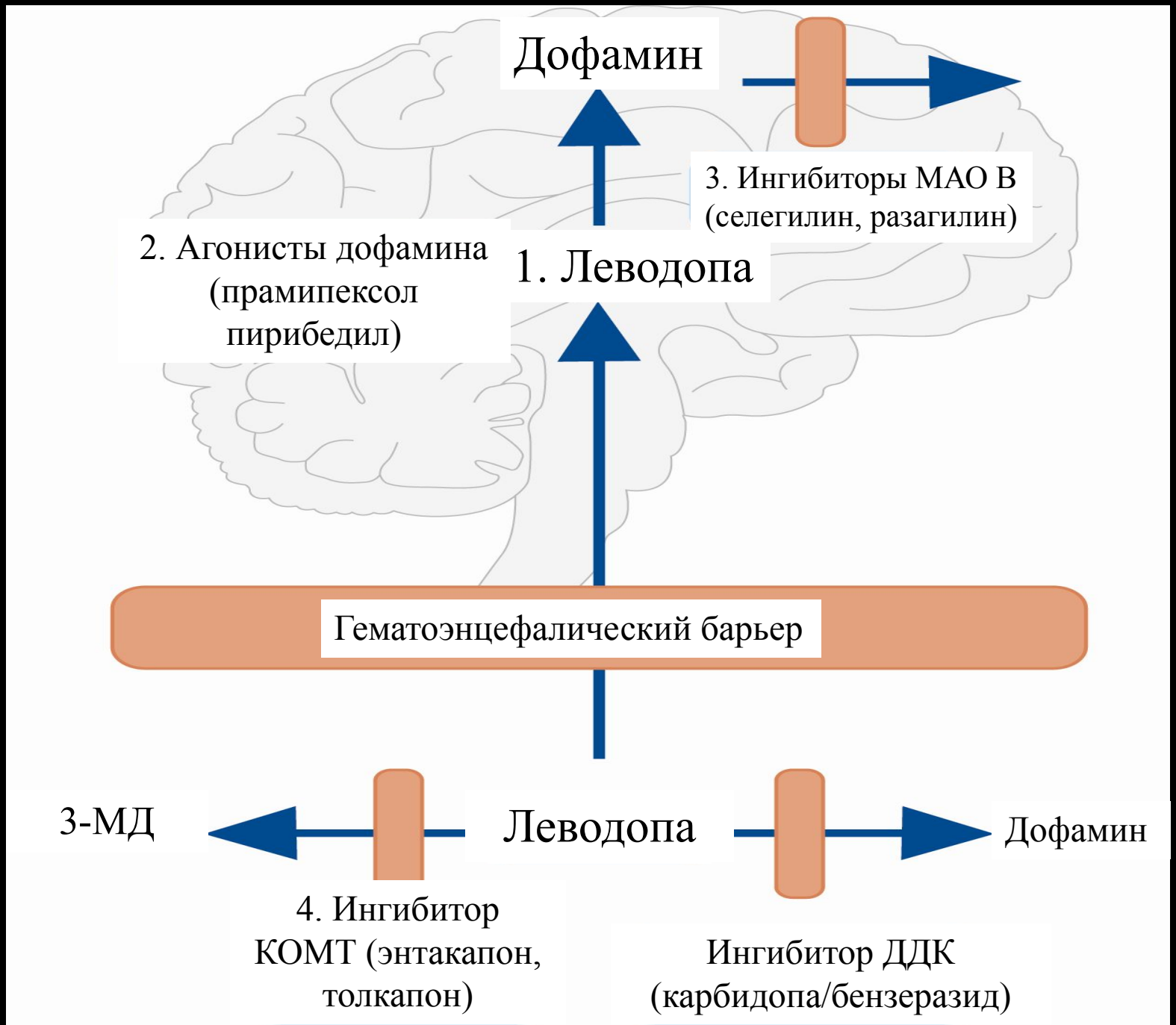
<u>V стадия</u>: ассоциативные зоны коры

<u>IV стадия</u> кора медиальных отделов височной доли

<u>III стадия</u> (черная субстанция, центральное ядро миндалины, ядро Мейнерта)

<u>II стадия</u> (ядра шва, голубое пятно, гигантоклеточное ретикулярное ядро)

<u>I стадия</u> (обонятельная луковица, дорсальное ядро блуждающего нерва)


Дофамин
3. Ингибиторы МАО В (селегилин, разагилин)
2. Агонисты дофамина (прамипексол пирибедил)
1. Леводопа
Гематоэнцефалический барьер
3-МД
Леводопа
Дофамин
4. Ингибитор КОМТ (энтакапон, толкапон)
Ингибитор ДДК (карбидопа/бензеразид)

	За	Против
Леводопа	Наилучший функциональный результат Повышение выживаемости Нейропротекторный эффект?	Флуктуации и дискинезии
Агонисты дофамина	По эффективности приближаются к леводопе Возможность длительной компенсации при низком рис-ке дискинезий и флуктуаций Нейропротекторный эффект?	Относительно частые побочные эффекты
Ингибиторы МАО типа В	Нейропротективный эффект Снижение риска застываний	Стоимость Умеренная эффективность
Амантадин	Снижение риска деменции?? Повышение выживаемости?? Нейропротективый эффект??	Малая эффективность Возможность развития толерантности
Холинолитик	Ослабление тремора	Негативное долгосрочное влияние на когнитивные функции

Нейропротективный потенциал симптоматических методов

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

Алгоритм начала лечения БП

Возраст

до 70 лет → **Умеренный** → **Двигательный дефект**

Двигательный дефект → **Умеренный** → АДР и/или ингибитор МАО В ± амантадин ± холинолитик

Двигательный дефект → **Выраженный** → Леводопа в минимальной эффективной дозе ± АДР ± ингибитор МАО В ± амантадин ± холинолитик

Когнитивный дефект

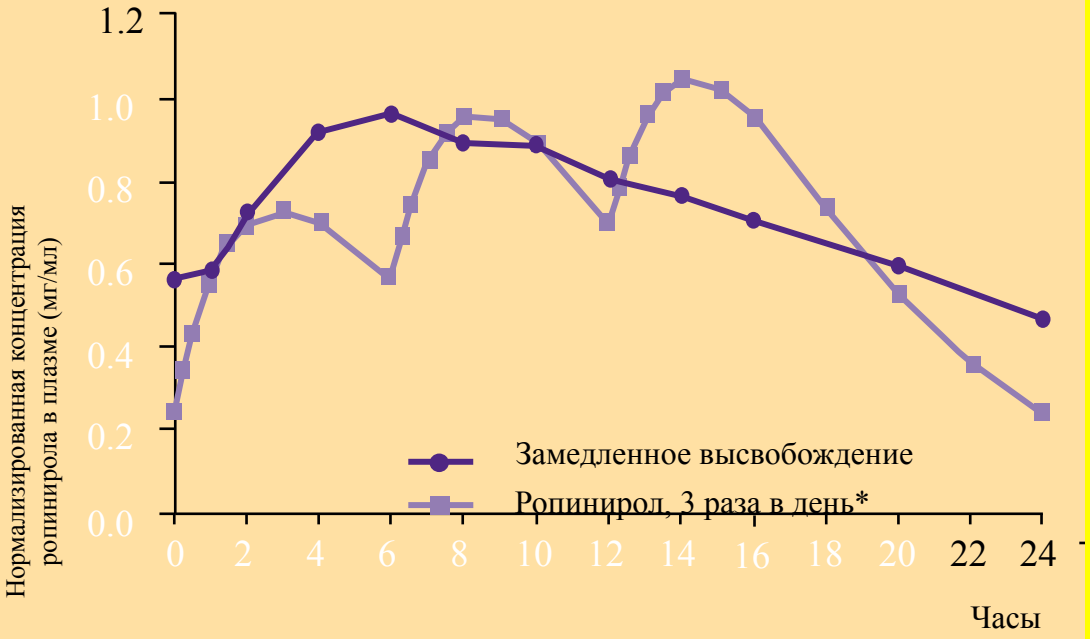
Деменция → Леводопа в минимальной эффективной дозе + антидементные препараты

70 лет и старше → **Умеренный** → Леводопа в оптимальной дозе ± ингибитор МАО В ± АДР ± амантадин

Агонисты дофаминовых рецепторов

Препарат	Суточная доза, мг	Биодоступность (%)	T1/2	D1	D2	5-HT	α1	α2
Неэрголиновые								
Прамипексол (мирапекс)	1,5-4,5	>90	8-12	0	+++	0/+	0/+	+
Пирибедил (проноран)								
Ропинирол (реквип	150-300	10	20	0	+++	0	0/+	--
синдранол)	4-24	60	24	0	+++	0	0	0
Эрголиновые								
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

Tompson DJ, Vearer D. *Clin Ther* 2007;29:2654-66.

