

11 апреля по инициативе ВОЗ отмечается Всемирный день борьбы с болезнью Паркинсона. В дни, близкие к этой дате, в разных странах мира проводятся встречи пациентов со специалистами, которые оказывают им помощь в лечении и реабилитации.



Этот день, имеющий ярко выраженную социальную направленность, отмечается по предложению ВОЗ уже на протяжении многих лет. На встречах пациенты имеют возможность получить новую информацию о своем заболевании и методах лечения, рекомендации относительно диеты, лечебной физкультуры, образа жизни, а также пообщаться между собой и задать интересующие вопросы врачам. Но самое важное – внимание, которого порой так не хватает этим людям.

Красный тюльпан – символ болезни Паркинсона.

По решению 9-й Конференции в честь Всемирного дня Паркинсона, прошедшей в Люксембурге 11.04.05 г., мировым символом болезни Паркинсона стал Красный Тюльпан. Все дело в том, что в 1980 г. голландский садовод и флорист J.W.S. VAN DER WERELD, страдавший болезнью Паркинсона, вывел новый эффектный сорт тюльпана в красно-белых тонах и назвал его «тюльпан доктора Паркинсона». Европейская Ассоциация болезни Паркинсона использует стилизованное изображение, в котором листочки цветка образуют буквы P и D. Это изображение было предложено K. PAINTER, пациенткой с ранней формой болезни, много сделавшей для признания Красного Тюльпана символом заболевания.

Всемирный день борьбы с болезнью Паркинсона 11 апреля



Медикаментозная терапия болезни Паркинсона:step by step



Карабань И.Н.



**ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины
им. Д.Ф. Чеботарёва», Киев**

EPDA - European Parkinson's Disease Association



Towards
Understanding
Learning
Improving
Parkinson's

EPDA NEWS

General Assembly 1997: Strasbourg, France

We send our best regards to the Ukraine, a new member country, and welcome Ukrainian Parkinson's Association to our next General Assembly in Barcelona.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Mary G Baker', located below the main text.

Mary G Baker President EPDA

**11 апреля 1755 года
родился английский
врач Джеймс
Паркинсон**



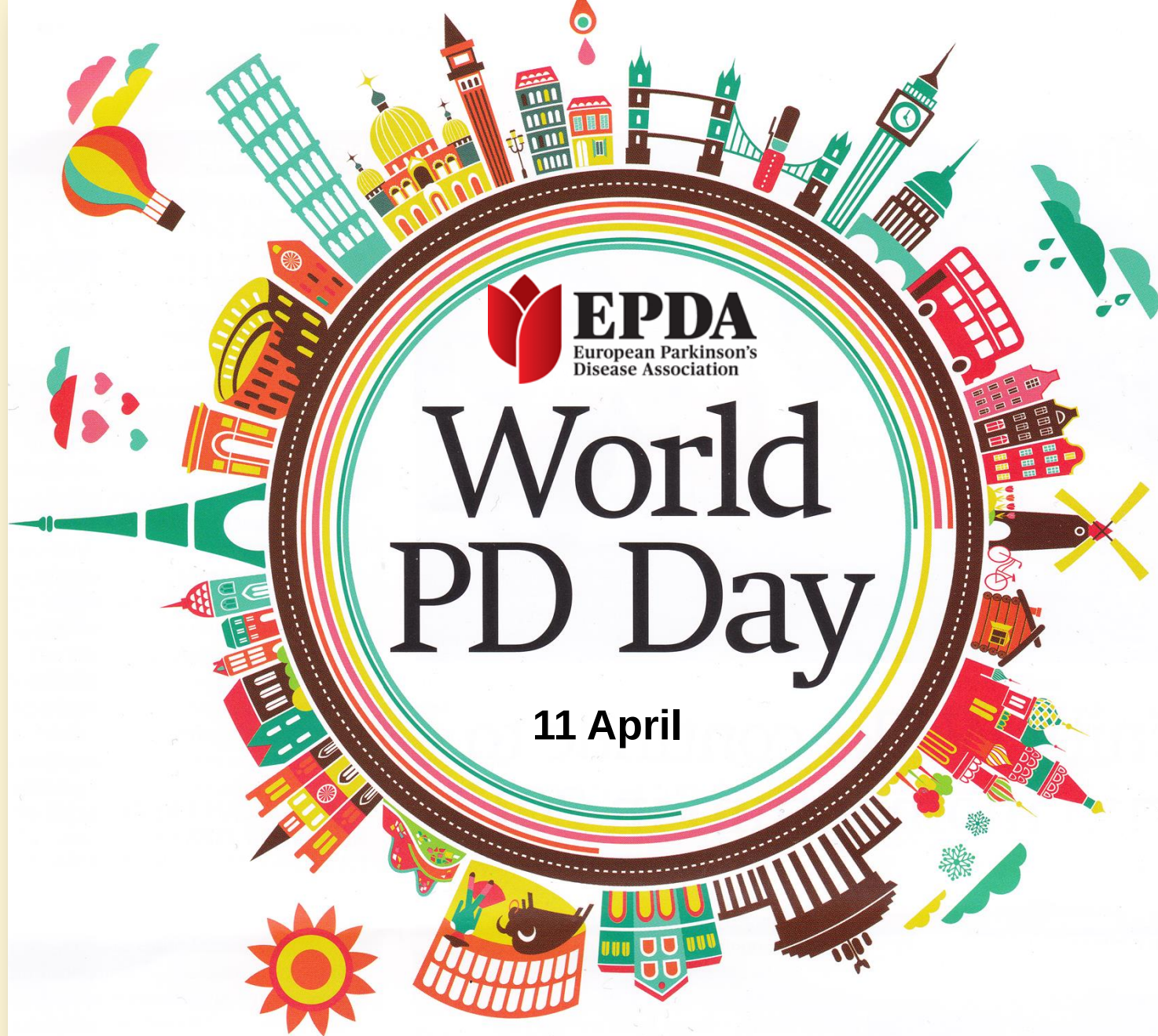
«... хотя в настоящий момент точная природа болезни неизвестна, её не стоит относить к неизлечимым. Напротив, имеется достаточно оснований, чтобы надеяться на открытие методов лечения, с помощью которых процесс болезни может быть остановлен».

Церковь Святого Леонардо тесно связана с жизнью Джеймса Паркинсона. Его в ней крестили, там проходили его венчание и погребение

*Дж. Паркинсон
«Эссе о дрожательном параличе», 1817*

***11 April –
World Parkinson's
Disease Day***



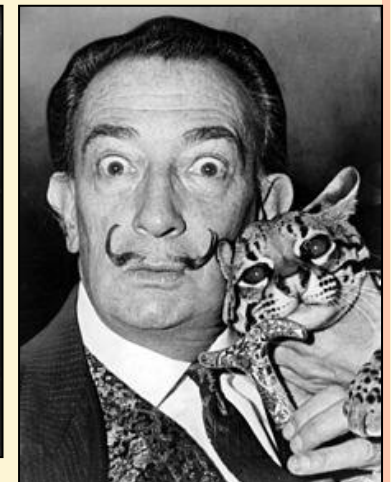
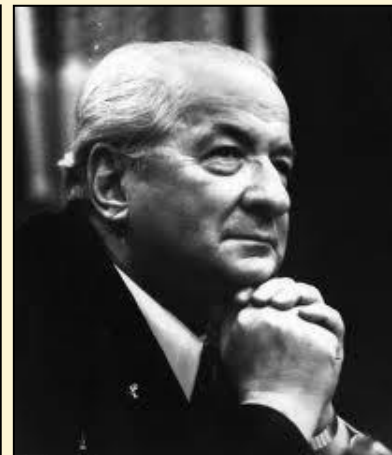


БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА: СТАТИСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ВОЗ

