

Клиническая диагностика, особенности течения и подбора терапии при болезни Паркинсона

*Профессор Залялова З.А.
Кафедра неврологии и реабилитации ГОУ ВПО
«Казанский медицинский университет»,
Консультативно-диагностический центр
экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии
МЗ республики Татарстан*



Классификация основных форм паркинсонизма

. Первичный (болезнь Паркинсона, идиопатический паркинсонизм)

II. Вторичный (симтоматический)

лекарственный, гипоксический, токсический, сосудистый, постэнцефалитический, травматический, опухолевый

III. «Паркинсонизм – плюс» синдромы

(спорадические и наследственные дегенеративные заболевания)

- Преимущественно спорадически формы: ПНП (болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского), МСА (ОПЦД, болезнь Шая-Дрейджера, гуамский синдром), КБД, прогрессирующая паллидарная атрофия Ханта, болезнь Альцгеймера, болезнь Крейцфельда-Якоба,

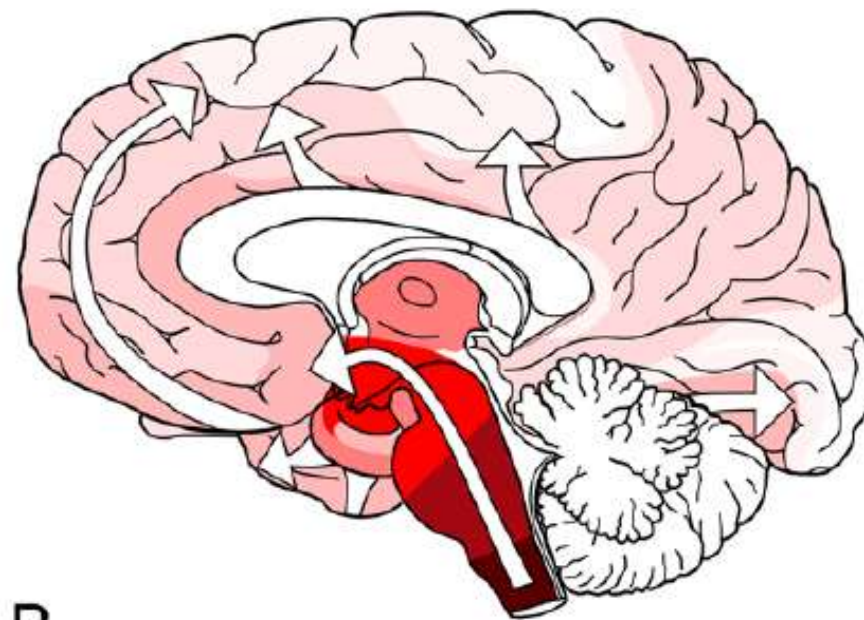
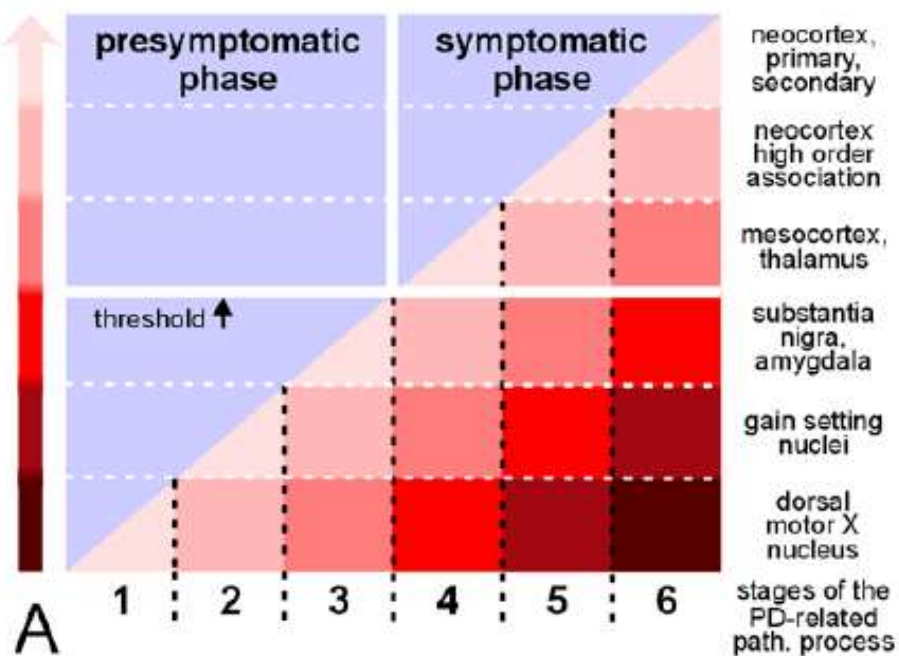
- Наследственные формы: ГЛД, болезнь Гентингтона, болезнь Фара, нейроакантоцитоз, болезнь Галлервордена-Шпатца

IV. Псевдопаркинсонизм

- сосудистый, нормотензивная гидроцефалия, тремор-синдромы



Прогрессирование болезни Паркинсона



Премоторные симптомы болезни Паркинсона

Премоторные симптомы	Связь с дегенерацией мозговых структур	Стадия по Н. Braak
Нарушение обоняния	Дегенерация обонятельной луковицы, переднего обонятельного ядра	1 стадия
Депрессия	Голубое пятно, ядро шва	2 стадия
Запоры	Заднее ядро блуждающего нерва	1 стадия
Нарушение поведения во сне с быстрым движением глаз	Голубое пятно Педункулопонтинное ядро?	2 стадия
Усталость, апатия, тревога	Голубое пятно	2 стадия
Боли, Синдром беспокойных ног		2 стадия

Идиопатический Паркинсонизм: диагностические критерии

(Mod. nach Poewe W, Oertel W (1993) Jahrbuch Neurologie. Biermann, Zülrich)

Минимум 2 основных симптома:

гипокинезия +

ригидность, тремор, постуральные нарушения

- **Асимметричное начало**
- **постепенное начало**
- **прогредиентно-прогрессирующее течение**
- **Ответ на L-допа препараты
(быстрорастворимый мадопар 125)**
- **Длительность заболевания ≥ 10 лет**

Стадии болезни Паркинсона (по Hoehn и Jahr с изменениями)

Стадия 0	Нет признаков болезни Паркинсона
Стадия 1	Односторонние неврологические нарушения
Стадия 1,5	Односторонние нарушения с вовлечением аксиальной мускулатуры
Стадия 2	Двусторонние неврологические нарушения без расстройства равновесия
Стадия 2,5	Легкие двусторонние нарушения при сохранении способности преодолевать ретропульсию
Стадия 3	Легкие и умеренные двусторонние нарушения. Небольшая неустойчивость. Сохранена способность к самообслуживанию.
Стадия 4	Выраженные нарушения; но больной еще может стоять и ходить без посторонней помощи
Стадия 5	В отсутствие посторонней помощи прикован к креслу или кровати