Практические аспекты применения Синдранола

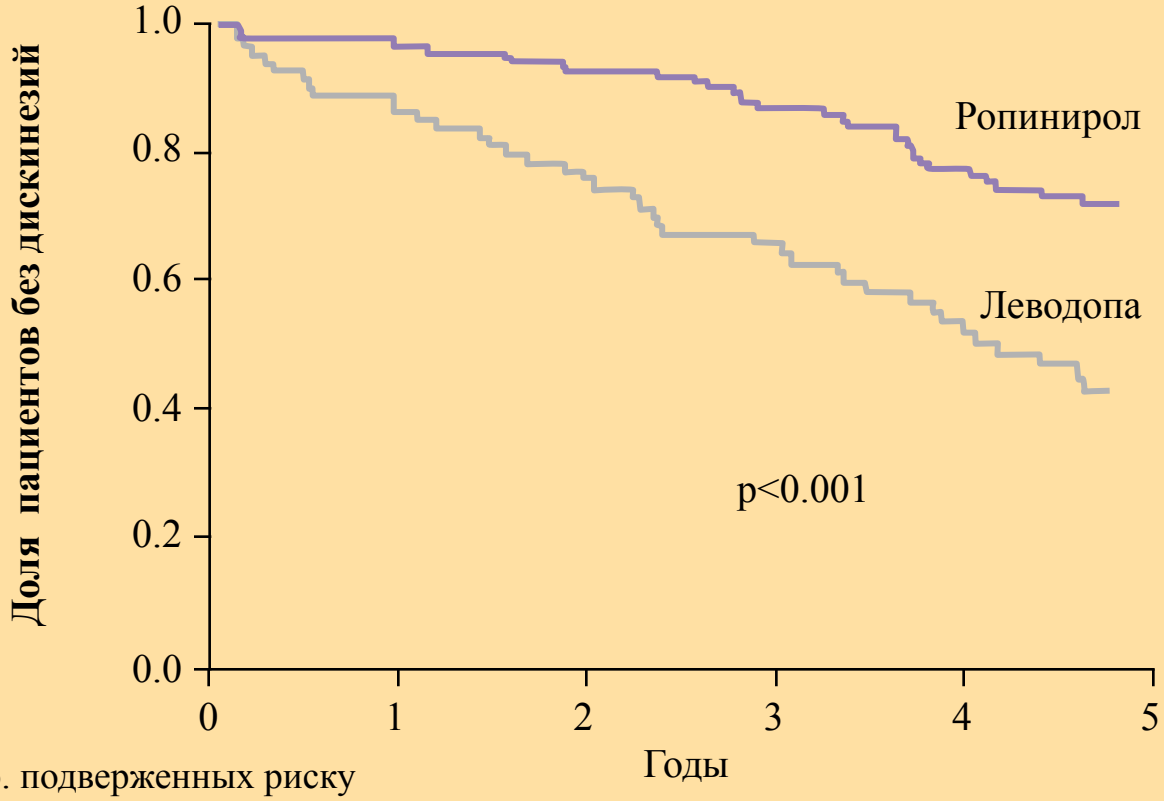
- **Таблетки 2, 4, 8 мг**
- **Начальная доза 2 мг 1 раз в день**
- **Титрование дозы : увеличение на 2 мг каждую неделю до 8-12 мг/сут**
- **Максимальная доза 24 мг/сут**
- **Переключение с другого агониста – день в день в соответствие с эквивалентной дозой**

Леводопный эквивалент

Препарат	
Леводопа	100 мг
Пирибедил	100 мг
Бромокриптин	10 мг
Ропинирол	4 мг
Прамипексол	1 мг

C.Clarcke et al, 2010

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

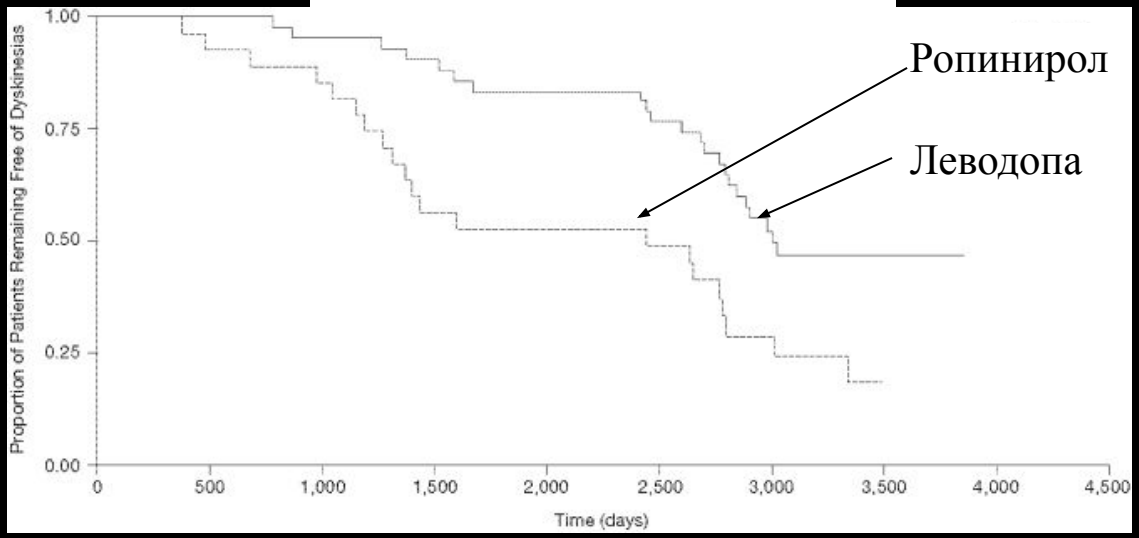


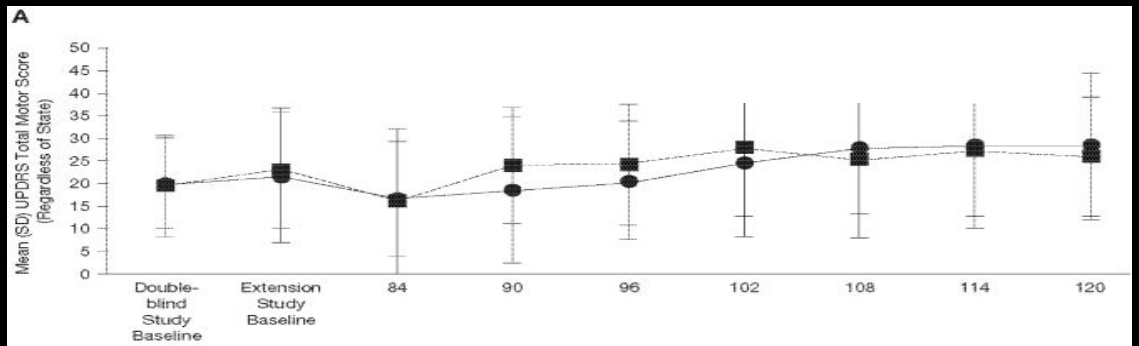
No. подверженных риску						
Ропинирол	179	143	125	111	101	85
Леводопа	89	73	67	62	56	45

Rascol O *et al.* 2000;