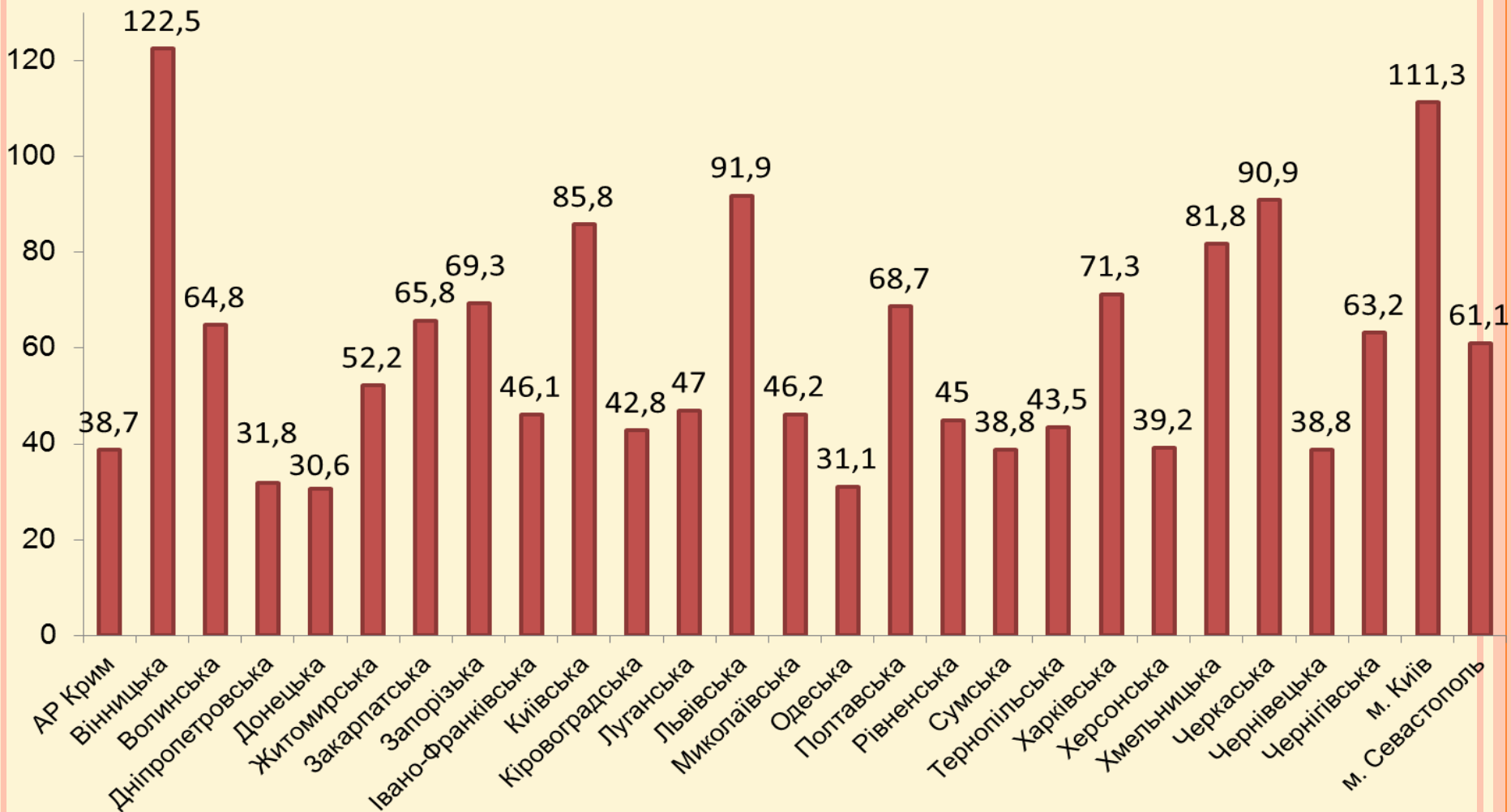
- **Заболеваемость в год: 35 на 100.000**
- **Распространенность:**
 - **от 120 до 180 на 100.000 населения.**
 - **В Украине – 133 на 100.000 (С.П. Московко)**
- **Распространенность у пожилых: до 3,2 %**
- **В мире – более 5 млн. больных БП**
- **К 2020 году – до 9 млн. больных БП**

What were these people have in common?

A chronic & progressive neurodegenerative movement disorder

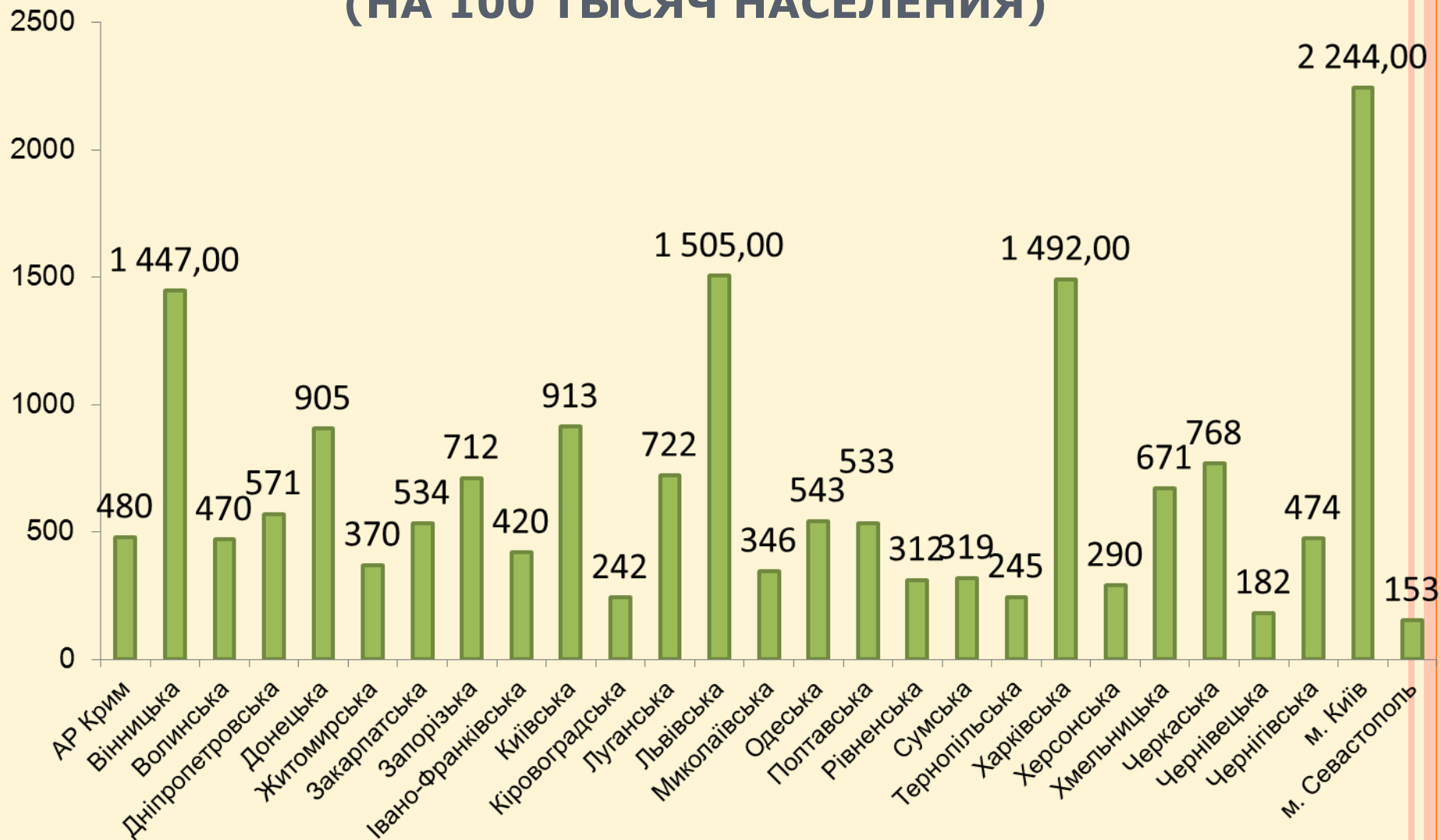


БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА: СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В 2012 ГОДУ ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ НА 100 ТЫСЯЧ НАСЕЛЕНИЯ



проф. Мищенко Т.С., 2013

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА: СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В 2012 ГОДУ НАХОДЯТСЯ НА ДИСПАНСЕРНОМ НАБЛЮДЕНИИ (НА 100 ТЫСЯЧ НАСЕЛЕНИЯ)



проф. Мищенко Т.С., 2013

THE COST OF PARKINSON'S DISEASE IN EUROPE

The UK

In 2003, the annual cost of care per person for all people with Parkinson's by age was £5,993 (€9,975). A move from the home to residential care was associated with an estimated 500% cost increase.



France

In 1999, the average yearly cost of treating Parkinson's was estimated at €4,421 per person, resulting in an approximate expenditure of €354 million across the estimated 80,000 people with Parkinson's living in France.

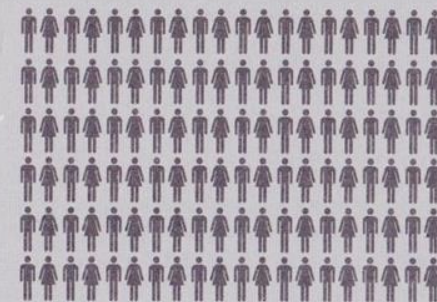
Spain

Direct costs were significantly higher in 2009 among younger people with Parkinson's and those with a greater severity of disease.