Унифицированная рейтинговая шкала оценки проявлений паркинсонизма¹



Имя _____ Фамилия _____ Скорость прогрессирования: _____
 Дата _____ Время _____ ☐ медленная ☐ средняя ☐ быстрая

● МЫШЛЕНИЕ, ПОВЕДЕНИЕ, НАСТРОЕНИЕ

1. Интеллектуальные нарушения	
2. Психические расстройства	

3. Депрессия	
4. Мотивация/Инициативность	

● ПОВСЕДНЕВНАЯ АКТИВНОСТЬ

(Для периодов «включения» и «выключения»)	«Вкл.»	«Выкл.»
5. Речь		
6. Саливация		
7. Глотание		
8. Почерк		
9. Нарезание продуктов		
10. Одевание		
11. Гигиенические процедуры		

(Для периодов «включения» и «выключения»)	«Вкл.»	«Выкл.»
12. Повороты в постели		
13. Падения		
14. Застывания		
15. Ходьба		
16. Тремор		
17. Чувствительные нарушения		

● ДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ (время: _____ час _____ мин)

(П — прав.; Л — лев.)	«П.»	«Л.»
18. Речь		
19. Мимика		
20. Тремор покоя: Лицо, губы, подбородок		
Руки		
Ноги		
21. Тремор действия		
22. Ригидность: Шея		
Руки		
Ноги		
23. Проба с постукиванием пальцами		

(П — прав.; Л — лев.)	«П.»	«Л.»
24. Движения кистей рук		
25. Пронация/Супинация		
26. Движения в стопе		
27. Вставание со стула		
28. Осанка		
29. Походка		
30. Постуральная устойчивость		
31. Брадикинезия		
(Максимальный балл 108 (пункты 18-31))		

● ОСЛОЖНЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ

А. Дискинезии	
32. Длительность	
33. Инвалидизация	
34. Боль при дискинезии	
35. Утренние дистонии	

В. Волнообразное течение	
36. Предсказуемые периоды «выключения»	
37. Непредсказуемые периоды «выключения»	
38. Внезапные периоды «выключения»	
39. Какую часть дня занимают периоды «выключения»	

С. Другие осложнения	
40. Анорексия	
41. Нарушения сна	
42. Ортостатические реакции	

● **СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА (ПО НОЕНН И Yahr)** В период «включения» _____ и в период «выключения» _____

VI **ШКАЛА SCHWAB И ENGLAND** В период «включения» _____ % и в период «выключения» _____ %

¹Приводится по: Fahn S, Elton R. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (с изменениями). Источник: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Vol 2. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information; 1987:153-163, 293-304.

Современное определение феномена «истощения дозы»

Феноменом «истощения дозы»
***считается предсказуемое появление
одного или более симптомов БП до
обычного приема следующей дозы
антипаркинсонического препарата***

Моторные флюктуации

1. Предсказуемые

- “Истощение” действия дозы препаратов леводопы
- Ночная/ранняя утренняя акинезия
- Предсказуемые «включения»-«выключения»
- Застывания периода «выключения»

2. Непредсказуемые

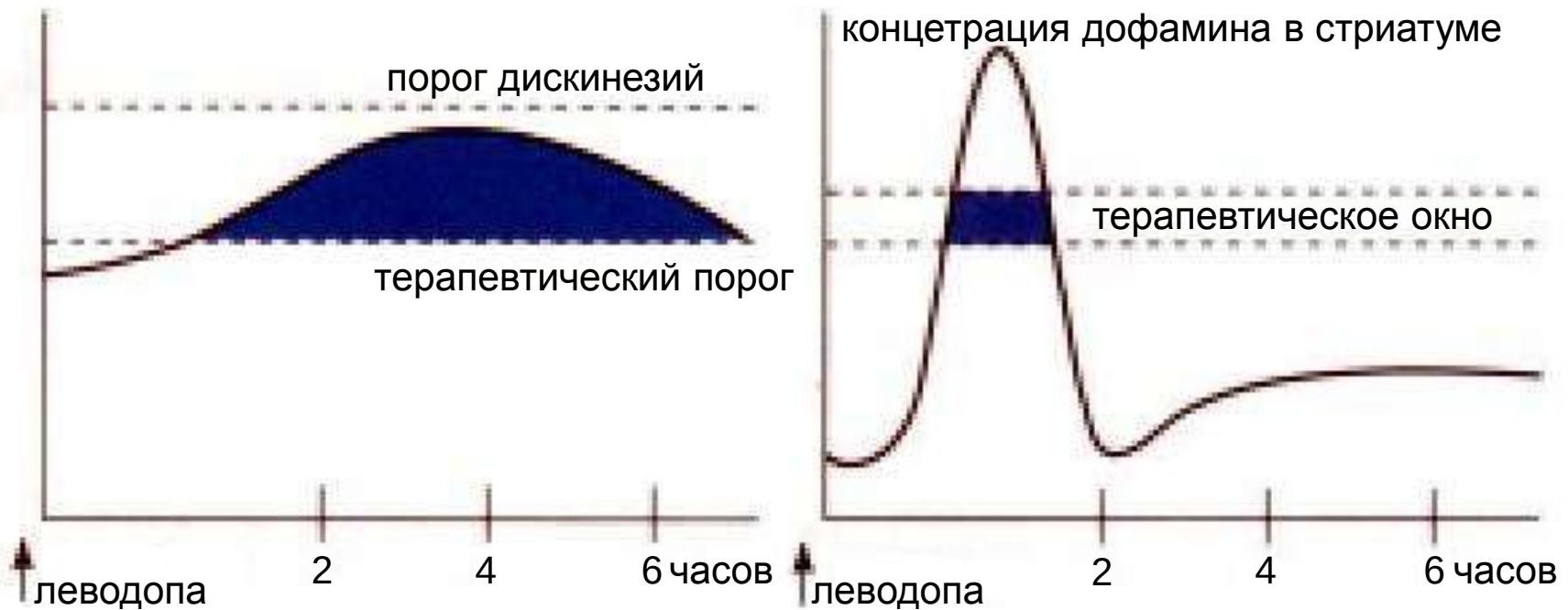
- Непредсказуемые «выключения»
- Частая смена «включений» и «выключений» (*yo-yoing*)
- Застывания периода «включения»
- Неравномерный эффект леводопы в течение суток
 - замедленное «включение»
 - отсутствие «включения»

Опросник для ранней диагностики феномена «истощения дозы» («WOQ-9» M. Stacy)

