

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ
Министерство здравоохранения Забайкальского края

Государственное учреждение здравоохранения
КРАЕВАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА
Коханского ул., д. 7, г. Чита, 672038 тел. 31-43-23, факс (302-2) 31-43-24
E-mail: okboffice@mail.ru

« 01 » ноября 2017 г.

№ 537-о

УТВЕРЖДАЮ
Главный врач ГУЗ «ККБ»

Шальнев В.А.

Информационное письмо
Особенности лечения поздних стадий болезни
Паркинсона

В.А.Лебединская, зав. отделением неврологии

Особенности лечения поздних стадий болезни Паркинсона

При длительной терапии препаратами леводопы у подавляющего большинства пациентов с болезнью Паркинсона развиваются колебания эффекта (моторные флуктуации) и избыточные, насильственные движения (дискинезии).

Недостатки препаратов леводопы с ингибитором ДОФА-декарбоксилазы:

- Низкая биодоступность
- Нерегулярная абсорбция в ЖКТ
- Всасывание только в проксимальных отделах кишечника
- Короткий период полужизни в плазме (36-96 минут)
- Конкуренция с аминокислотами пищи за транспорт через стенку кишечника и гематоэнцефалический барьер
- Низкая растворимость в воде
- Колебания концентрации в плазме на поздних стадиях болезни Паркинсона
- Пульсирующая стимуляция дофаминовых рецепторов
- Флуктуации клинического эффекта
- Развитие лекарственных дискинезий

Патогенез моторных флуктуаций:

Фармакокинетические периферические факторы:

- Кратное поступление леводопы
- Нарушение всасывания леводопы
- Колебания концентрации леводопы в плазме

Фармакокинетические центральные факторы:

- Утрата буферной функции нигростриарных терминалей
- Нарушение функциональной активности стриатума
- Нарушение способности стриарных нейронов к захвату леводопы, синтезу и хранению дофамина
- Ускорение крогооборота дофамина в синаптической щели
- Пульсирующая стимуляция дофаминовых рецепторов
- Синтез дофамина серотонинергическими нейронами

Варианты флуктуаций при болезни Паркинсона.

Моторные флуктуации:

Истощение эффекта дозы леводопы – уменьшение продолжительности эффекта разовой дозы с плавным нарастанием моторных и немоторных симптомов ко времени приёма очередной дозы

Включение-выключение – резкий быстрый переход из состояния относительной удовлетворительной двигательной активности на фоне действия леводопы к обездвиженности.

Отсроченное включение – увеличение латентного периода начала действия принятой дозы леводопы

Отсутствие включения эпизодические периоды отсутствия эффекта принятой дозы леводопы

Неравномерное действие леводопы неодинаковая эффективность равных доз леводопы, принятых в разное время дня

Ухудшение после приёма леводопы – нарастание симптомов паркинсонизма после приёма очередной дозы

Непредсказуемые on-off – хаотичные быстрые колебания состояния от избыточной активности до обездвиженности, не имеющие связи с приёмом леводопы

Застывания – внезапный кратковременный блок осуществляемого движения

Немоторные флуктуации:

Аффективные – тревога, депрессия, панические атаки, апатия, усталость, стон, крики

Психические – спутанность сознания, возбуждение, зрительные галлюцинации, бред, эйфория, маниакальное состояние

Когнитивные – замедленность мышления

Вегетативные – гипергидроз, озноб, жар, дисфагия, сухость во рту, саливация, отрыжка, тошнота, дискомфорт в желудке, учащение мочеиспускания и недержание мочи, колебания артериального давления, тахикардия, одышка, кашель, стридор, отёки, чувство голода

Сенсорные боль, внутреннее дрожание, акатизия, синдром беспокойных ног, парестезии, онемение.

Алгоритм лечения двигательных флуктуаций на поздних стадиях болезни Паркинсона:

Феномен изнашивания дозы, феномен включения-выключения:

Низкобелковая диета
Увеличение кратности приёма дозы леводопы
Добавление агониста дофаминовых рецепторов
Добавление ингибитора катехол-О-метилтрансферазы и моноаминоксидазы типа В
Добавление пролонгированных форм леводопы
Введение дуодопы
Нейрохирургическое лечение

Неравномерный эффект однократной дозы леводопы в течение суток:

Низкобелковая диета
Добавление агониста дофаминовых рецепторов
Добавление ингибитора катехол-О-метилтрансферазы и моноаминоксидазы типа В

Падения:

Коррекция постуральной неустойчивости
Коррекция моторных флуктуаций
Коррекция застываний
Лечение деменции
Коррекция ортостатической гипотензии

Застывание:

Ходьба с использованием опорных приспособлений
Методика коррекции шага с применением визуальных рубежей
Применение вербальных команд при ходьбе
Ходьба под музыку
Назначение разагилина

Изменение реакции на леводопу проявляется и в снижении порога развития дискинезий. Через 5-7 лет лечения леводопой дискинезии выявляются у 50-80% больных.

Дискинезии могут возникать в различные фазы действия леводопы:

Дискинезия пика дозы – возникает на высоте действия однократной дозы

Дискинезия выключения – возникает в период окончания действия однократной дозы

Двухфазная дискинезия – возникает в начале и в самом конце периода включения

Клинические проявления лекарственных дискинезий:

Хореоатетоз мышц конечностей, шеи

Оромандибулярная дискинезия

Спастическая кривошея

Торсионная дистония

Дистония конечностей

Нарушения позы

Миоклонии, тики

Патогенез лекарственных дискинезий при болезни Паркинсона::

Пульсирующая нефизиологическая стимуляция дофаминовых рецепторов

Гиперактивность нейрональных моторных кругов

Избыточная стимуляция D1- подтипа рецепторов

Изменение функции постсинаптических дофаминовых рецепторов

Компенсаторный аксональный спрутинг сохранившихся дофаминергических нейронов

Нарушение нейротрансмиссии в адренергической, серотонинергической, каннабиоидной и опиоидной системах

Повышение чувствительности глутаматергических рецепторов

Коррекция дискинезии пика дозы:

Снижение дозы леводопы

Увеличение числа приёмов леводопы

Замена стандартных препаратов леводопы на препараты пролонгированного действия

Добавление амантадина

Добавление агонистов дофаминовых рецепторов длительного действия со снижением дозы леводопы

Отмена ингибитора моноаминоксидазы типа В
Отмена ингибитора катехол-О-метилтрансферазы
Приём леводопы вместе с пищей
Добавление «корректоров» дискинезий (клоназепам)
Добавление атипичных нейролептиков
Введение дуодопы
Нейрохирургическое лечение

Коррекция дискинезии окончания дозы:

Назначение агонистов дофаминовых рецепторов или увеличение их дозы
Увеличение дозы и кратности приёма леводопы
Применение пролонгированных форм леводопы
Добавление амантадина
Добавление ингибитора катехол-О-метилтрансферазы и моноаминоксидазы типа В
Введение дуодопы
Нейрохирургическое лечение

Коррекция двухфазных дискинезий:

Замена пролонгированной формы леводопы на стандартную и быстродействующую
Увеличение дозы леводопы
Увеличение числа приёмов леводопы
Назначение амантадина
Добавление агониста дофаминовых рецепторов или увеличение его дозы
Приём леводопы натоцак
Добавление ингибитора катехол-О-метилтрансферазы и моноаминоксидазы типа В
Введение дуодопы
Нейрохирургическое лечение