Sweden

Total direct costs of Parkinson's were €8,328 per person in 2011, of which only 21% were drug costs.

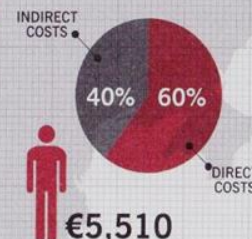


1,200,000+

The amount of people living with Parkinson's in Europe, according to the latest estimates (from 2005). This number is forecast to double by 2030.

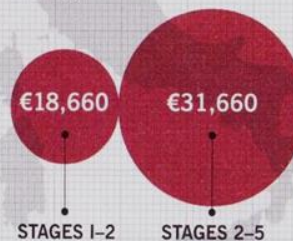
The Czech Republic

Total semi-annual costs of Parkinson's were €5,510 per person in 2010. Direct costs accounted for 60%, while indirect costs accounted for 40%.



Germany

A 2010 German study revealed that the costs per person range from €18,660 for Hoehn and Yahr stages 1-2, and €31,660 for Hoehn and Yahr stages 2-5.



The severity of Parkinson's differs from person to person and every case is different.

€13.9 billion

The estimated annual European cost of Parkinson's. The economic impact of the disease is enormous.

1,200,000

The number of people
living with
Parkinson's in Europe
today – and this figure
is set to double by
2030

€13.9 billion

This is the current
estimated annual total cost
of Parkinson's in Europe –
and this figure is set to
increase as the number of
people living with the
disease continues to grow
due to the ageing
population

THE EUROPEAN
PARKINSON'S DISEASE
STANDARDS OF
CARE CONSENSUS
STATEMENT

Volume 1, 2011

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РИСК ЗАБОЛЕВАНИЯ БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

СНИЖАЮТ РИСКИ

Доказанные

- Курение
- Употребление кофе



Вероятные

- Высокий уровень уратов
- Высокая физическая активность
- Высокий уровень холестерина

Возможные

- Высокое потребление с пищей витамина Е
- Длительный прием НПВС, статинов, антагонистов кальция
- Сахарный диабет [?]
- Алкоголь

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РИСК ЗАБОЛЕВАНИЯ БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

ПОВЫШАЮТ РИСКИ

Доказанные

- Возраст
- Семейный анамнез
- Мужской пол
- Психоэмоциональный стресс
- Цереброваскулярная патология

Вероятные

- Средовые нейротоксины (марганец, ртуть, цезий, метанол, этанол, лаки, героин)
- Гербициды и пестициды
- Пронейротоксин МФТП паракват

Возможные

- Овариозэктомия
- Тяжелые металлы
- Рыжий цвет волос
- Повторные ЧМТ
- Воздействие электромагнитных полей
- Высокое потребление животных жиров и молочных продуктов
- Избыточный вес
- Работа учителем или медработником

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Моторные

Гипокинезия
Ригидность
Тремор покоя
Постуральный тремор
Постуральная неустойчивость
Нарушение ходьбы
Застывания
Дистония



Немоторные

Аносмия
Когнитивные нарушения/деменция
Депрессия и другие аффективные нарушения
Психотические нарушения
Вегетативная дисфункция
Нарушение сна и бодрствования
Болевые синдромы
Усталость

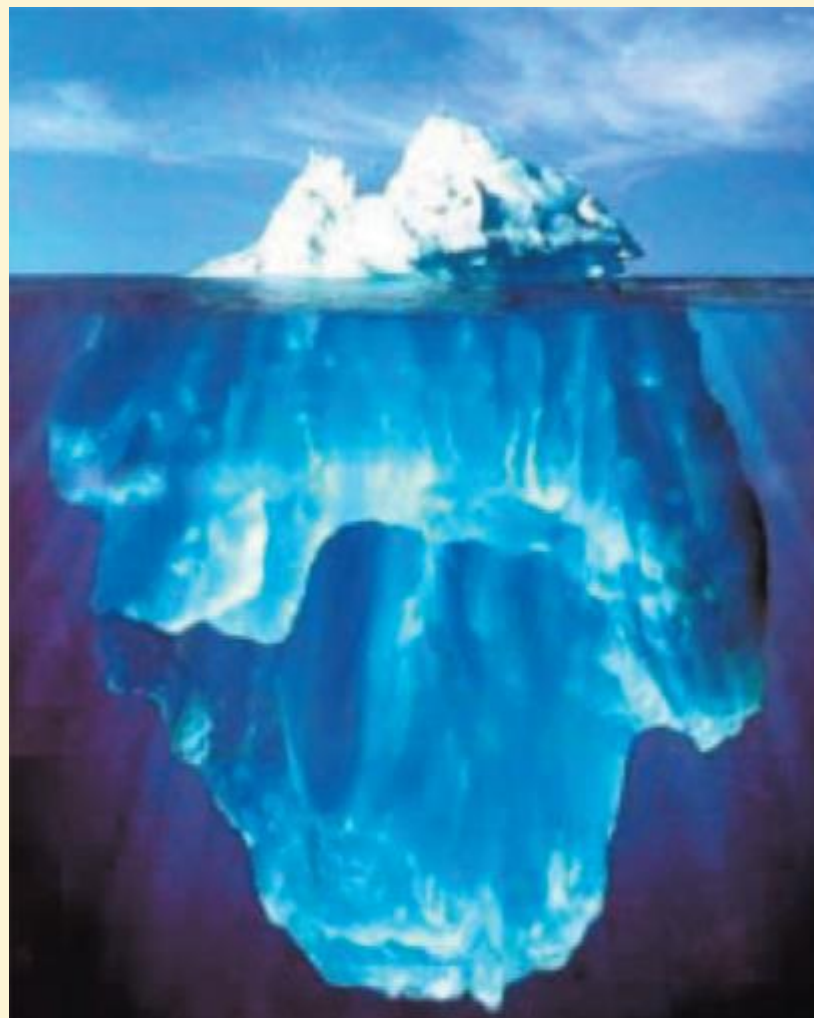
ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

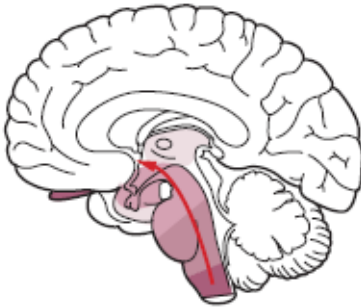
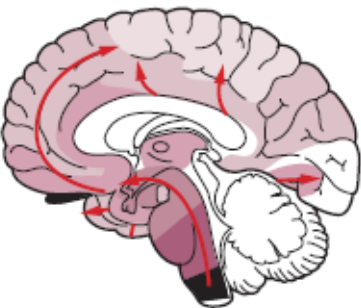


НЕМОТОРНЫЕ МАРКЕРЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Доклинические

- Мутации генов
- Эссенциальный тремор
- Аносмия
- Запоры
- REM фаза нарушений сна
- Боль в плече
- Рыжий или светлый цвет волос
- Замедление времени реакции
- Снижение эмоциональности
- Снижение уровня мочевой кислоты
- Снижение холестерина липопротеидов низкой плотности
- Imaging: MRI-DTI, PET, SPECT, сонография



Braak stage		Lesion sites	Clinical features
1		• Mostly, medulla oblongata ◦ Dorsal IX/X motor nucleus ◦ and/or intermediate reticular zone • Frequently, anterior olfactory nucleus	• The areas involved in the preclinical stage 1 and 2 are thought to be key areas that mediate non-motor symptoms such as ◦ olfactory dysfunction (hyposmia) ◦ sleep disturbances (RBD*; restless legs syndrome) ◦ other autonomic abnormalities
2		• Caudal raphe nuclei • Gigantocellular reticular nucleus • Coeruleus-subcoeruleus complex	
3		• Midbrain ◦ Substantia nigra pars compacta ◦ Other deep nuclei of the midbrain	• Typical PD triad ◦ Tremor ◦ Rigidity ◦ Bradykinesia
4		• Forebrain ◦ Basal prosencephalon ◦ Mesocortex – Temporal mesocortex – Allocortex (neocortex is unaffected)	
5		• Neocortex ◦ High order sensory association areas of neocortex ◦ Prefrontal neocortex	• Neuropsychiatric symptoms • Cognitive impairment
6		• Neocortex ◦ First order sensory association areas ◦ Premotor areas ◦ Primary sensory areas (occasionally) ◦ Primary motor field (occasionally)	