№ п/ п	Симптомы болезни Паркинсона	Имеются		Обычно уменьшаются после приема очередной дозы леводопы	
		Да	Нет	Да	Нет
1	Дрожание				
2	Замедленность движений				
3	Изменение настроения				
4	Общая скованность				
5	Боль				
6	Неловкость				
7	Замедленное мышление				
8	Тревога/паническая атака				
9	Мышечные спазмы				

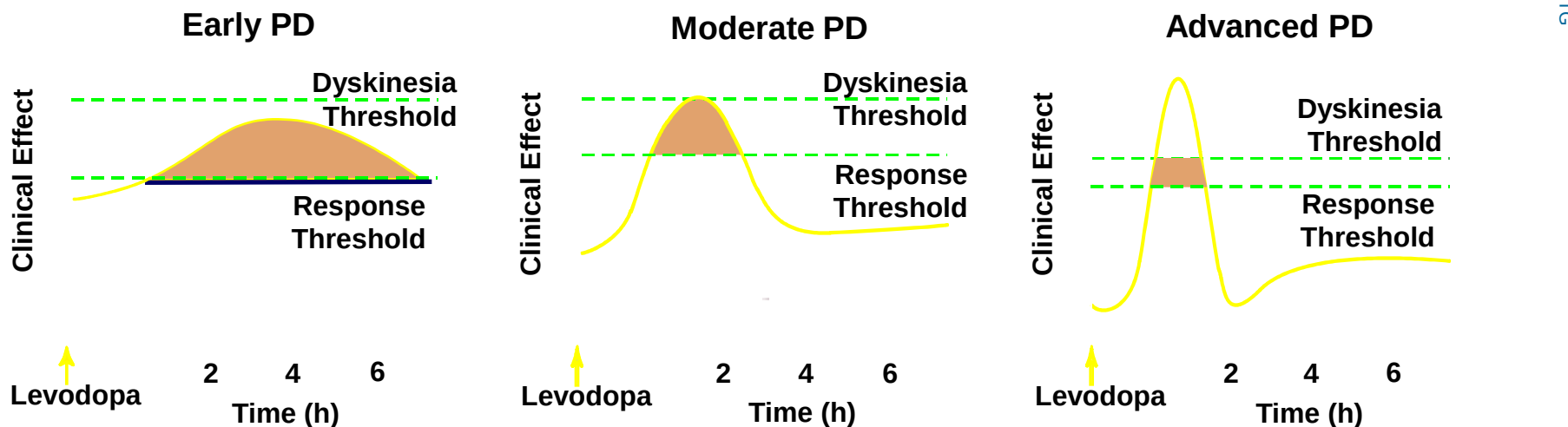


Механизмы моторных флюктуаций



- Уменьшение числа пресинаптических терминалей
- Нарушение накопления дофамина
- Пульсирующая стимуляция рецепторов
- Изменение чувствительности рецепторов
- Изменение функционального состояния стриарных нейронов
- Изменение периферической фармакокинетики леводопы

Изменение клинического эффекта леводопы при БП по мере прогрессирования болезни



- Smooth, extended duration of target clinical response
- Low incidence of dyskinesias

- Diminished duration of target clinical response
- Increased incidence of dyskinesias

- Short duration of target clinical response
- “On” time is associated with dyskinesias

■ Target Response

Adapted with permission from Obeso JA et al. In: Olanow CW, Obeso JA, eds. *Beyond the Decade of the Brain. Vol 2. Dopamine agonists in early Parkinson's disease*. Tunbridge Wells, UK: Wells Medical Ltd; 1997: 11-35.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ДИСКИНЕЗИИ

«ДИСКИНЕЗИЯ ВЫКЛЮЧЕНИЯ»

**Возникает в период
окончания
однократной дозы**

«ДВУХФАЗНАЯ ДИСКИНЕЗИЯ»

**Возникает в начале
и в самом конце
периода «включения»**

«ДИСКИНЕЗИЯ ПИКА ДОЗЫ»

**Возникает на фоне
эффекта однократной дозы**

Лекарственные дискинезии

- Хореоатетоз мышц конечностей, шеи
- Оромандибулярная дискинезия
- Спастическая кривошея
- Торсионная дистония
- Дистония конечностей
- Нарушения позы
- Миоклонии, тики



Клиническая характеристика дискинезий

Тип дискинезий	Клиническая характеристика
Дискинезии «пика дозы»	Быстрые хореоформные, обычно больше выраженные в верхней половине туловища
Дискинезия периода «выключения»	Медленные дистонические, часто болезненные, обычно в нижней половине туловища
Двухфазные дискинезии	Быстрые размашистые (баллистические) стереотипные, обычно в нижних конечностях

Клеточные механизмы развития дискинезий при болезни Паркинсона

- Влияние ДА денервации
- Усиление ответной молекулярной реактивности в стриарных нейронах
- Изменение микроваскулярной и структурной пластичности в базальных ганглиях

Медикаментозное лечение

1. **Повышение синтеза ДА**
предшественники ДА с ингибиторами дофадекарбоксилазы
мадопар, наком, тидомет, сталево и др.
2. **Стимуляция выработки ДА в пресинаптических терминалях**
амантадина гидрохлорид (мидантан),
амантадина сульфат (ПК-МЕРЦ)
3. **Стимуляция рецепторов, чувствительных к ДА**
прамипексол (мирапекс),
пирибедил (проноран),
ропинерол (реквип модутаб),
ротиготин (нююпро)
4. **Холинолитики тригексифенидил (циклодол), бипериден (акинетон)**
5. **Торможение катаболизма ДА**
ингибиторы МАО –селегелин (юмекс), разагилин (азилект)
ингибиторы КОМТ – сталево



Преимущества АДАР

- Эффективен при всех стадиях болезни Паркинсона: улучшает качество жизни пациентов
- Быстрое развитие клинического эффекта
- Позволяет отсрочить назначение леводопы при ранних стадиях болезни
- Позволяет снизить суточную дозу леводопы и продолжительность периодов «выключения» при поздних стадиях болезни Паркинсона

Основные причины низкой приверженности

- **забывчивость**
- **невозможность следовать инструкциям**
- **социокультурные факторы**
- **низкий уровень образования**
- **экономические факторы**
- **непонимание необходимости лечения**
- **сопутствующие заболевания**
- *сложный режим терапии*
- *нарушение когнитивных функций*
- *депрессия*
- *опасения по поводу лекарств*
- *побочные эффекты*
- *физиологические трудности*

К чему ведет низкая приверженность

снижает эффективность проводимой терапии

увеличивает частоту побочных эффектов

затрудняет работу лечащих врачей

приводит к дополнительным расходам

**приводит к назначению более сложного лечения приводит к
пульсирующему воздействию на мозг**

На всех стадиях идиопатической болезни Паркинсона¹

Ньюпро®

Трансдермальный пластырь, высвобождающий ротигодин

- Препарат Ньюпро® улучшает моторные и немоторные симптомы болезни Паркинсона^{3,4}
- Поддерживает стабильные уровни ротигодина в плазме крови на протяжении 24 часов²
- Режим дозирования – 1 раз в день¹