Данные 10-летнего исследования комбинированной терапии ропиниролом и леводопой

Частота дискинезий

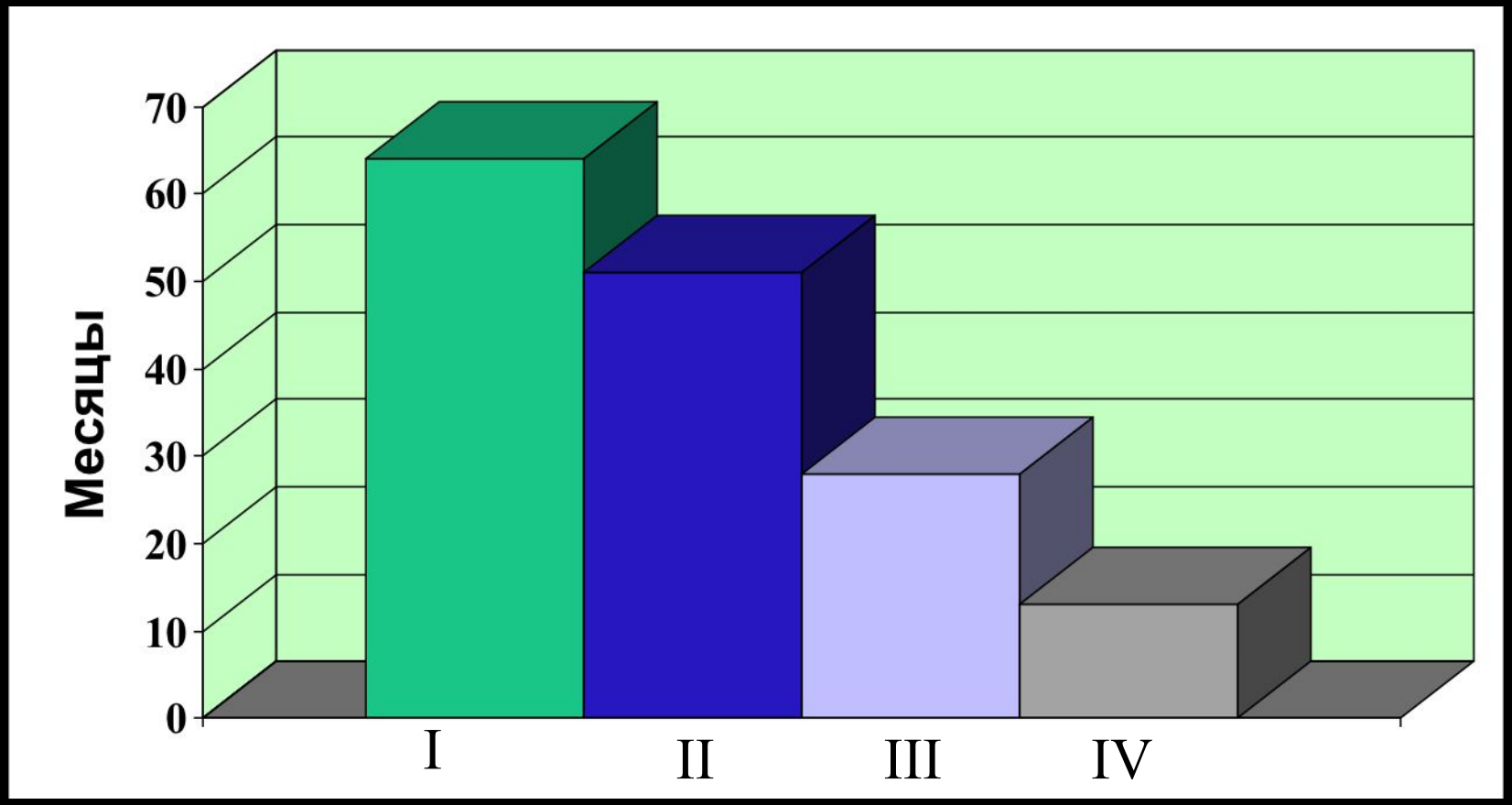




UPDRS

Hauser et al 2007

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



Стадии

О.С. Левин, 2003

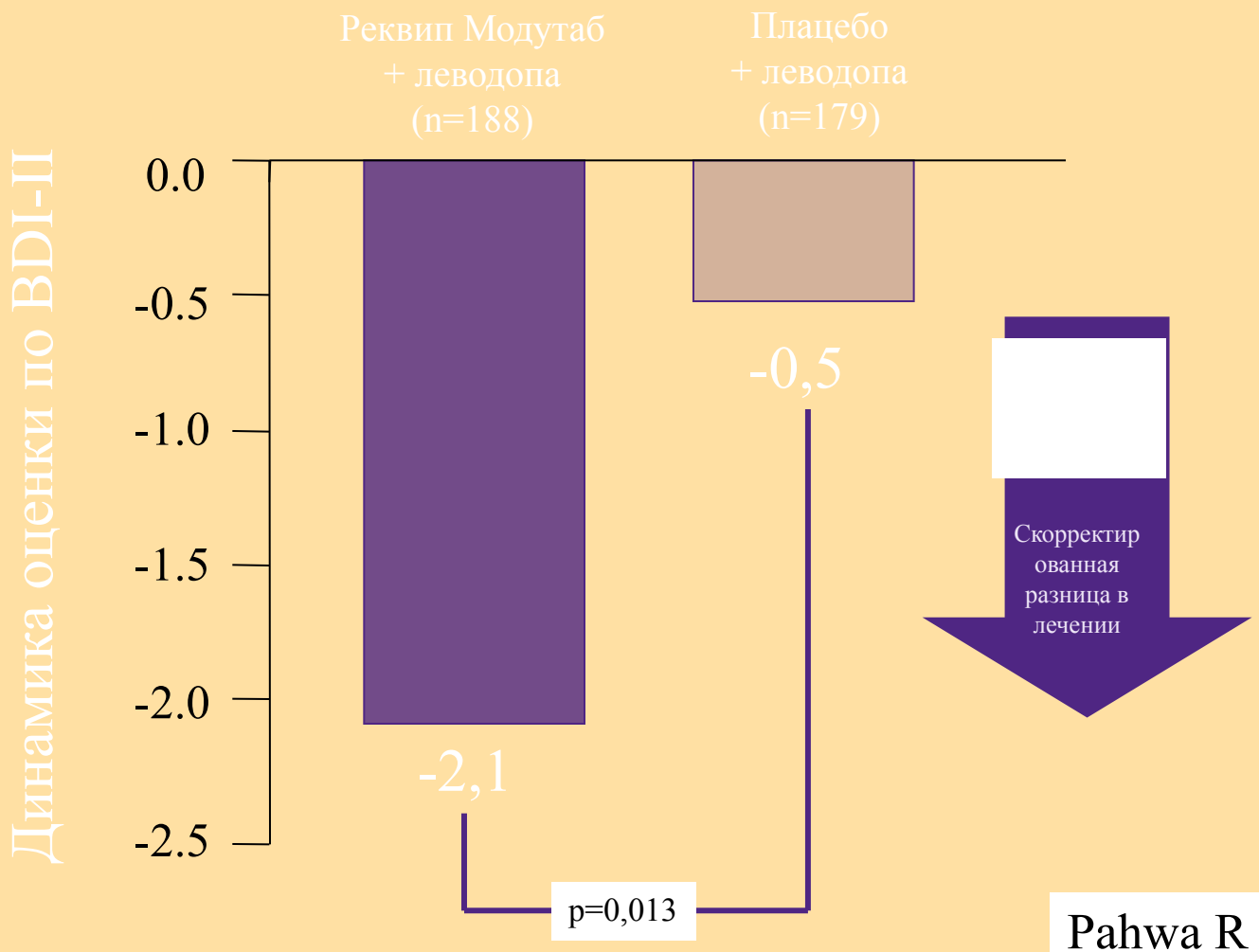
Эволюция клинической картины болезни Паркинсона

Дофаминергические симптомы:
Гипокинезия
Ригидность
Тремор

Недофаминергические симптомы:
Аксиальные двигательные нарушения
Вегетативная недостаточность
Психические расстройства

