

СОРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Проф. Ахмадеева Лейла Ринатовна, Директор Клиники неврологии БГМУ
Пятое университетские неврологические чтения

Эпидемиология

- Заболеваемость: 13 / 100 тыс.
(Van Den Eeden et al. Am J Epidemiol 2003;1015-22)

- Распространенность: 300 / 100 тыс.
(Strickland & Bertoni, 2004)




Актуальность

- Сложное заболевание, которое трудно диагностировать клинически в ранние стадии
- Нет простых и однозначных тестов
- Неправильно диагностируются до 10% пациентов клинически и до 20% патологанатомически (мультисистемные атрофии, болезнь Альцгеймера, прогрессирующий надъядерный паралич)

(Hughes et al., 1992)





Критерии диагностики паркинсонизма

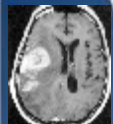
(Общество специалистов по БП Великобритании)

- Шаг 1

БРАДИКИНЕЗИЯ
+ МИНИМУМ ОДИН ИЗ СЛЕДУЮЩИХ КРИТЕРИЕВ:

- Мышечный гипертонус (ригидность)
- Тремор покоя частотой 4-6 Гц
- Постуральная неустойчивость, не обусловленная нарушением зрительных, вестибулярных, мозжечковых или проприоцептивных функций

http://www.medicalcriteria.com/criteria/neuro_parkinson.htm




Признаки, помогающие исключить Болезнь Паркинсона как причину паркинсонизма

(Общество специалистов по БП Великобритании)

- Шаг 2

- Ступенчатое развитие после нескольких инсультов
- Несколько ЧМТ в анамнезе
- Энцефалит в анамнезе
- Нейролептическая терапия до начала проявлений
- >1 члена семьи с подобными проявлениями
- Длительная ремиссия
- Односторонняя симптоматика более 3 лет
- Супрануклеарный парез зрения
- Мозжечковая симптоматика
- Выраженные и ранние вегетативные нарушения
- Ранняя деменция с нарушением памяти, речи и праксиса
- Симптом Бабинского
- Опухоль мозга или сообщающаяся гидроцефалия по данным нейровизуализации
- Отсутствие терапевтического эффекта больших доз леводопы (при отсутствии мальабсорбции)




Признаки, помогающие подтвердить Болезнь Паркинсона: достоверный диагноз при наличии 3 и более критериев

(Общество специалистов по БП Великобритании)

- Шаг 3

- Одностороннее начало
- Тремор покоя
- Прогрессирование заболевания
- Постоянство асимметричности (большая выраженность на стороне, где симптомы появились вначале)
- Отличный ответ на леводопу (70-100%)
- Тяжелая леводопа-индуцированная хорea
- Ответ на терапию леводопой в течение 5 лет и более
- Течение заболевания 10 лет и более

http://www.medicalcriteria.com/criteria/neuro_parkinson.htm



Критерии диагностики Болезни Паркинсона

(Национальные институты здоровья, NINDS, США)

- Клинические критерии группируются по диагностической ценности

ГРУППА А:

- Тремор покоя
- Брадикинезия
- Ригидность
- Асимметричное начало

Gelb et al, 1999



Критерии диагностики Болезни Паркинсона

(Национальные институты здоровья, NINDS, США)

ГРУППА В:
Признаки, раннее проявление которых в течение заболевания говорит о **других** диагнозах

- Выраженная постуральная неустойчивость в течение первых 3 лет
- Симптомы «замирания» / «замерзания» в течение первых 3 лет
- Галлюцинации, не связанные с приемом препаратов в течение первых 3 лет
- Деменция, проявляющаяся более выражено, чем двигательные нарушения
- Супрануклеарный парез взора или медленные вертикальные саккадические движения
- Выраженные вегетативные нарушения, не связанные с терапией
- Другие установленные диагнозы, которые могут быть причиной паркинсонизма

Gelb et al, 1999



Критерии **возможного** диагноза Болезни Паркинсона

(Национальные институты здоровья, NINDS, США)