Ротиготин (Ньюпро®):

Показания к применению¹

- Симптоматическая терапия идиопатической болезни Паркинсона на ранней стадии в виде монотерапии (без применения леводопы)
- или в комбинации с леводопой, когда ее терапевтический эффект уменьшается или становится нестабильным (на всех стадиях заболевания)

Противопоказания к применению¹

- повышенная чувствительность к ротиготину и/или другим компонентам препарата, в том числе сульфитам,
- беременность, период кормления грудью,
- детский возраст до 18 лет (отсутствуют данные по безопасности и эффективности).
- проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) или кардиоверсии во время лечения препаратом

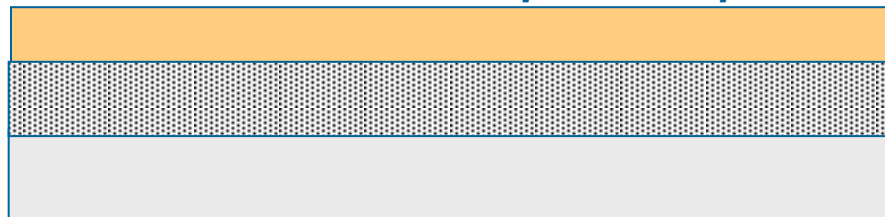
Наиболее частые побочные реакции¹

- тошнота, рвота, сонливость, реакции со стороны кожи в местах наложения пластыря, головокружение, головная боль



Ньюпро®: агонист дофаминовых рецепторов в виде пластыря¹

Поперечный срез



Подложка 30 μm

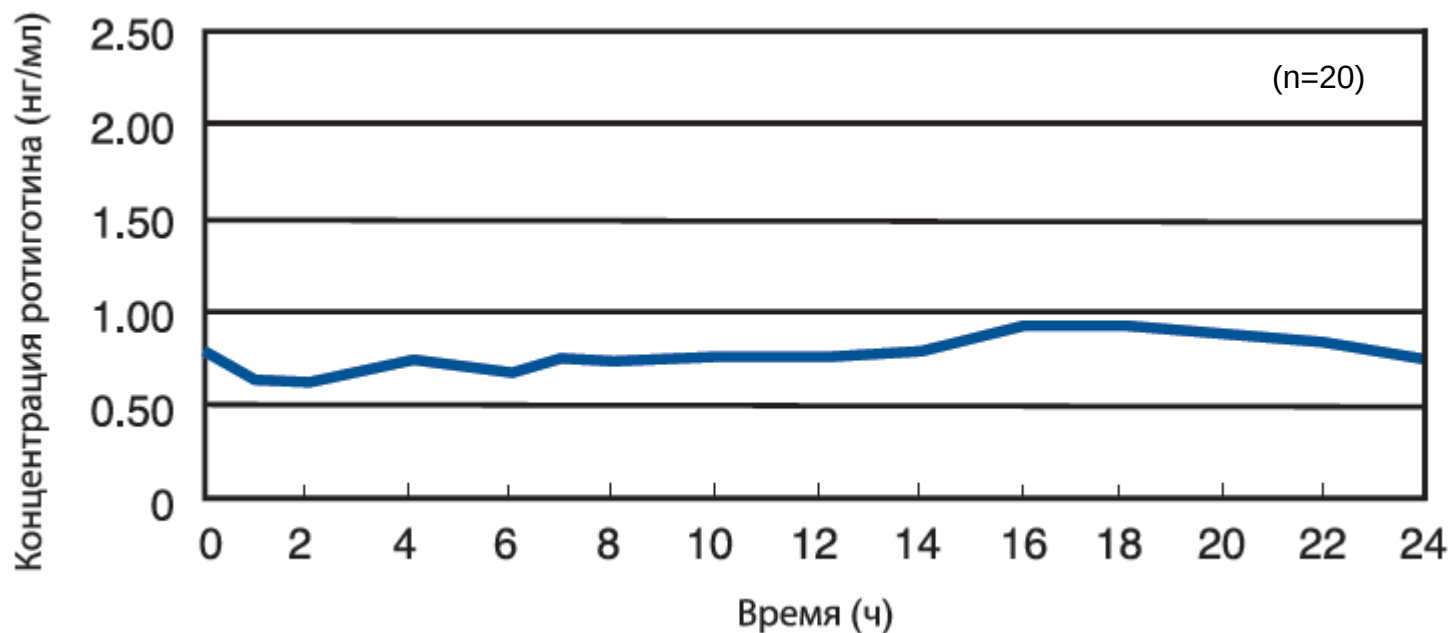
Клеящийся матрикс с препаратом 50 μm

Защитная пленка 70 μm



Ньюпро®: применение один раз в день обеспечивает поддержание постоянной концентрации ротиготина в плазме крови на протяжении 24 часов^{1,2}

Концентрация ротиготина в плазме крови



Адаптировано из Elshoff JP, 2006² и UCB data on file³
На графике представлена концентрация при нанесении пластыря на область живота.