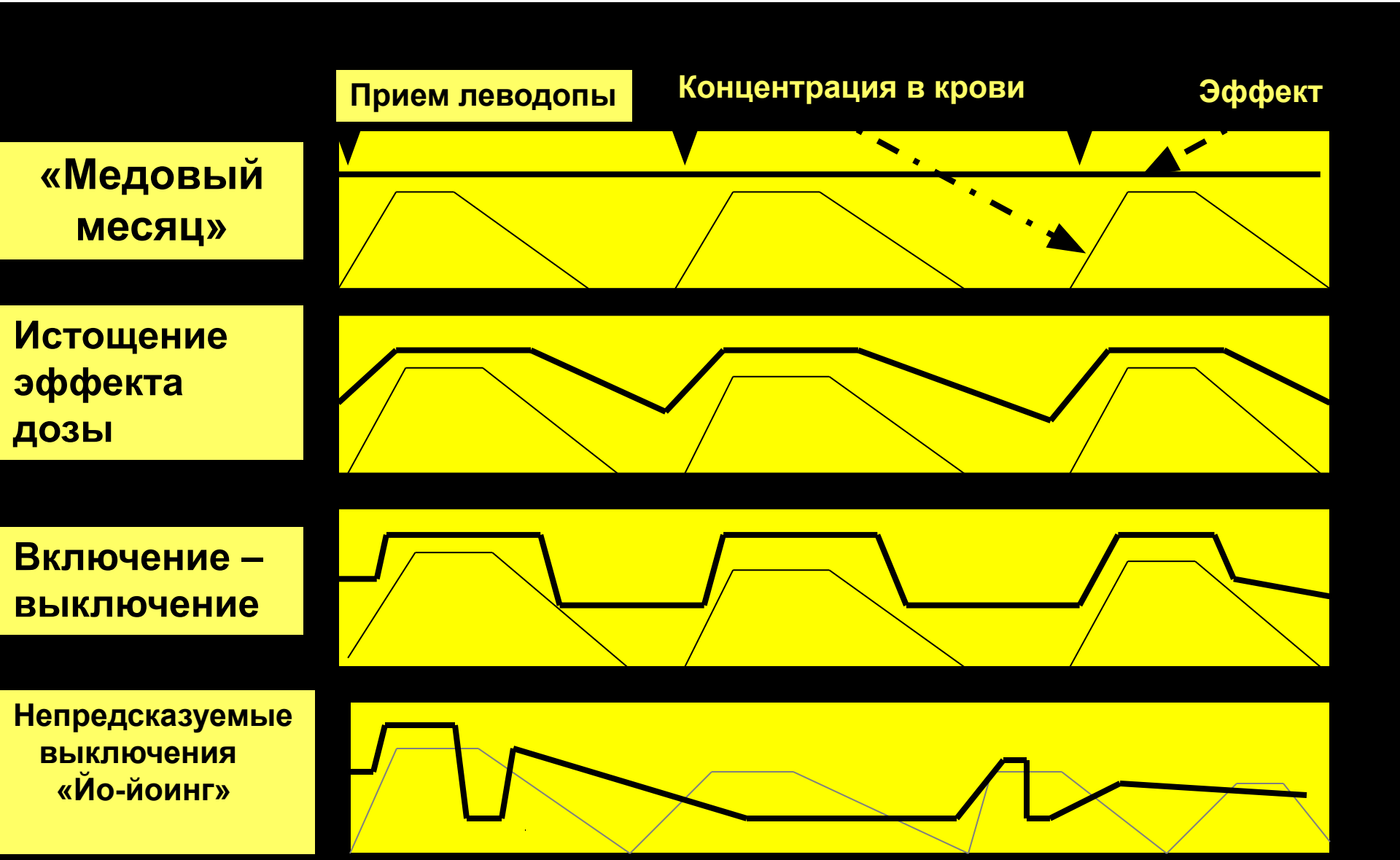
Ранняя стадия **Развернутая стадия** **Поздняя стадия**

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

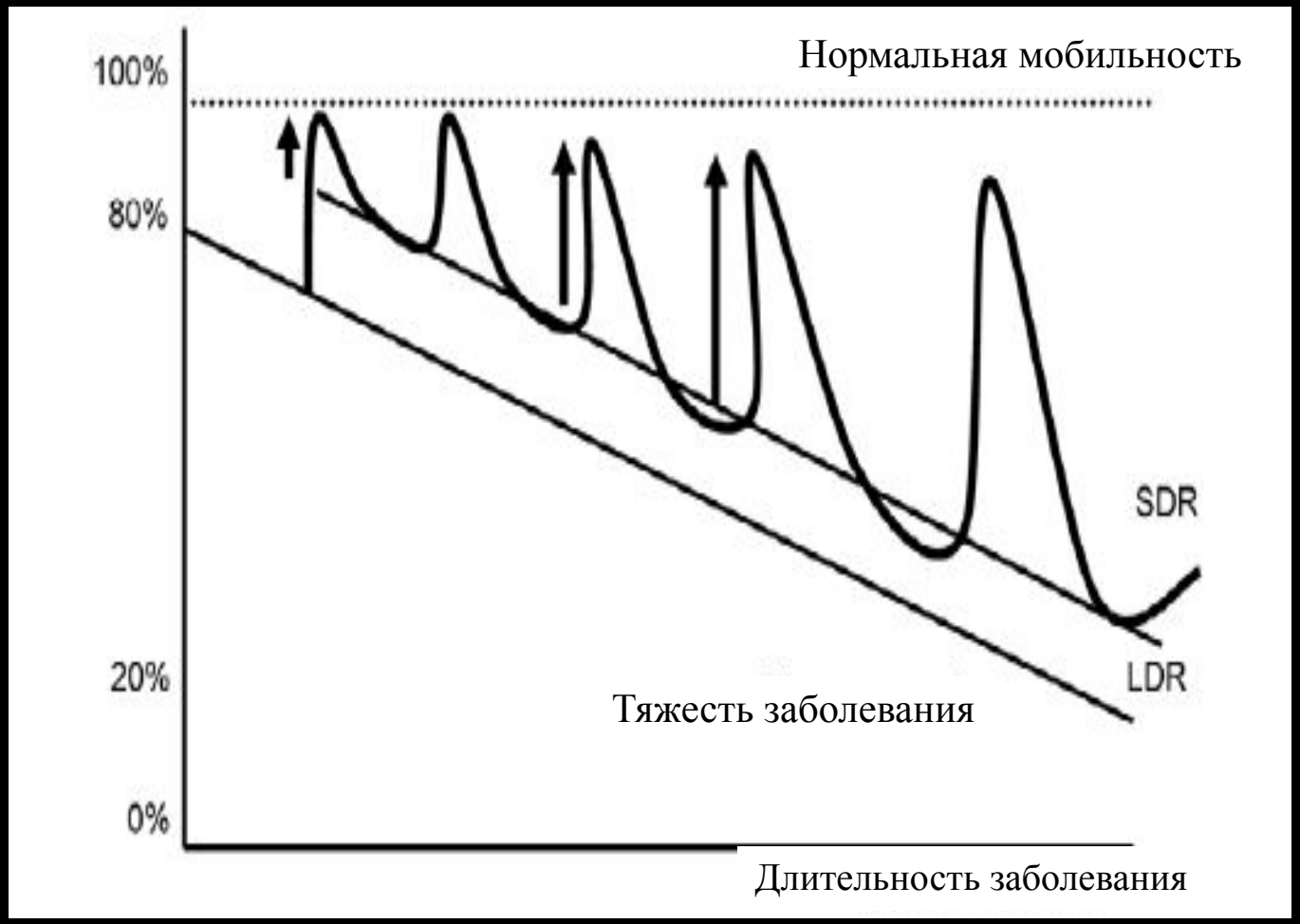


Pahwa R *et al.* 2007

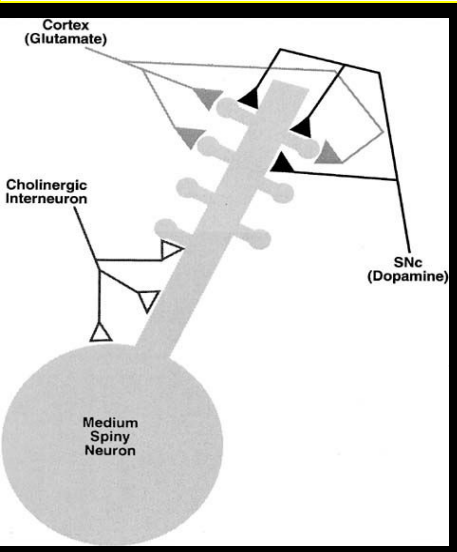
«Медовый месяц» и моторные флуктуации



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	½-2/3	1/3-1/2
Связь с флуктуациями и дискинезиями	Да	Нет*
Препараты, индуцирующие реакцию	Леводопа, апоморфин (агонист Д1 и Д2-рецепторов)	Леводопа, агонисты Д2-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)