Stage 2,0 - 2,5

Стадия 2,0–2,5

Стадия 1,0–1,5

Stage 3

Стадия 3



М.Хоehn а. М.Yahr, 1967

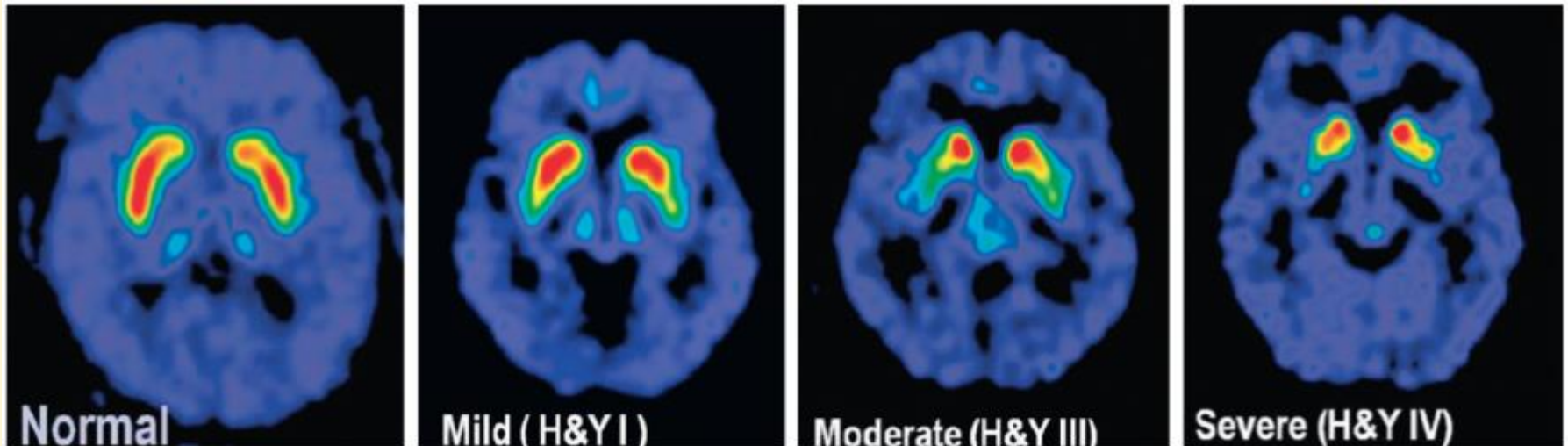
Стадия 5



Стадия 4

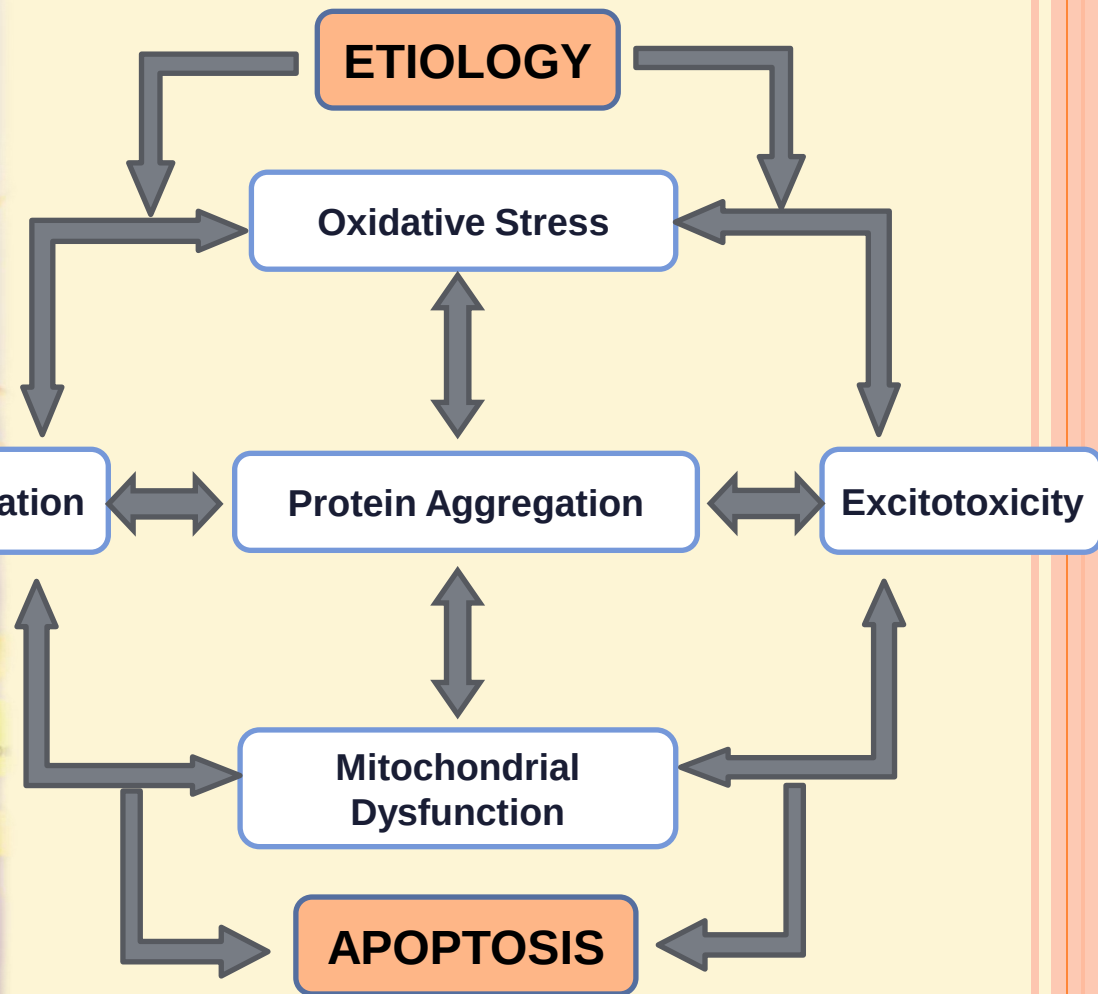
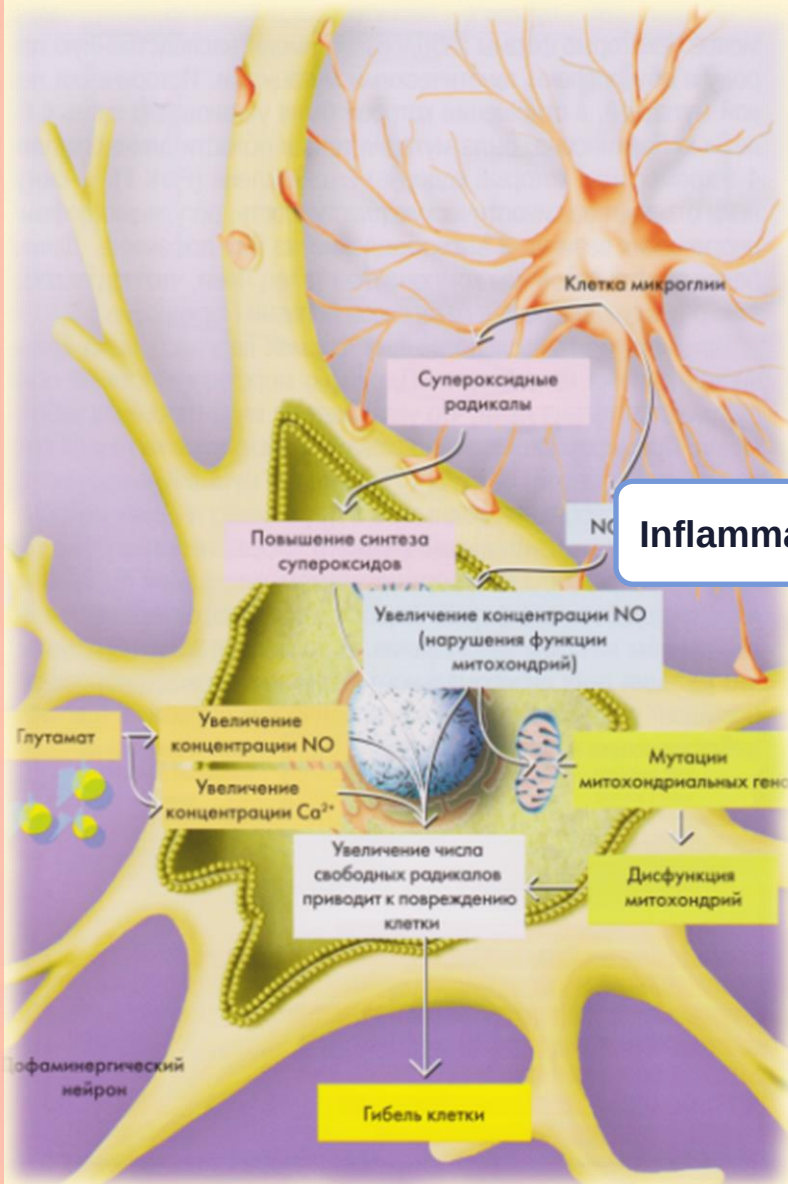