Ньюпро®: рецепторный профиль, максимально приближенный к дофамину

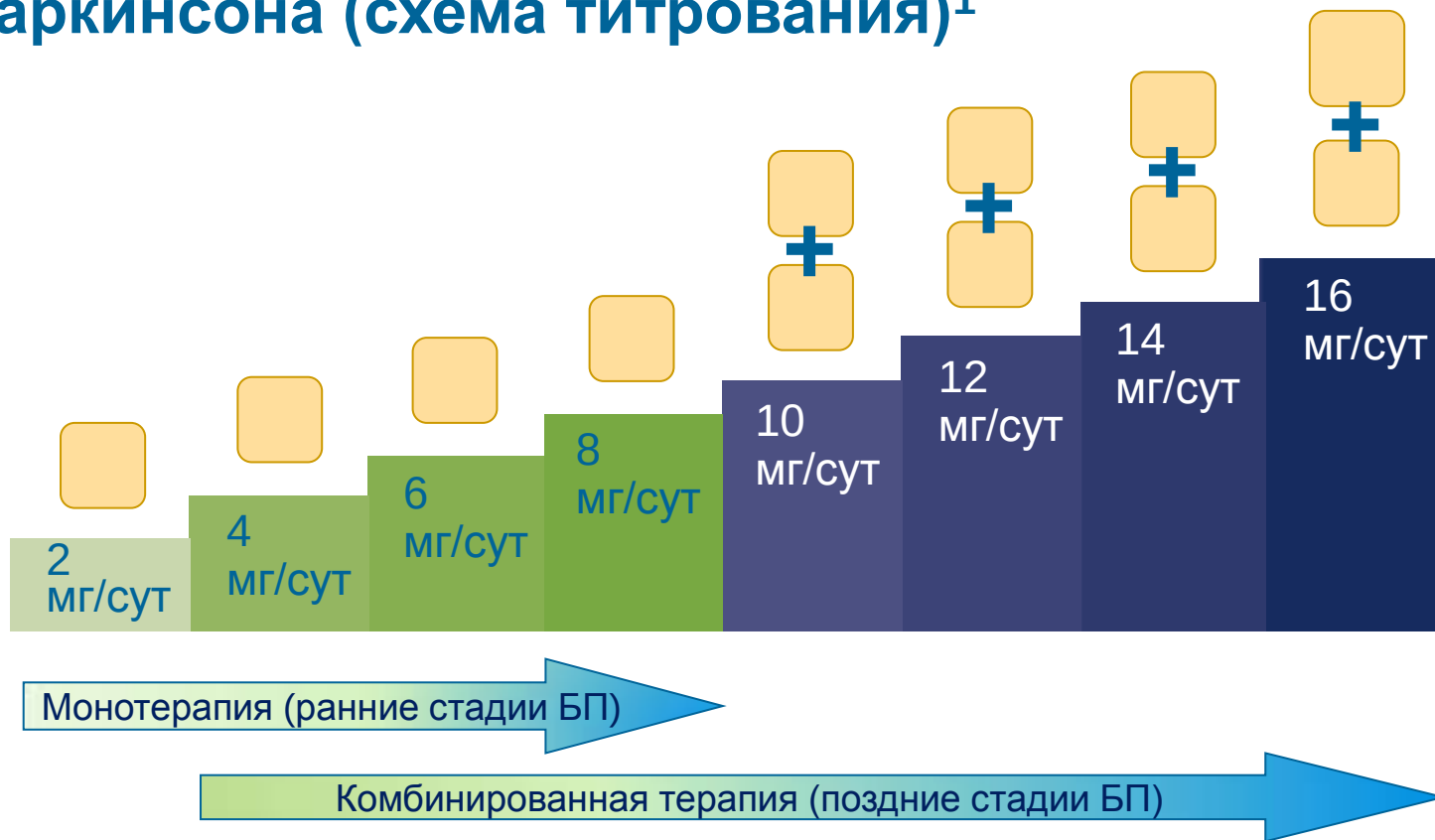
Ротиготин связывается со всеми подтипами рецепторов от **D1 до D5**, а также с отдельными подтипами **адренергических** и **серотонинергических** рецепторов¹

	D1	D2	D3	D4	D5	5HT _{1A}	A _{2B}
Ротиготин	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ропинирол ²		✓	✓				
Прамипексол ³		✓	✓				

1. Jenner P. A novel dopamine agonist for the transdermal treatment of Parkinson's disease. *Neurology*. 2005;65(2);S-3-S-5.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Реквиб Модутаб® 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Миралекс®

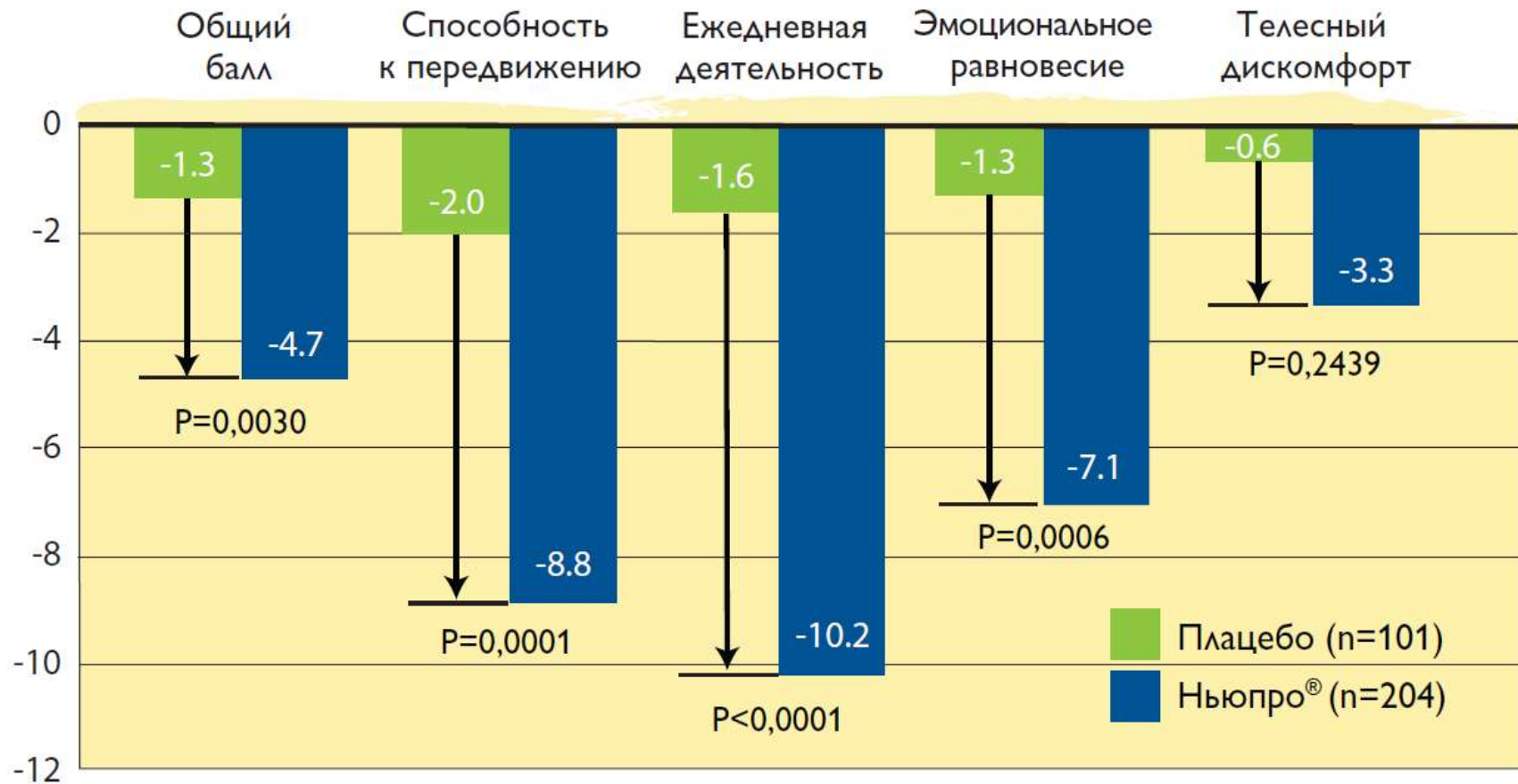
Ньюпро®: на любой стадии идиопатической болезни Паркинсона (схема титрования)¹



- ➔ Стартовая доза на ранних стадиях БП – 2 мг/сут, максимальная – 8 мг/сут
- ➔ Стартовая доза на поздних стадиях БП – 4 мг/сут, максимальная – 16 мг/сут
- ➔ Дозу препарата повышают еженедельно на 2 мг/сут

Ньюпро® контролирует моторные и немоторные симптомы при болезни Паркинсона на протяжении 24 часов¹

Среднее изменение с начала до окончания времени приема поддерживающей дозы (баллы по шкале PDQ-39^a)



a- Количественный анализ данных осуществляли по опроснику болезни Паркинсона включавшему 39 пунктов

(Parkinson's disease questionnaire-39 item version).