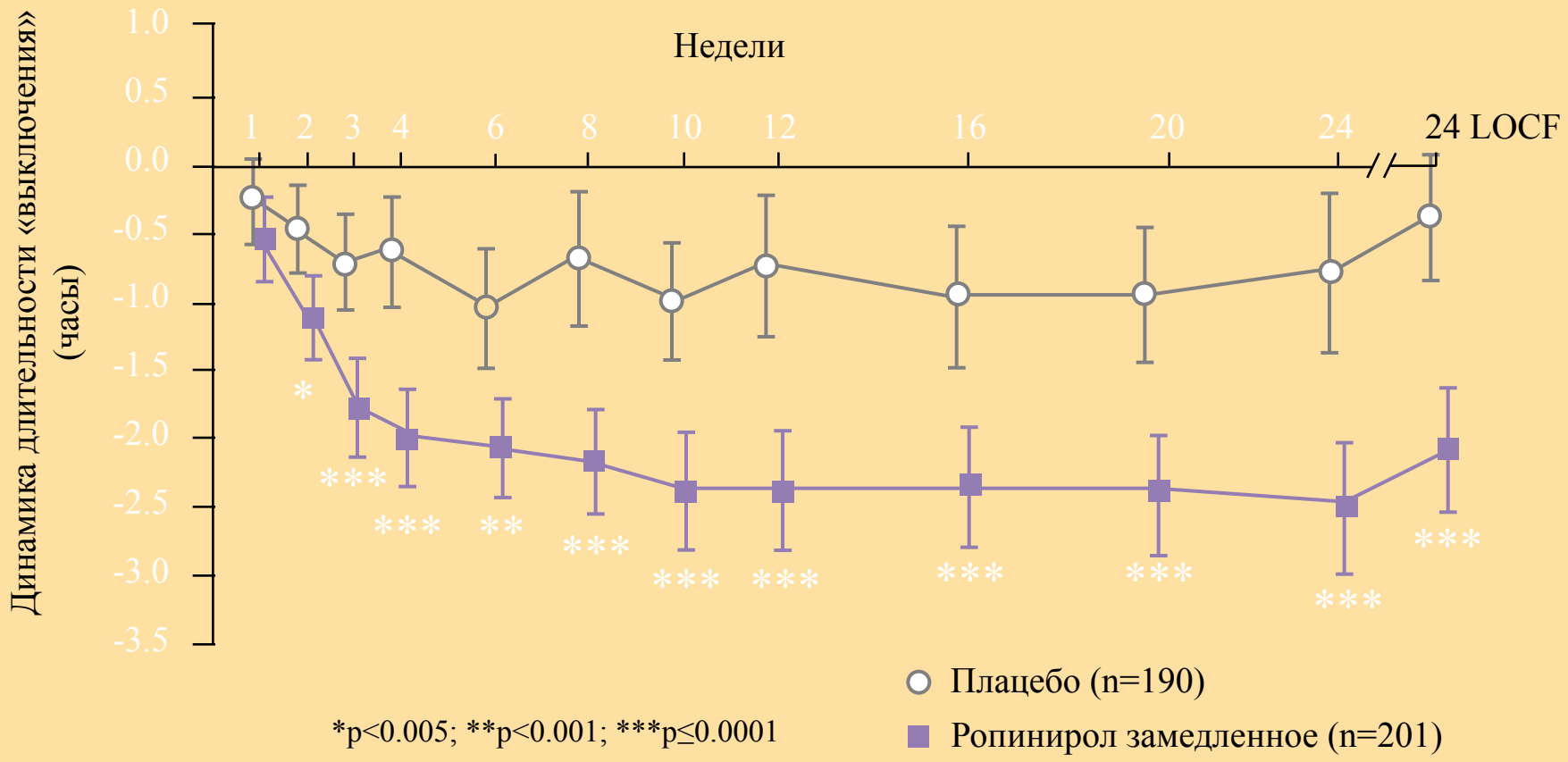
Добавление ингибитора КОМТ (А)

Добавление амантадина (С)

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

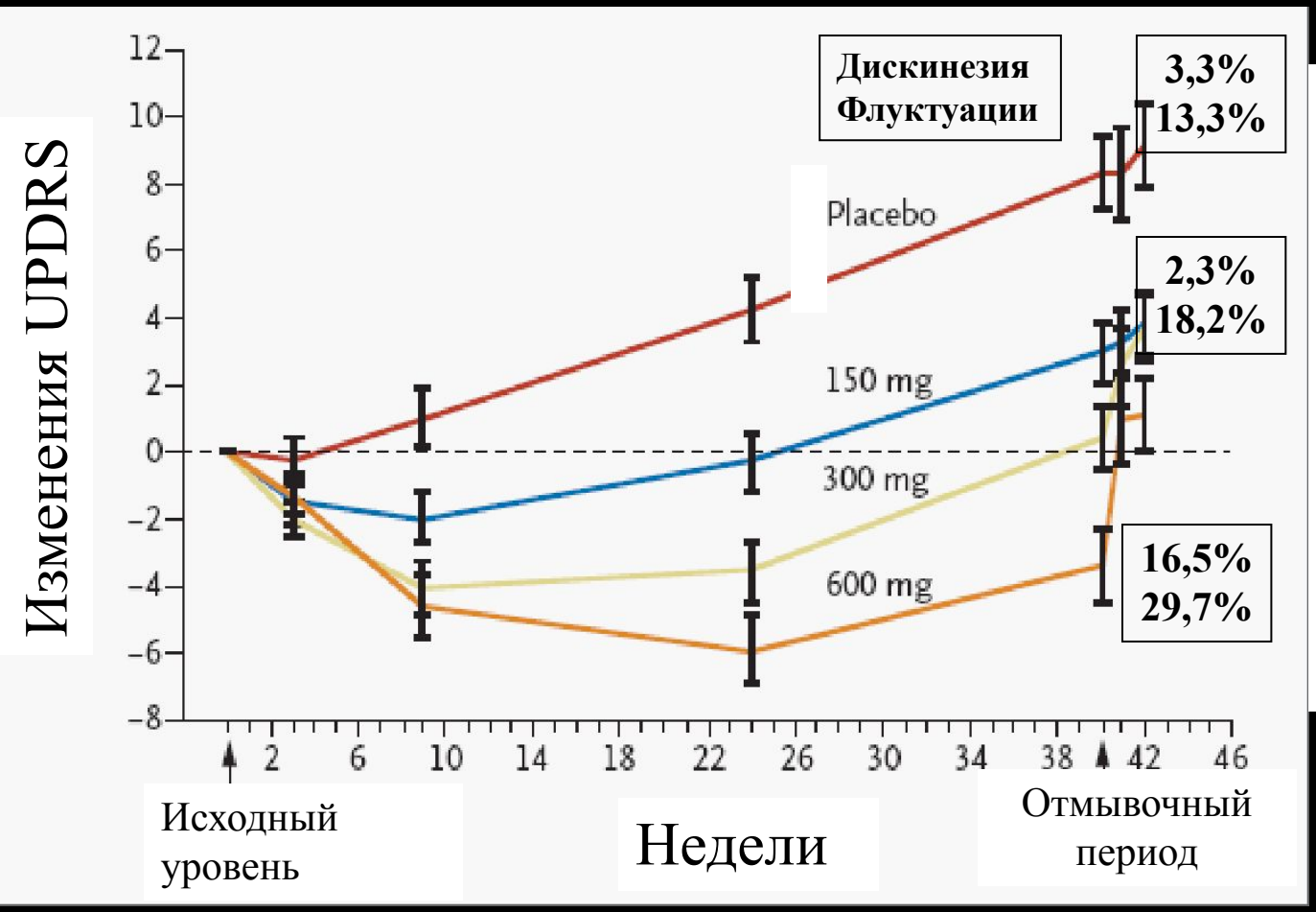
Группа препаратов	Длительность «выключения», ч/сут	Доза леводопы, мг/сут	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS сумма	Выход из исследования
Агонисты дофаминовых рецепторов	**-1,54**	**-116**	**-2,05**	**-4,86**	**-10,0**	**0,56**
Ингибиторы КОМТ	**-0,83**	**-52**	**-0, 91**	**-2,02**	**-1,46**	**1,06**
Ингибиторы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

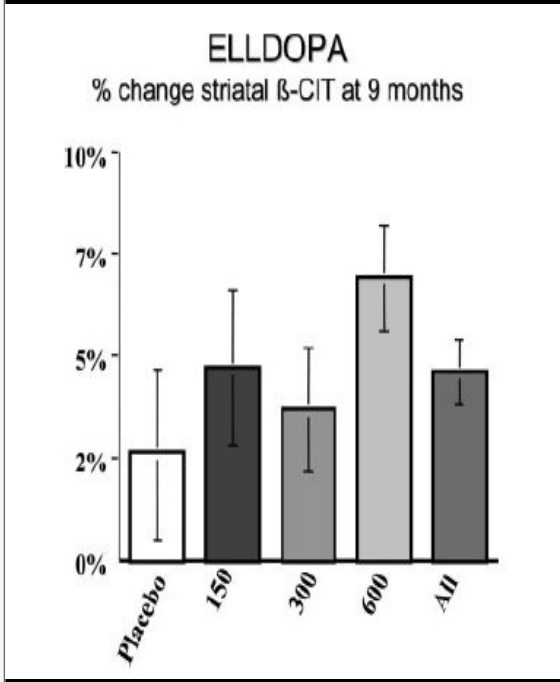
Динамика длительности периода «выключения» на фоне лечения синдранолом