Examples of FDOPA PET scans with clinical progression of PD



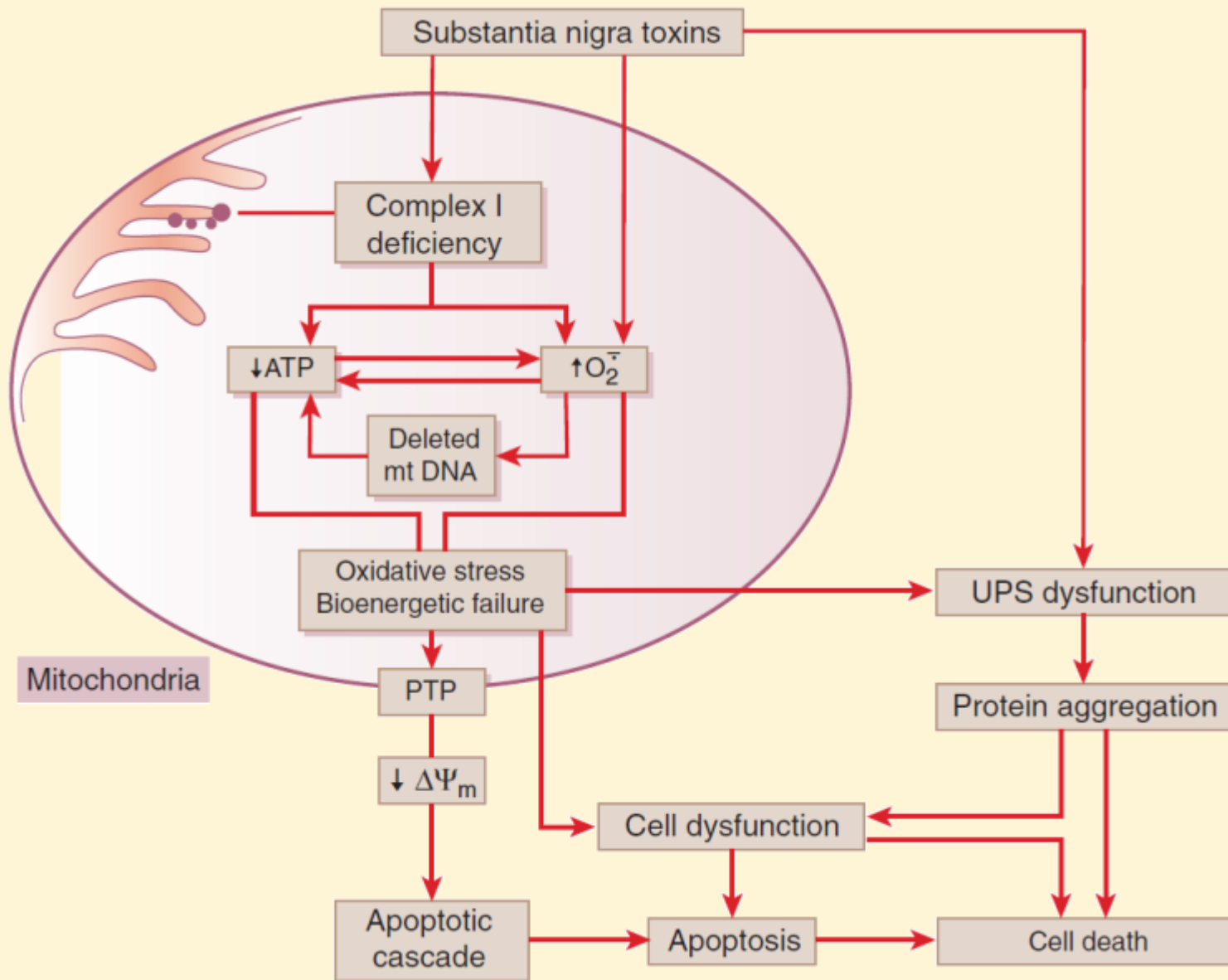
FDOPA uptake is lost in a progressive pattern, first and most severely in the posterior putamen, then the anterior putamen, and finally the caudate nucleus. In the most severe state shown here, there is still FDOPA uptake in the caudate nucleus. H&Y, Hoehn and Yahr stage. Courtesy of David Eidelberg, MD.