1. Poewe WH, et al; Lancet Neurology. 2007; 6(6):513-520.

Утро...

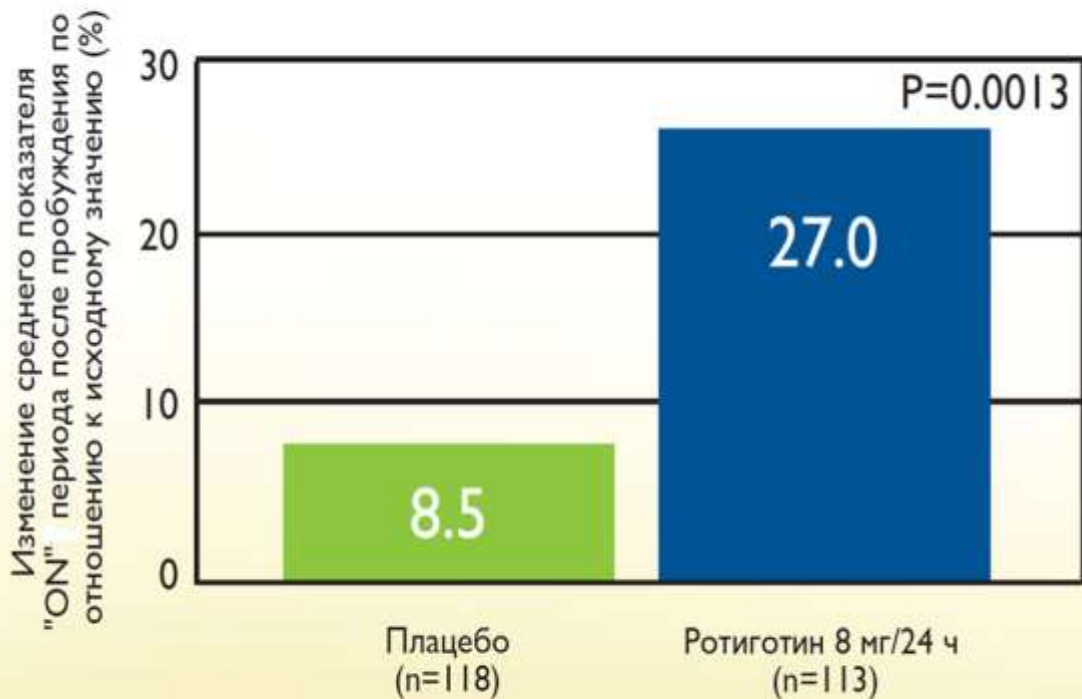
**По мере
прогрессирования болезни
Паркинсона частота
феномена «выключения»
в утренние часы
значительно возрастает,
нарушая активность
пациентов и ухудшая
качество жизни¹**



Ньюпро®: улучшает двигательную активность пациентов с болезнью Паркинсона

Бодрое утро

- Влияние приема препарата Ньюпро® на пробуждение пациентов в состоянии «включения» (иссл. PREFER)¹



Вероятность пробуждения в состоянии «включения» **в 3 раза выше** по сравнению с плацебо¹

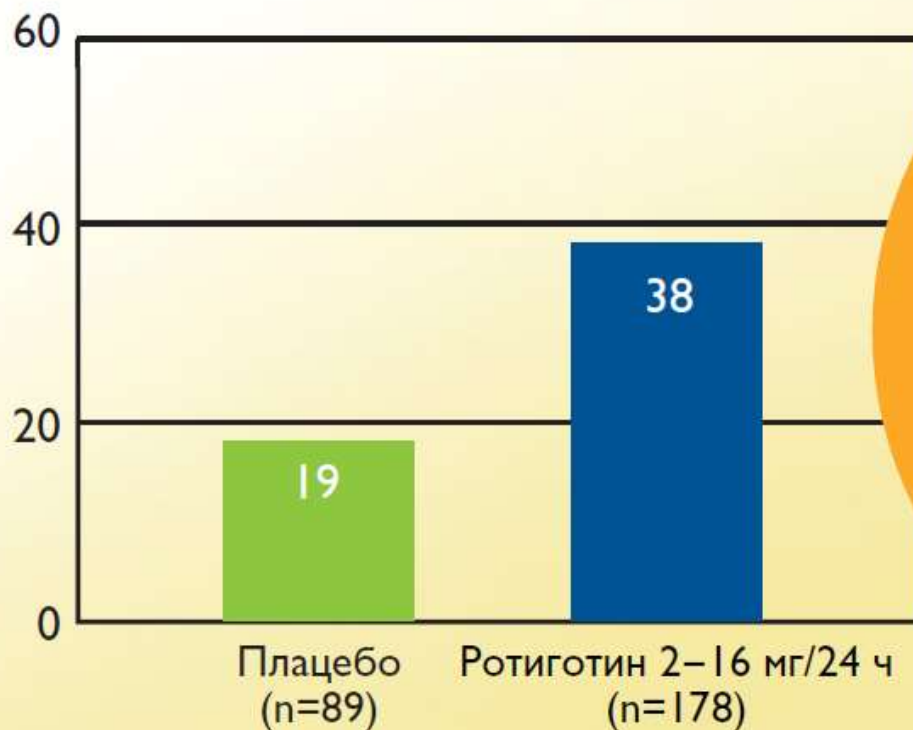
Представлены данные post hoc анализа исследования PREFER¹

Ньюпро®: улучшает двигательную активность пациентов с болезнью Паркинсона

Бодрое утро

- Влияние приема препарата Ньюпро® на двигательные функции в первое время после пробуждения¹

Количество пациентов (%), у которых уменьшение общего количества баллов по части III Унифицированной шкалы оценки симптомов болезни Паркинсона (UPDRS)* к концу поддерживающей фазы по отношению к исходному значению составило $\geq 30\%$



38%
пациентов,
получавших ротиготин,
продемонстрировали
улучшение двигательной
активности на 30% и более
по шкале UPDRS, тогда как
в группе плацебо
аналогичный показатель
составил 19%

День...