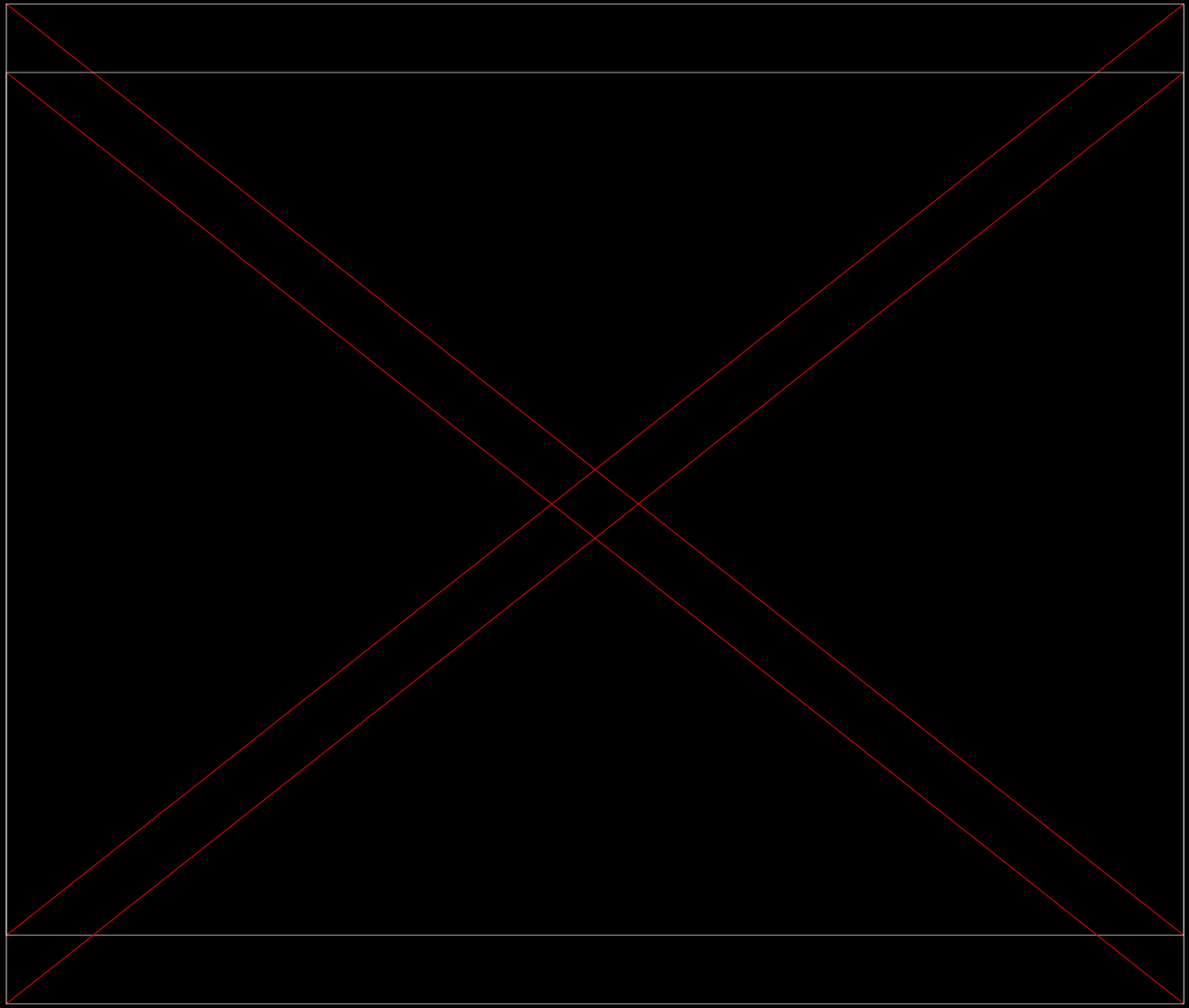
Pahwa R *et al.* 2007

Результаты исследования ELLDOPA (Parkinson study group, 2004)





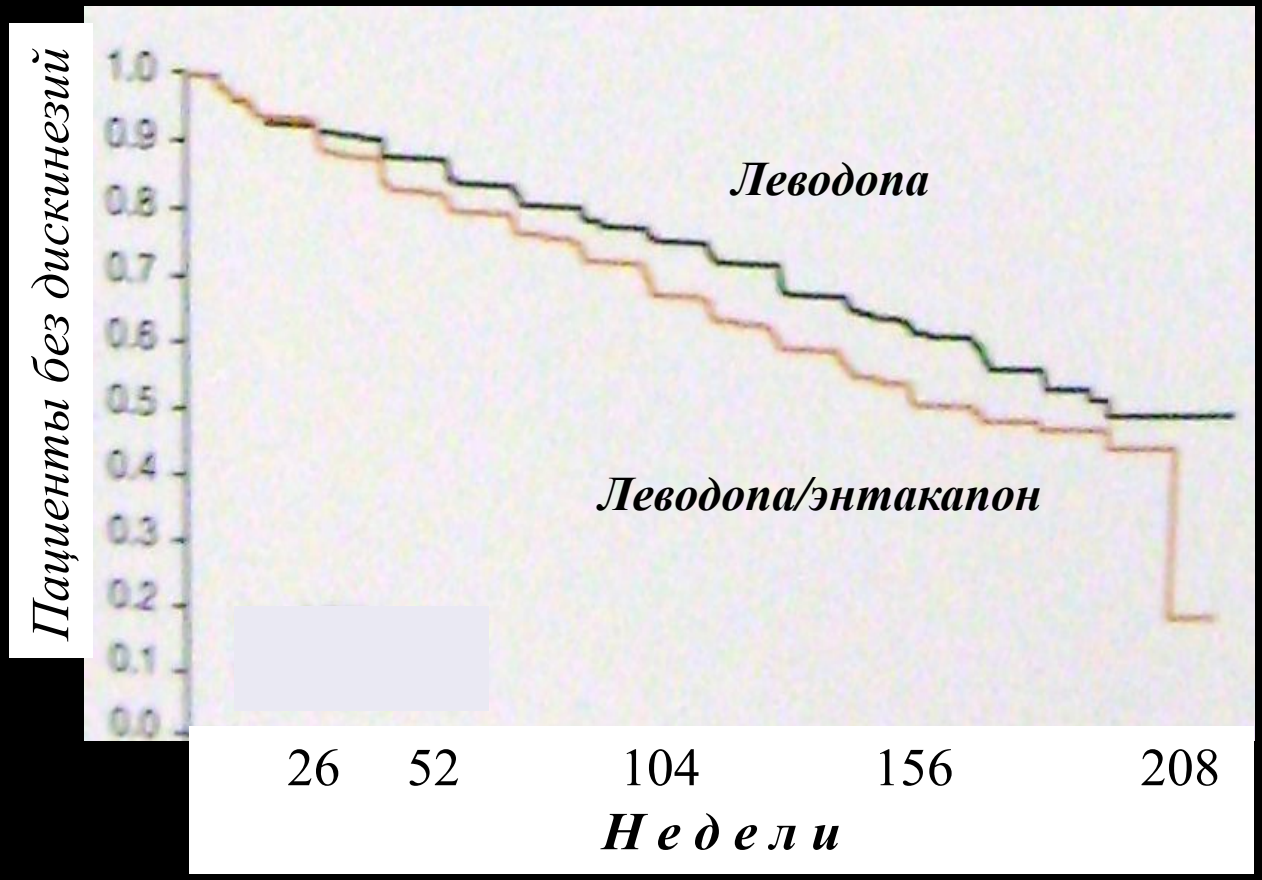
Fahn et al, 2004



Исследование STRIDE-PD

(Hauser et al., 2009)

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



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 МАО типа В
- 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, клоназепама)

Пика дозы

Снижение разовой дозы леводопы (с увеличением числа приемов?)