Минимум 2 из 4 критериев (включая тремор или брадикинезию) из Группы А

и/или

- Нет признаков из группы В
- Анамнез менее трех лет и отсутствие признаков из группы В в настоящий момент

и/или

- Отличный (по эффективности и длительности) эффект на леводопу или агонисты дофамина
- Пациенту не давались препараты леводопы или агонистов дофамина в адекватной дозе

Gelb et al, 1999

Критерии **вероятного** диагноза Болезни Паркинсона

(Национальные институты здоровья, NINDS, США)

Минимум 3 из 4 критериев (включая тремор или брадикинезию) из Группы А

и

- Нет признаков из группы В (при течение заболевания более трех лет)

и

- Отличный (по эффективности и длительности) эффект на леводопу или агонисты дофамина



Gelb et al, 1999

Критерии **достоверного** диагноза Болезни Паркинсона

(Национальные институты здоровья, NINDS, США)

Есть все критерии возможного диагноза

и

имеется **патогистологическое** подтверждение на аутопсии



Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. Arch Neurol. 1999 Jan;56(1):33-9

Доказательства в литературе: диагностика БП

176 статей



31 статья



Уровни рекомендаций: А, В, С, U

Критерии исключения:

- Менее 10 пациентов в группе исследования и в группе контроля
- Статьи не по теме
- Обзорные статьи

Диагностика БП: тест на обоняние

Автор	Класс	Размер выборки	Тест	Результаты
Doty et al, 1993	II	PSP (21) PD (21) NC (21)	UPSIT	PSP similar to NC PD abn (p<0.001)
Mueller et al, 2002	II	PD (37) MSA, PSP, ET (13)	Sniffin Sticks	PD had anosmia
Wenning et al, 1995	II	PD (118) MSA (29) PSP (15) CBD (7) NC (123)	UPSIT	PD>MSA>PSP/CBD/NC Sensitivity 77% Specificity 85%

Дополнительный
диагностический
критерий для Болезни
Паркинсона:

- Аносмия (уровень В)

ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

- **Леводопа**
- **Ингибиторы КОМТ**
(энтакапон, толкапон)
- **Агонисты дофамина**
(прамипексол, ропинерол,
перголид, бромкриптин)
- **Ингибиторы МАО-В**
(селегилин, разагилин)

ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

- Антихолинергические препараты (центральные холинолитики) назначались ранее, в настоящее время **не назначаются** ввиду того, что их побочные эффекты превышают антипаркинсонические

ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

- Для начала лечения:
 - Леводопа или агонисты дофамина (подбираются в зависимости от целей: например, для улучшения моторных функций – леводопа; для уменьшения моторных осложнений/флуктуаций – агонисты дофамина) - **A**

AAN, 2006

ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

- Для начала лечения:
 - Селегелин – для пациентов с *мягким* течением, до назначения дофаминовой терапии - **A**

AAN, 2006

Последние сведения об агонистах дофамина

- Карбеголин, бромкриптин, перголид (**агонисты дофамина**) вызывают
 - поражения клапанов сердца у 5% больных, которые их получают
 - вызывают импульсивное поведение, гиперсексуальность, пристрастие к азартным играм
 - сонливость (вождение автомобиля!)

Alexander Rae-Grant, 2008

Последние сведения

- У пациентов с болезнью Паркинсона повышена заболеваемость меланомой.
- На сегодня неизвестно, связано ли это с фармакотерапией, или является частью течения самого заболевания.

Alexander Rae-Grant, 2008

- Многие пациенты принимают дополнительные средства или витамины:
 - 63% больных используют добавки к пище, но менее 50% сообщают об этом своим врачам (Rajendran et al., 2001)
 - 40% в США и 54% в Великобритании используют травы, витамины, массаж, иглоукалывание при лечении БП
 - только 4% пациентов осведомлены о возможных взаимодействиях препаратов (Carter et al., 2003)

ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ: НЕЙРОПРОТЕКТОРЫ

AAN проанализировали 11 статей:

- 7 работ класса I
- 1 работа класса II
- 3 работы класса IV

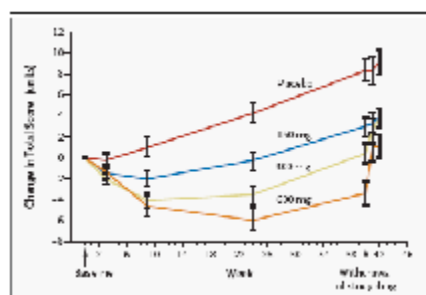
ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

- Витамин E (2000 ед.) – не эффективен (B)
- Леводопа – безопасна и не ускоряет течение заболевания (B), но нет доказательств на период более 9 мес. в качестве нейропротектора (U)

• Не доказана эффективность:

Рилузол	Коэнзим Q10
Амантадин	Прамипексол
Селегелин	Ролинерол
Разагилин	таламотомия

Леводопа как нейропротектор



Parkinson Study Group
2004, NEJM



ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ

НЕ ДОКАЗАНА ЭФФЕКТИВНОСТЬ
(U):

- Иглокалывание
- Метод БОС
- Мануальная терапия
- Техника Александра
- Пищевые добавки (бобы)

Занятия по речевой терапии

- Улучшается звучность голоса и речь при занятиях со специалистом по речи /логопедом (C)
 - 5 исследований
- Нет доказательств преимущества отдельных программ друг перед другом

Методы лечения немоторных проявлений БП

- Sildenafil citrate (50 mg) для лечения эректильной дисфункции (1 исследование класса II) – уровень C
- Нет убедительных доказательств эффективности препаратов для лечения ортостатической гипотензии, недержания мочи (U)
- Polyethylene glycol может применяться для лечения запоров (C), для ботулинического токсина – недостаточно доказательств (U)
- Methylphenidate может использоваться для лечения утомляемости при БП (C)
- Нет доказательств эффективности лечения тревожности препаратами леводопы (U)

Методы лечения немоторных проявлений БП

- Modafinil может использоваться для лечения дневной сонливости (A). Недостаточно данных для доказательств безопасности вождения автомобиля при приеме модафинила (U).
- Для препаратов леводопы и мелатонина недостаточно доказательств эффективности борьбы с дневной сонливостью (U)
- Леводопа может использоваться для лечения периодических движений конечностей во сне (B), для агонистов дофамина нет убедительных доказательств (U)

Физическая терапия и упражнения при БП

- Мультидисциплинарная реабилитация
- Музыкаотерапия
- Упражнения по ходьбе
- Упражнения на координацию/баланс
- Др.

Exercise Therapy in PD

Author	Cohort size	Outcome Variables	Treatment	Duration
Wade et al 2003	144	PDQ-39, SC-36, peg test, walking	multidisciplinary rehab vs. placebo	1 x per week x 6 weeks, FU 48 weeks
Marchese et al 2000	20	UPDRS	cued vs. non-cued exercises	3 x per week x 6 weeks, FU 12 weeks
Miyai et al 2000	10	UPDRS, ambulation	BWSTT vs. physiotherapy	3 x per week x 4 weeks, FU 8 weeks

Exercise Therapy in PD

Author	Cohort size	Outcome Variables	Treatment	Duration
Miyai et al 2002	24	UPDRS, ambulation	BWSTT vs. physiotherapy	3 x per week x 4 weeks, FU 6 months
Hirsch et al 2003	18	balance, falls, strength	Balance/resistance vs. balance	3 x per week x 10 weeks, FU 14 weeks
Pachetti et al 2000	32	UPDRS, PDQualif	Music therapy vs. physical therapy	1 x per week x 3 months, FU 5 months
Comella et al 1994	18	UPDRS, depression	General exercise vs. placebo	3 x per week x 1 month, FU 12 months

РЕКОМЕНДАЦИИ

- Физическая терапия может назначаться для улучшения двигательных функций (C)
 - Уменьшается частота падений пациентов
 - Улучшение доказано при количественной оценке двигательных функций по шкалам

Физические упражнения

- Нет доказательств преимущества отдельных программ друг перед другом
- Эффект является стойким только при продолжении занятий, при их прекращении эффект исчезает