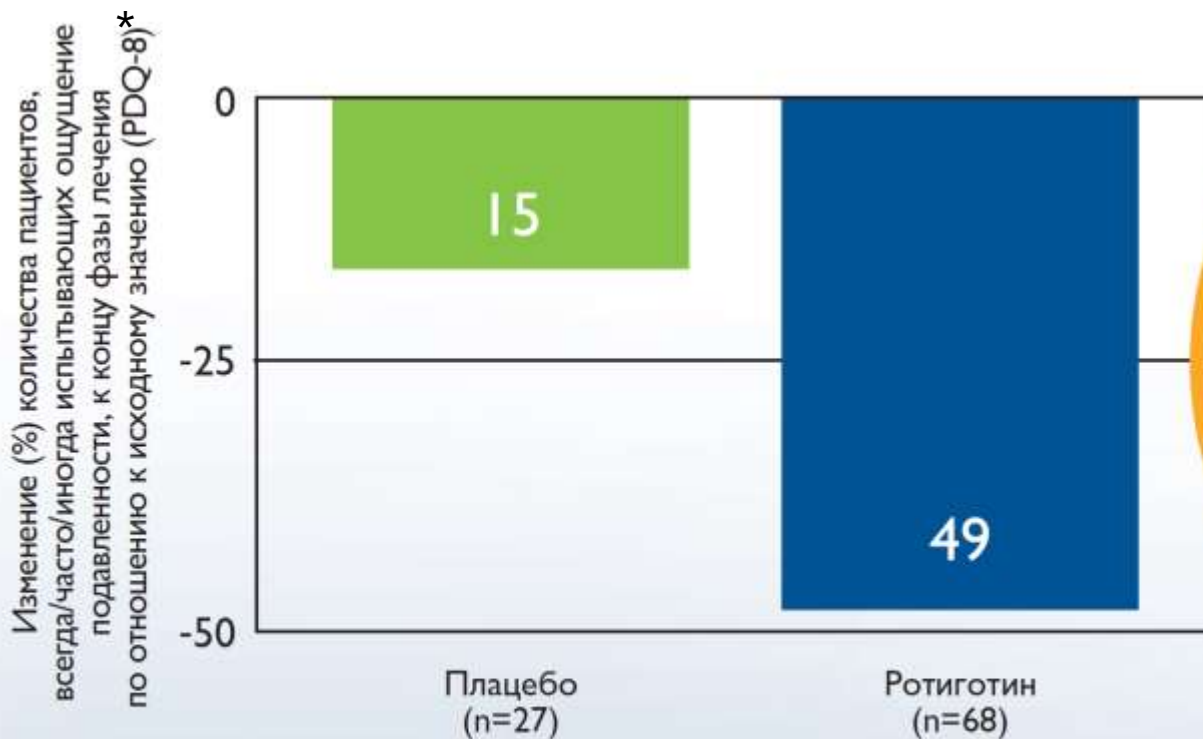


98% пациентов с болезнью Паркинсона отмечают немоторные симптомы, такие как дискомфорт, плохое настроение, усталость днем и нарушения сна¹

Ньюпро®: уменьшает немоторные проявления болезни Паркинсона

*Активный
день*

- Влияние приема препарата Ньюпро® на **ощущение подавленности**, которые испытывают пациенты с болезнью Паркинсона¹

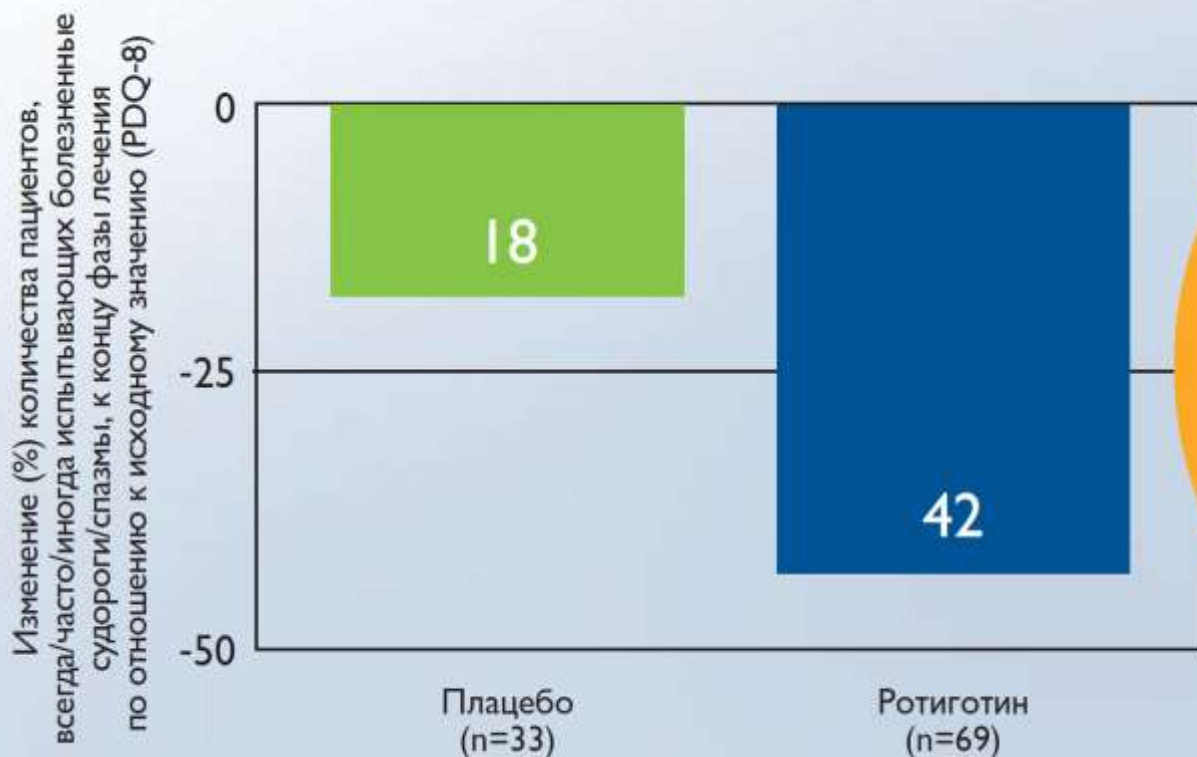


Уменьшение на 49%
при применении
ротиготина и на 15%
при применении
плацебо

Ньюпро®: уменьшает немоторные проявления болезни Паркинсона

*Активный
день*

- Влияние приема препарата Ньюпро® на **болевые ощущения**, которые испытывают пациенты с болезнью Паркинсона¹