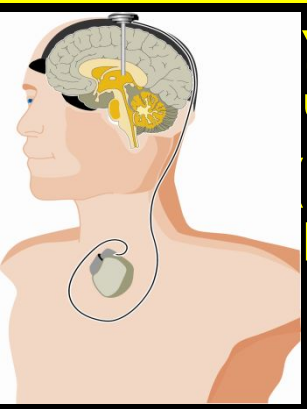
Добавление амантадина

Добавление агониста дофаминовых рецепторов (со снижением дозы леводопы)

Назначение других антидискинетических средств (клозапина, клоназепама)

Гиподофаминергическое Состояние Гипердофаминергическое

Показания к нейрохирургическому вмешательству



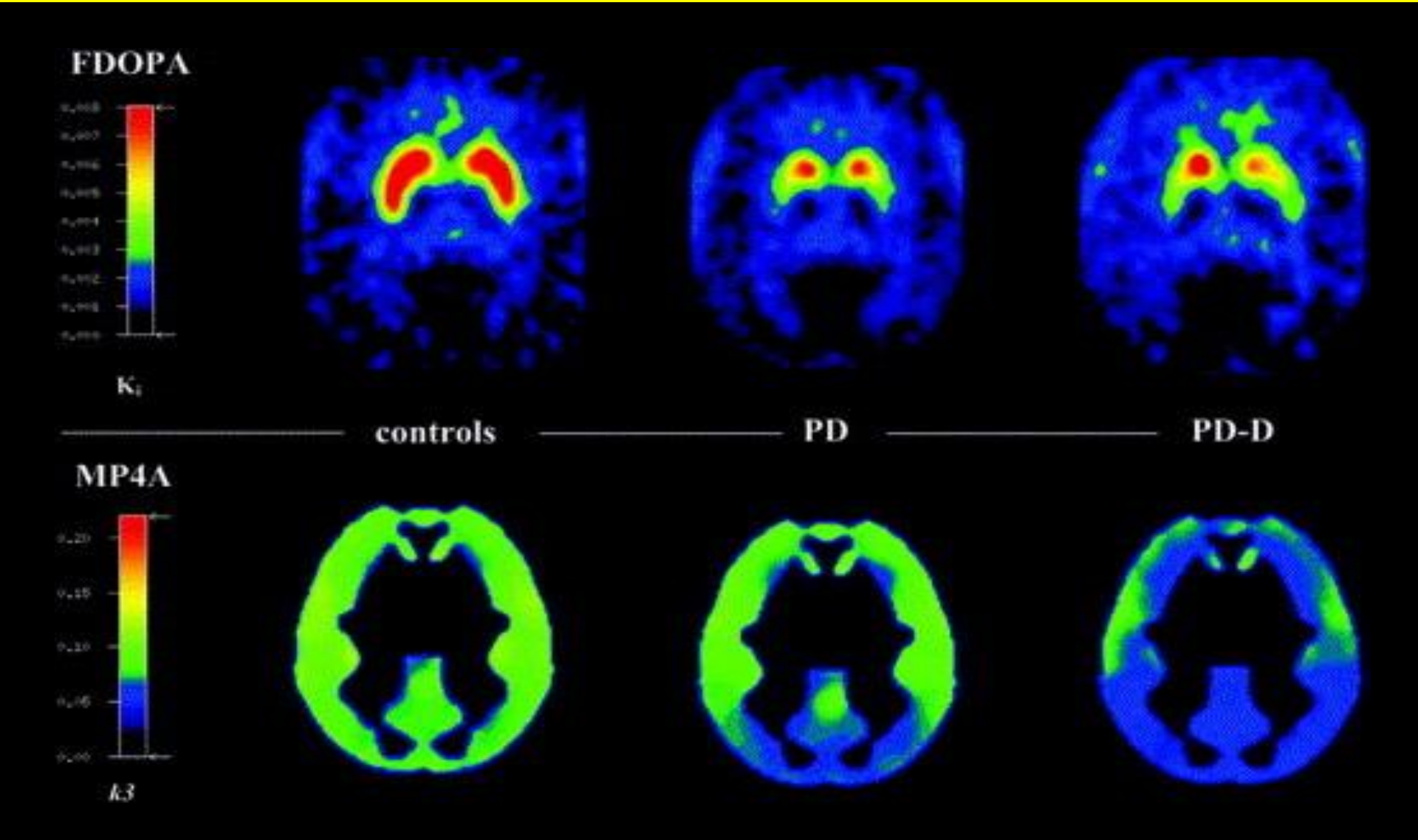
Установленный диагноз БП
Чувствительность к леводопе (включение/выключение> 30%)
Возраст ≤ 75 лет

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 устраняемого 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

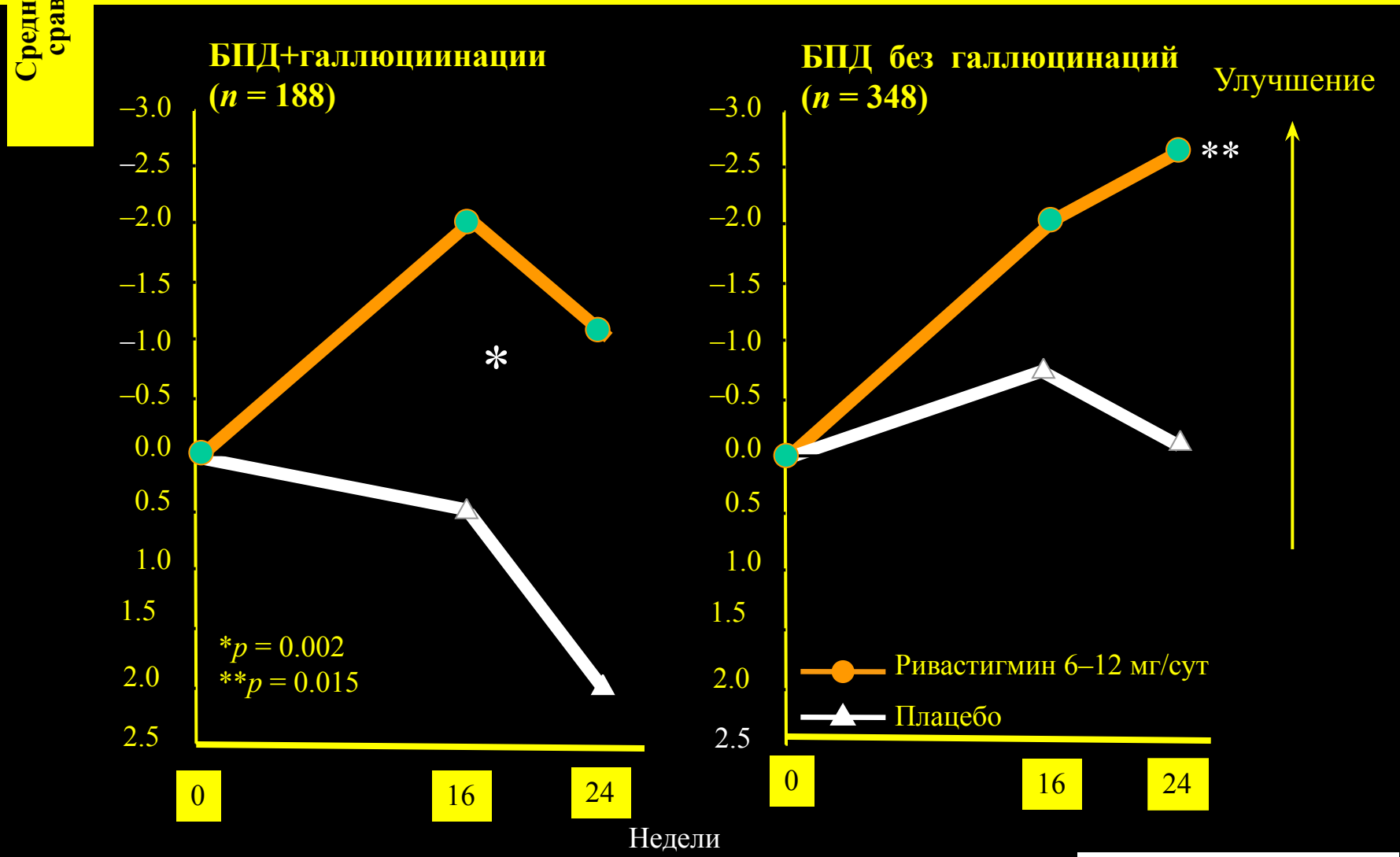
(Hilker et al, 2005)