ГИБЕЛЬ НЕЙРОНОВ: АПОПТОЗ

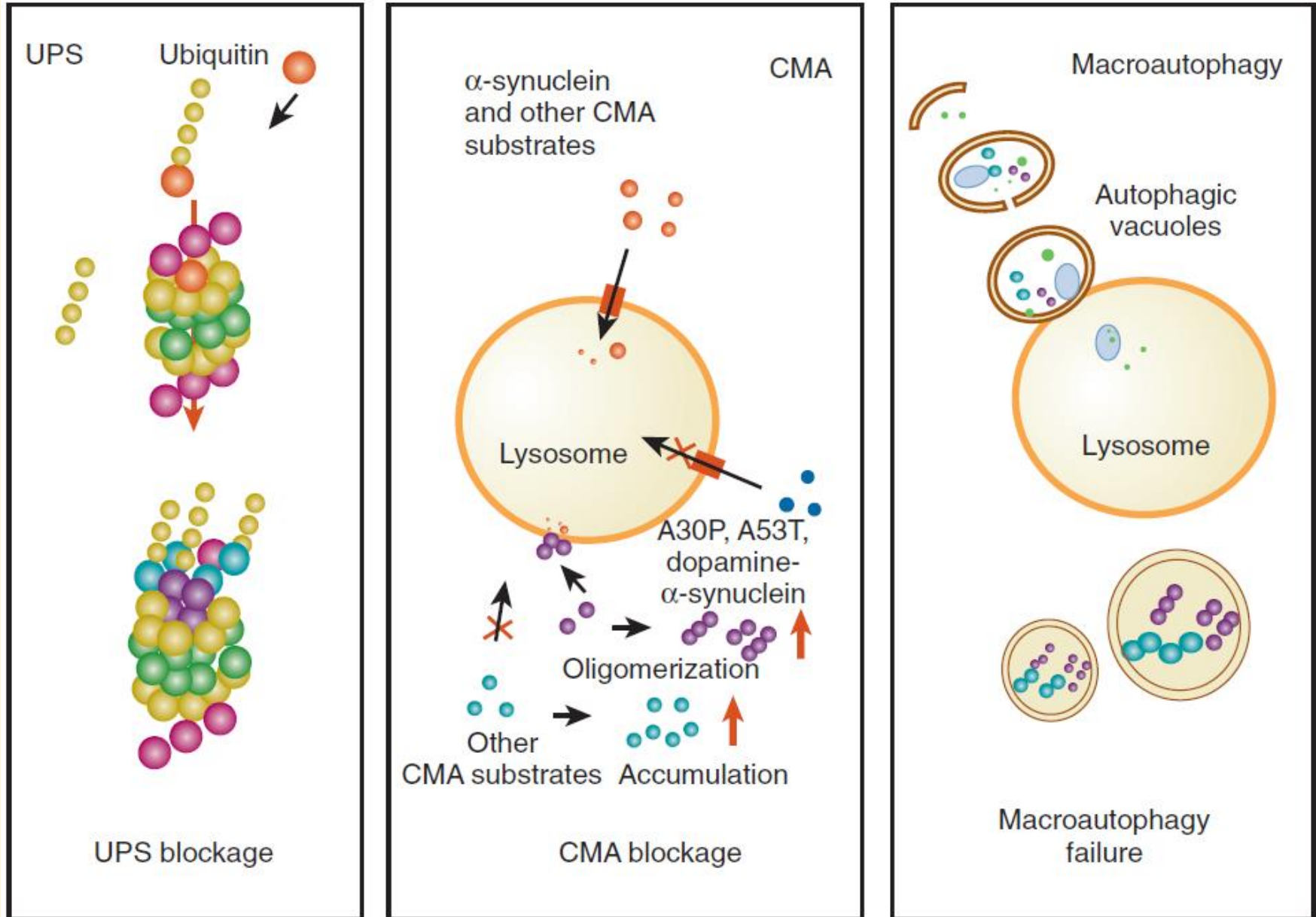


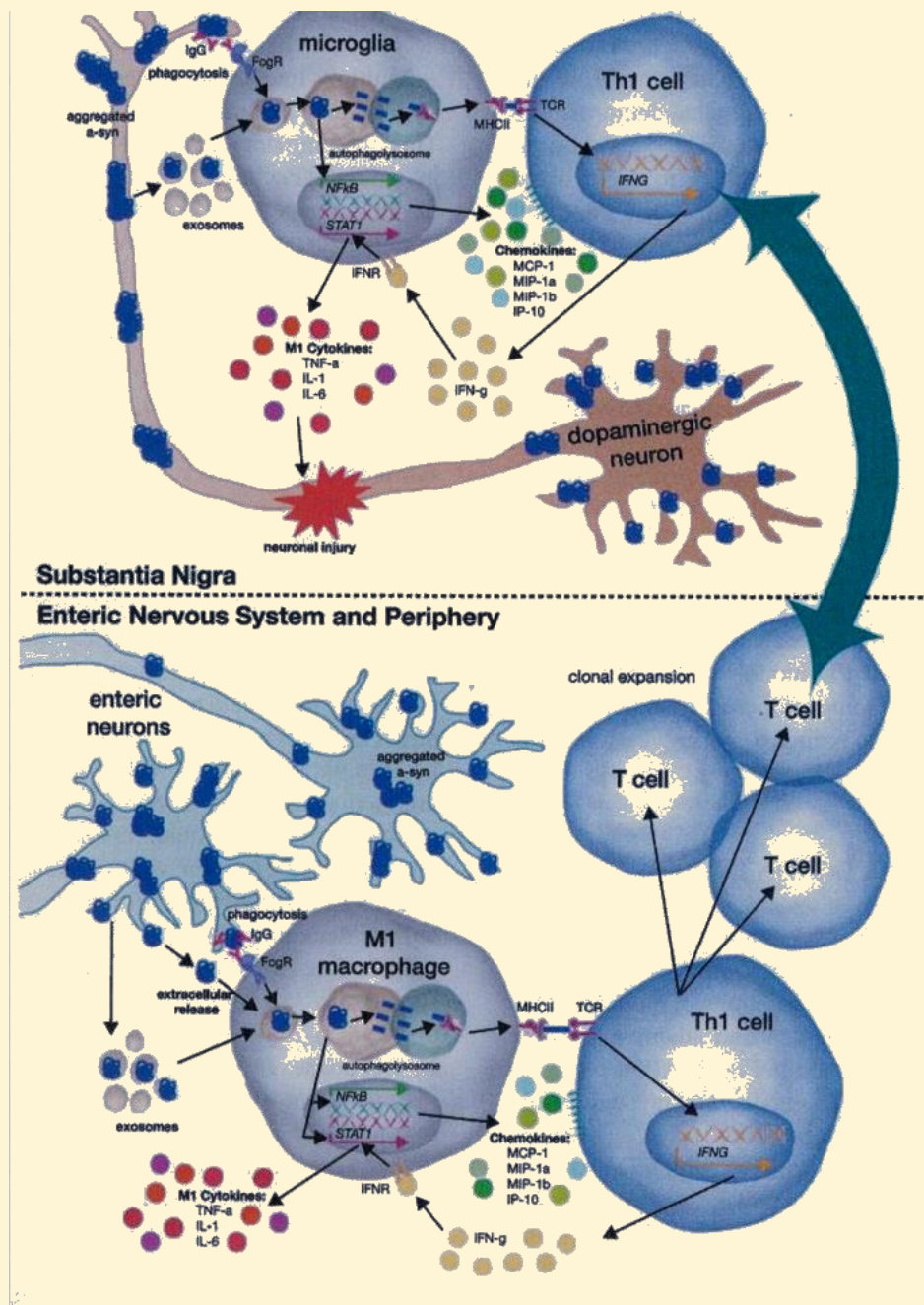
Факторы, вовлекаемые в патогенез смерти ДА-нейронов