Уменьшение на 42%
при применении
ротиготина и на 18%
при применении
плацебо



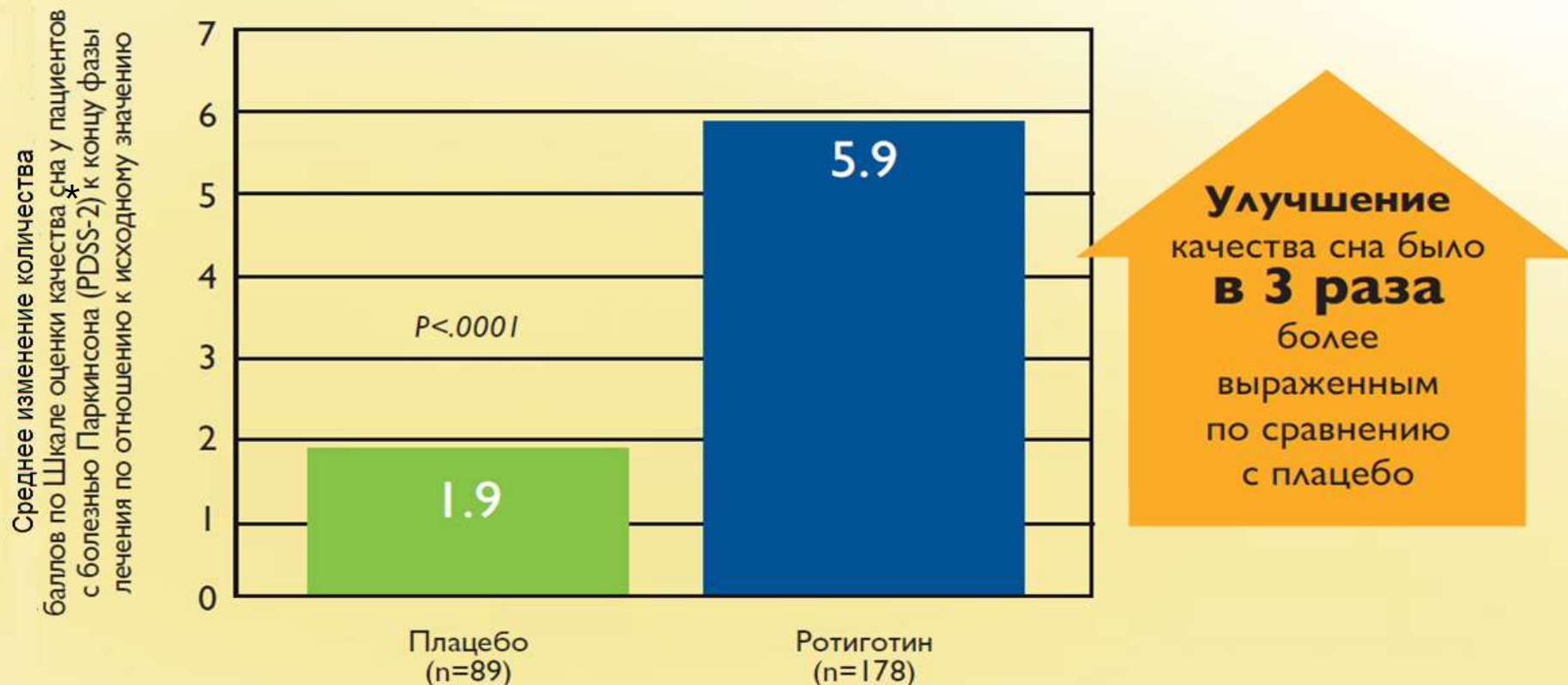
Ночь...

**До 90% пациентов с
болезнью Паркинсона
испытывают
проблемы со сном,
связанные с ночными
симптомами¹**

Ньюпро®: улучшает качество сна у пациентов с болезнью Паркинсона

Спокойная
ночь

- Влияние приема препарата Ньюпро® на качество сна у пациентов с болезнью Паркинсона¹

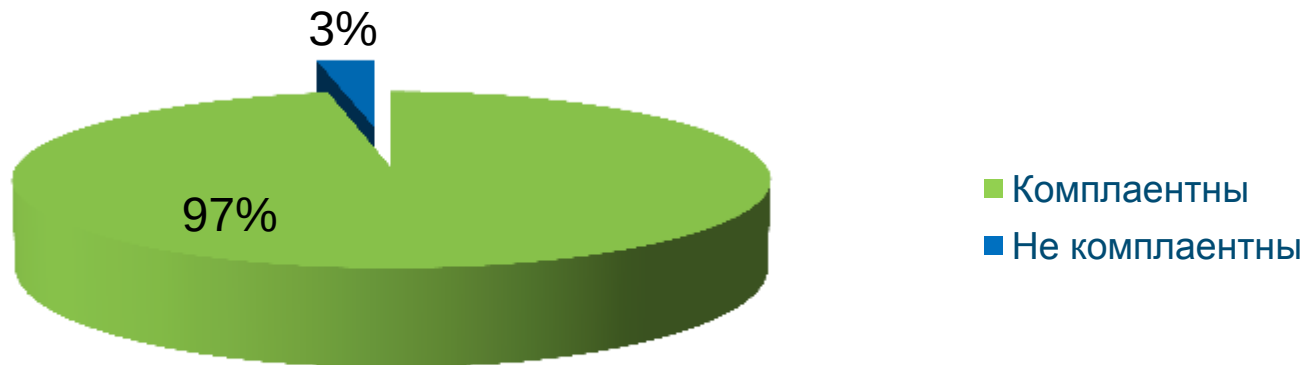


*- Parkinson's disease sleep scale -2 (шкала оценки сна при болезни Паркинсона -2)

1. Trenkwalder C. et al. Rotigotine Effects on Early Morning Motor Function and Sleep in Parkinson's Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study (RECOVER), Movement Disorders, 2011; 26(1):90-99

В исследовании Leopold NA, Polansky M, Hurka MR было показано, что **51%** пациентов с болезнью Паркинсона пропускали, как **минимум, одну дозу лекарственного средства (ЛС) в неделю** на протяжении месячного периода и **80 %** больных отмечали **неправильное время приема** доз ЛС на протяжении этого же периода^{1,2}

Ньюпро®: показывает высокий уровень комплаентности^{1,3}, что обеспечивает уверенность врача в надежном контроле над симптомами БП у пациента



- В мониторинговом исследовании ($n=943$) **97%** пациентов оставались комплаентными при применении **пластыря Ньюпро®^{1,3}**

Ньюпро® первый пластырь для лечения болезни Паркинсона

Трансдермальный пластырь, высвобождающий ротиготин

Ньюпро® 8 мг/24 ч
Ньюпро® 6 мг/24 ч
Ньюпро® 4 мг/24 ч
Ньюпро® 2 мг/24 ч

24 часа

Бодрое утро¹
Активный день²
Спокойная ночь¹

**СПАСИБО
ЗА
ВНИМАНИЕ!**