Характеристика противопаркинсонических средств

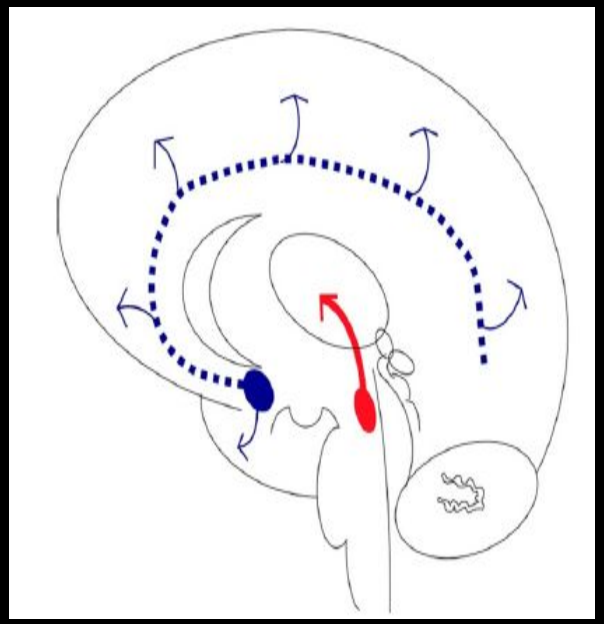
Препараты	Противопаркин-сонический эффект	Влияние на когнитивные функции	Психотогенный эффект
Леводопа	++++	+/0/-	+
Ингибитор КОМТ	++	0/?	++/+++
Агонист дофаминовых рецепторов	+++	+/-	+++
Амантадин	+	0/-	++
Селегилин	+	0	++
Холинолитик	+	–	+++

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



Burn D *et al. 2006*

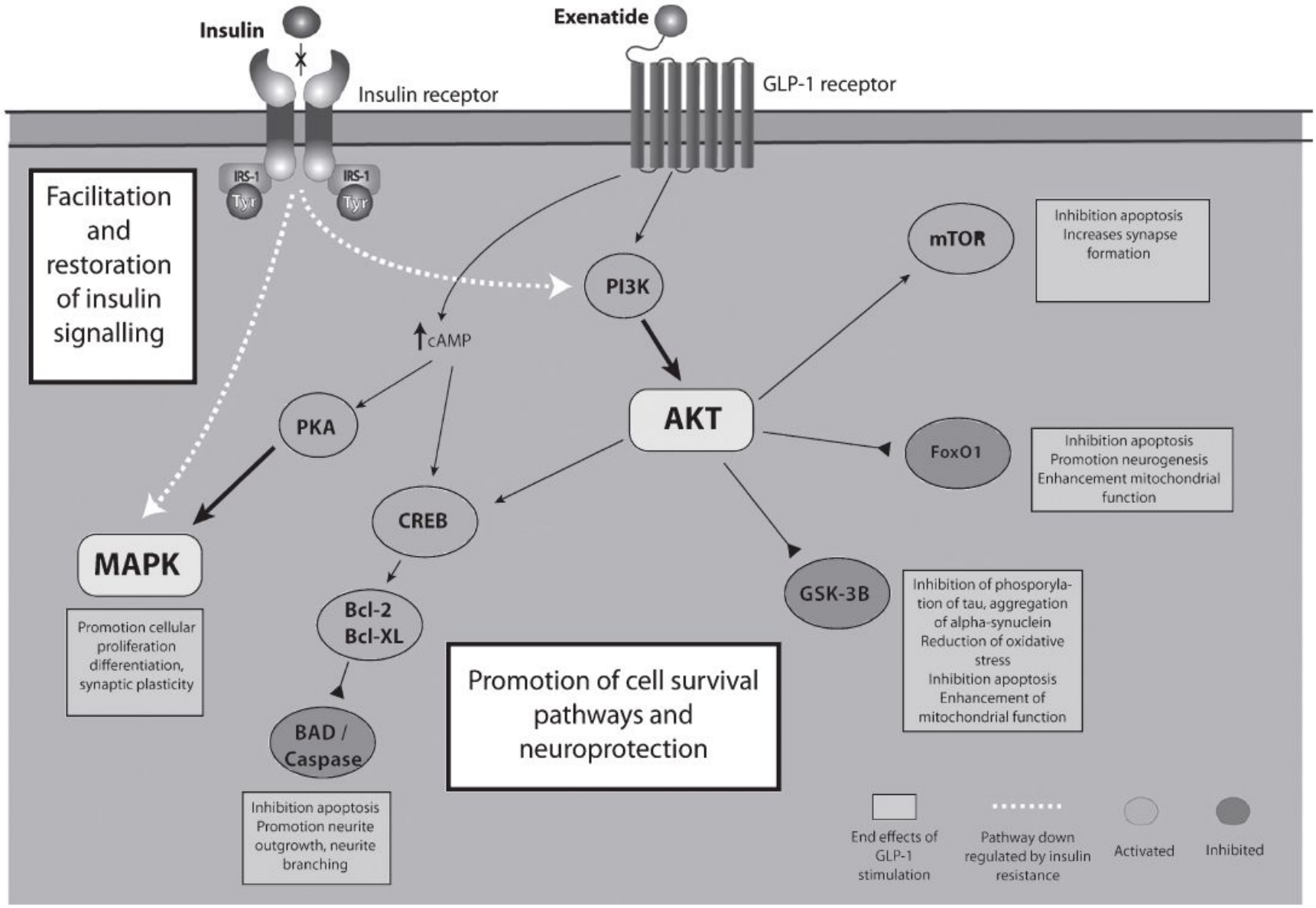
Холинергический дефицит при заболеваниях, протекающих с синдромом паркинсонизма



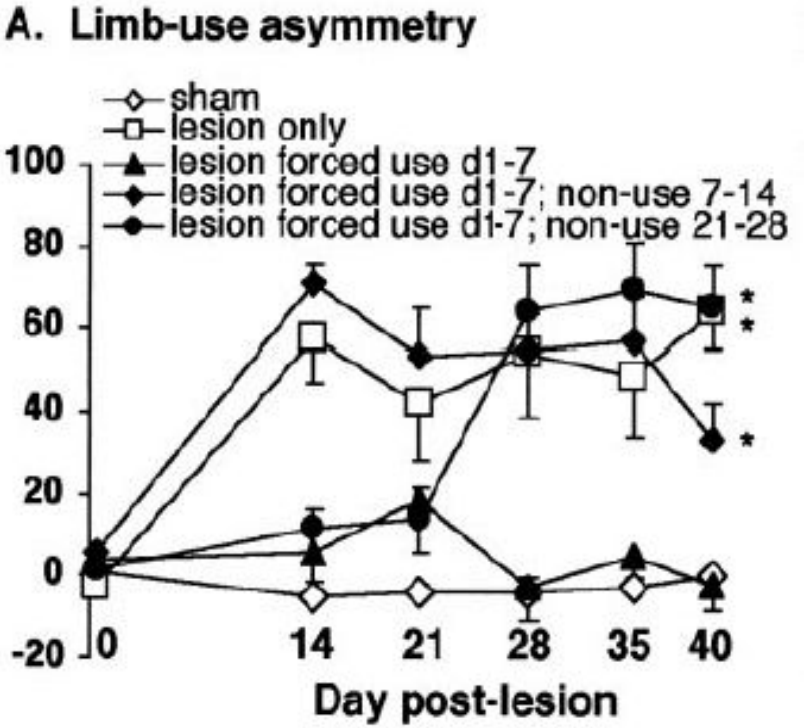
	БЯМ/Кора	ППЯ/ таламус	Стриатум
БП	↓	↓	≈
ДТЛ/БПД	↓↓	↓	↓
МСА	↓	↓↓	↓
ПНП	↓	↓↓	↓

Дизрегуляторный когнитивный синдром
Деменция
Зрительный галлюциноз
Депрессия и апатия
Постуральная неустойчивость и падения
Обоняние

Gilman et al,2010
Bohnen, Albin, 2010


Insulin
Exenatide
Insulin receptor
GLP-1 receptor
IRS-1
Tyr
IRS-1
Tyr
Facilitation and restoration of insulin signalling
PI3K
cAMP
PKA
AKT
mTOR
Inhibition apoptosis
Increases synapse formation
FoxO1
Inhibition apoptosis
Promotion neurogenesis
Enhancement mitochondrial function
CREB
MAPK
Promotion cellular proliferation differentiation, synaptic plasticity
Bcl-2
Bcl-XL
BAD / Caspase
Inhibition apoptosis
Promotion neurite outgrowth, neurite branching
GSK-3B
Inhibition of phosporylation of tau, aggregation of alpha-synuclein
Reduction of oxidative stress
Inhibition apoptosis
Enhancement of mitochondrial function
Promotion of cell survival pathways and neuroprotection
End effects of GLP-1 stimulation
Pathway down regulated by insulin resistance
Activated
Inhibited

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



Tillerson J. et al, 2002

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