Mitochondrial dysfunction and cell death

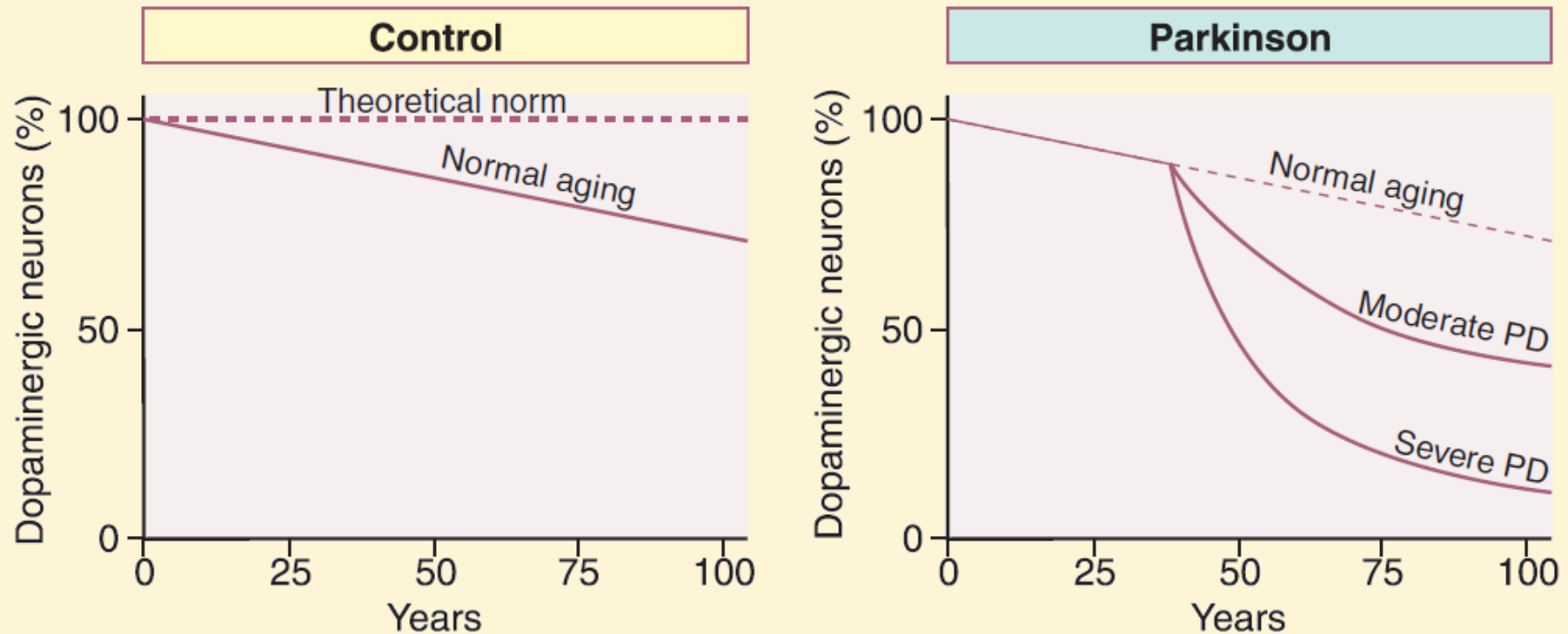


Altered α -synuclein degradation in Parkinson disease





The temporal pattern of dopaminergic cell loss in Parkinson's disease



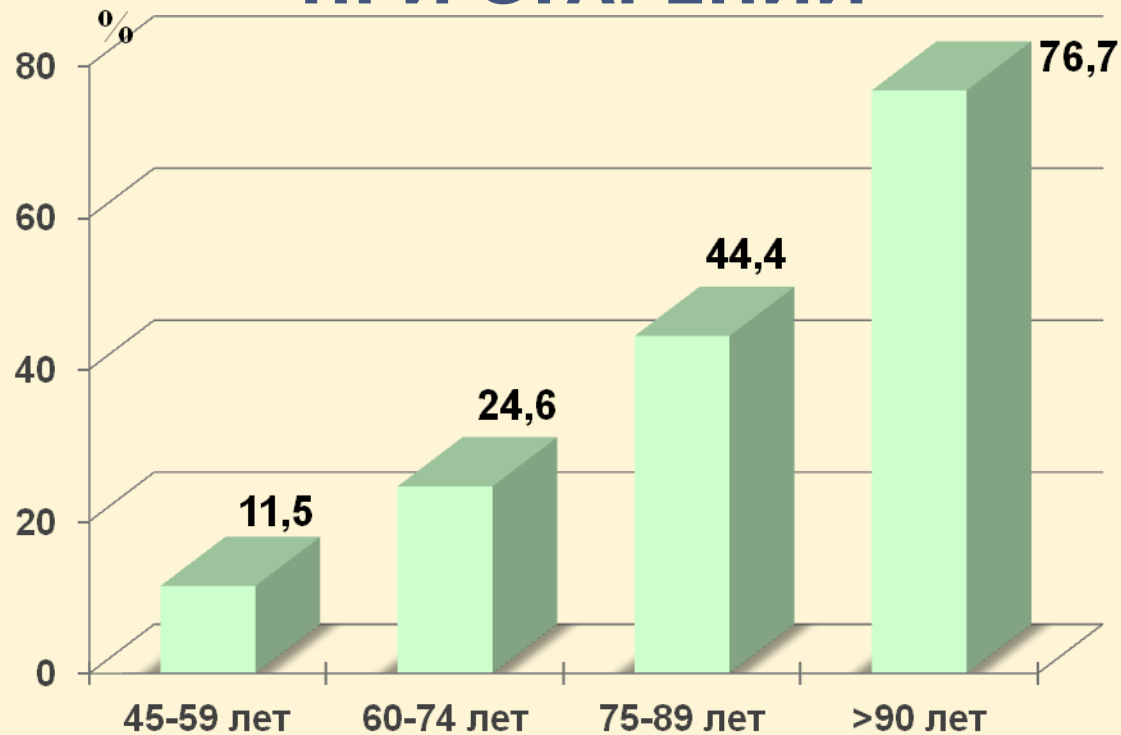
Whereas in normal aging, a slow and steady decline in the number of dopaminergic neurons occurs, this decline is much sharper in Parkinson's disease (variable, either relatively slow in some forms of the disease, or abrupt in severe cases), beginning (presumably) in middle age for the classic forms of the disease

МАНЬКОВСКИЙ НИКИТА БОРИСОВИЧ



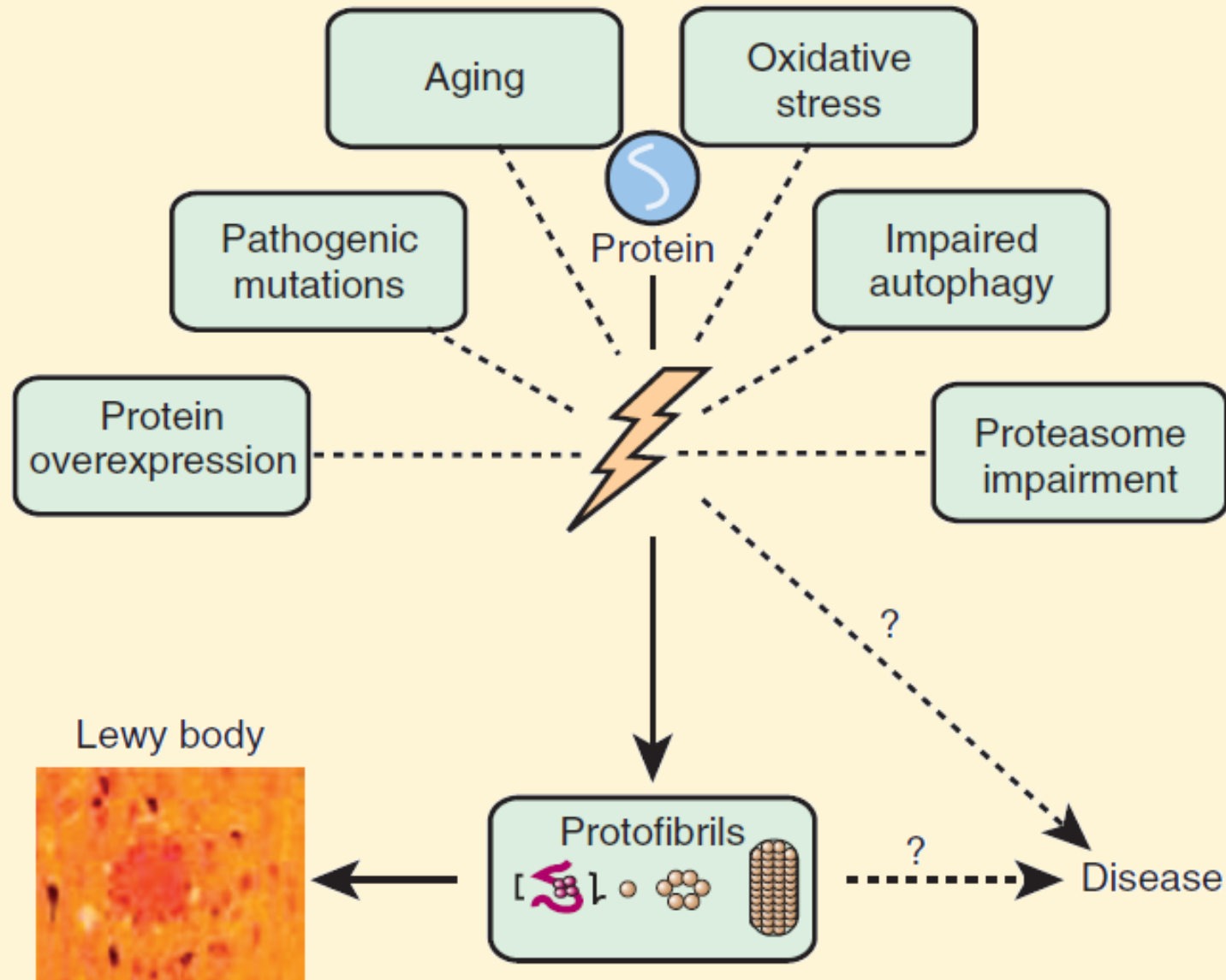
Возрастные и абиотрофические изменения в коре и подкорковых структурах обнаруживают принципиальное сходство с изменениями, свойственными болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера. **Эти заболевания вырастают из проявлений старения, когда дополнительные декомпенсирующие факторы превращают скрыто текущие нейродегенеративные процессы в манифестные клинические синдромы.** В результате – возрастные изменения ЦНС облегчают развитие патологических процессов и делают относительно четкими нозологические границы в пожилом и старческом возрасте.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЯЕМОСТИ ЭКСТРАПИРАМИДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ СТАРЕНИИ



- Одним из ведущих признаков старения ЦНС является экстрапирамидная недостаточность (ЭПН), формирующая т. наз. «синдром пожилого человека»
- Возрастная ЭПН является фактором риска развития паркинсонизма
- У 7.5 - 10% лиц старше 60 лет возрастная ЭПН трансформируется в болезнь Паркинсона

Factors that lead to the formation of α -synuclein protofibrils that could result in neurodegeneration



Наследственные формы паркинсонизма с установленным генетическим дефектом

Тип наследования	Название локуса	Хромосома	Продукт гена	Наличие телец Леви
АД	PARK 1	4q21-23	Альфа-синуклеин	+
=	PARK 3	2p13	Альфа-синуклеин	+
=	PARK 4	4q21	?	+
=	PARK 5	4p14-15	Альфа-синуклеин	?
=	PARK 8	12p11.2-q13.1	Альфа-синуклеин	+/-
=	(LRRK 2)	2q22-23	УКГ – L1	?
АР	NURR 1	6q25.2-27	Дардарин	+/-
=	PARK 2	1p35-36	NURR 1	?
=	PARK 6	1p36	Паркин	?
=	PARK 7	1p36	PINK-1	?
=	PARK 9	1p32	DJ-1	?
?	PARK 10	2q36-37	?	?
?	PARK 11		?	?

Ключевые гены болезни Паркинсона

Локус	Ген/Белок	Наследование	Возможная функция
PARK1/ PARK4	SNCA / α -синуклеин	АД	Пресинаптический белок, компонент телец Леви, играет важную роль в экзо- и эндоцитозе
PARK2	PARK2 / Паркин	АР	Убиквитин Е3 лидаза, играет важную роль в убиквитин-зависимом протеолизе и митофагии
PARK6	PINK1 / Серин/треонин-протеинкиназа PINK1	АР	Митохондриальная протеин киназа, играет важную роль в митофагии
PARK7	PARK7/ Белок DJ-1	АР	Шаперон, является сенсором оксидативного стресса и защищает клетки от токсических воздействий
PARK8	LRRK2/ Киназа 2 с лейцин богатыми повторами, дардарин	АД	Протеин киназа, принимает участие в контроле над обменом синаптических везикул и динамикой цитоскелета, в функционировании митохондрий, лизосом и аппарата Гольджи
PARK9	ATP13A2 / АТФаза 13A2	АР	Лизосомная АТФаза, играет важную роль в лизосомной аутофагии
–	VSP35 / Вакулярный белок VSP35	АД	Обеспечивает обратный транспорт эндосом к комплексу Гольджи
–	GBA / Бета-глюкоцереброзидаза	–	Принимает участие в лизосомной аутофагии
–	MART / Белок тау	–	Играет важную роль в формировании и поддержании цитоскелета

Примечание: АД – аутосомно-доминантное; АР – аутосомно-рецессивное

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Болезнь Паркинсона - хроническое, прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции с накоплением в них белка α -синуклеина и образованием особых внутриклеточных включений (телец Леви), которое проявляется сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, а также широким спектром немоторных проявлений (психических, вегетативных, сенсорных и др.)

Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. Экстрапирамидные расстройства.-М, МЕДпресс-информ.2002.-606с.
Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга.-М, 2003.-246с.

S.Fahn, J.Jankovic, M.Hallett Principles and Practice of Movement Disorders Elsevier, 2011 p.357

H.Braak, K.Del Tredici Neuroanatomy and Pathology of Sporadic Parkinson's Disease, Springer 2009 p.119

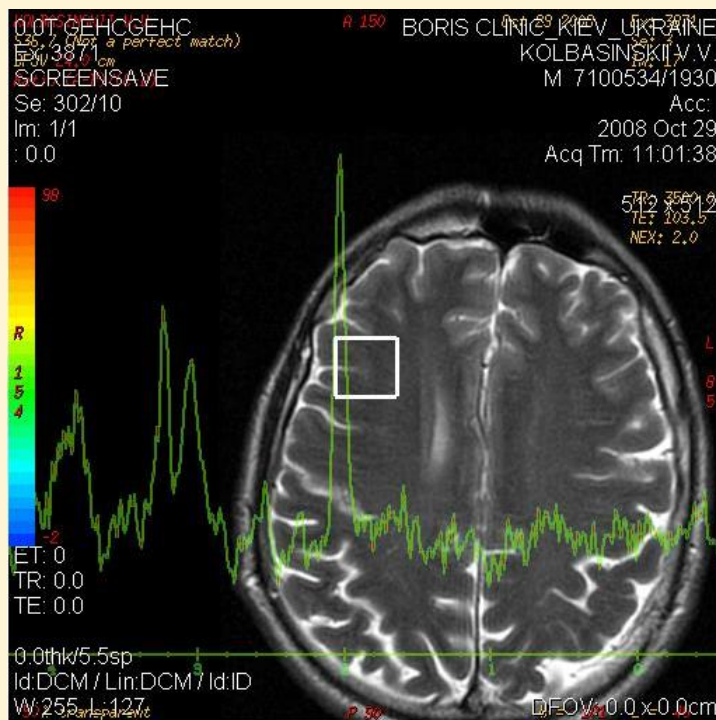
Non-motor symptoms of Parkinson's Disease Eds: K.Ray Chaudhuri, E.Tolosa, A.Schapira, W.Poewe OXFORD univ. press 2009

Диагностика болезни Паркинсона

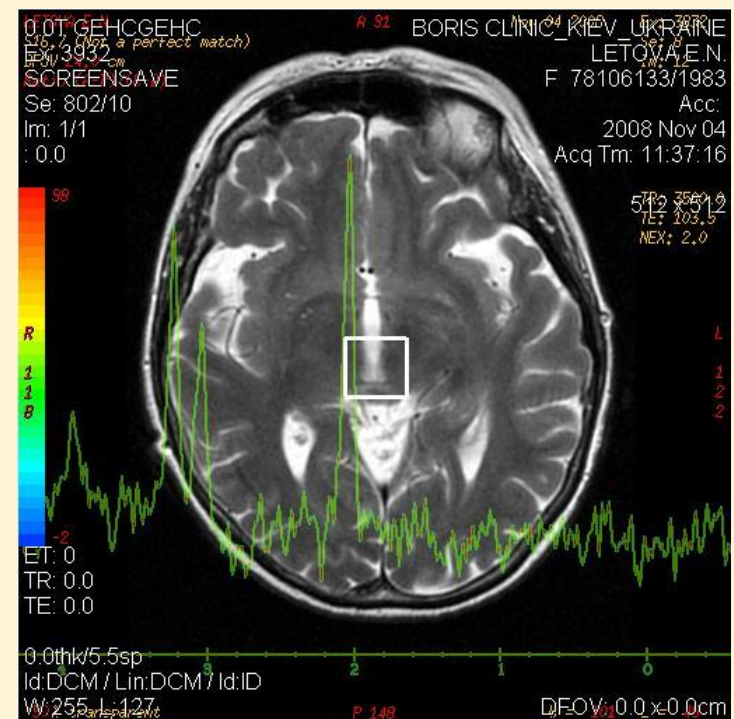
До последнего времени диагноз болезни Паркинсона оставался клиническим

КТ и МРТ в стандартном режиме использовались в основном для дифференциальной диагностики болезни Паркинсона с другими заболеваниями (поражениями) ЦНС

Магниторезонансная спектроскопия (МРС)



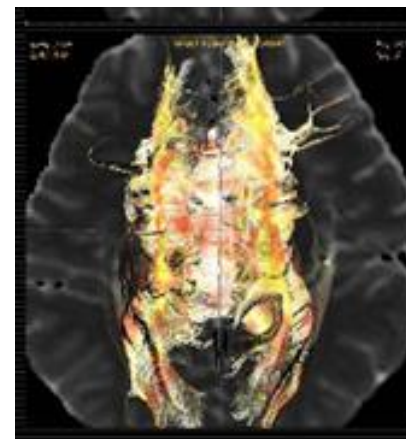
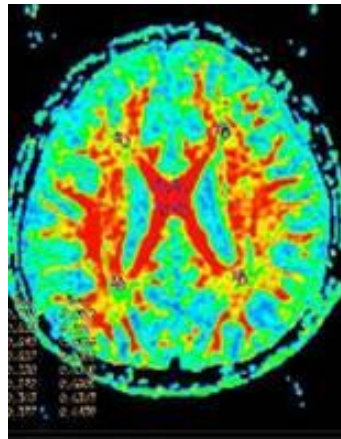
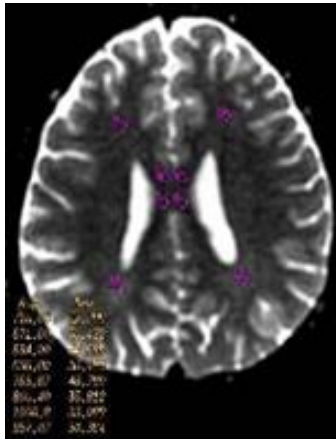
Пример 1H спектра in vivo, полученного в белом веществе больших полушарий головного мозга пациента с БП (м, 70 лет, длительность заболевания 8 лет).



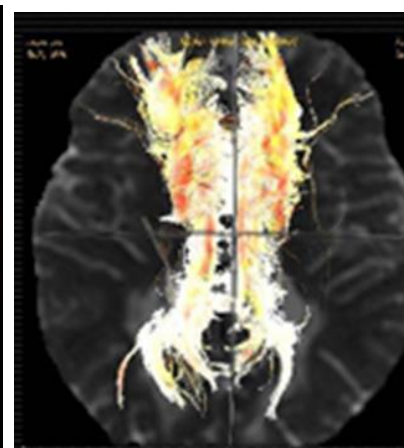
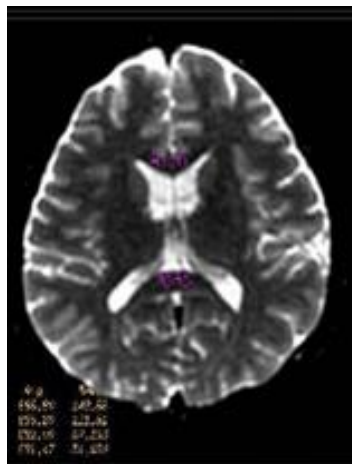
Пример 1H спектра in vivo, полученного в срединных гиппокампальных структурах пациентки с БП (ж, 64 года, длительность заболевания 4 года).

Диффузионно взвешенное МРТ-изображение и нейро-
проводящие пути БВГМ при болезни Паркинсона у
недементного пациента (А) и у пациента с признаками
когнитивного снижения (Б)

A



Б



Повышение содержания железа в *s. nigra* при болезни Паркинсона

А



Ранняя стадия болезни

Б

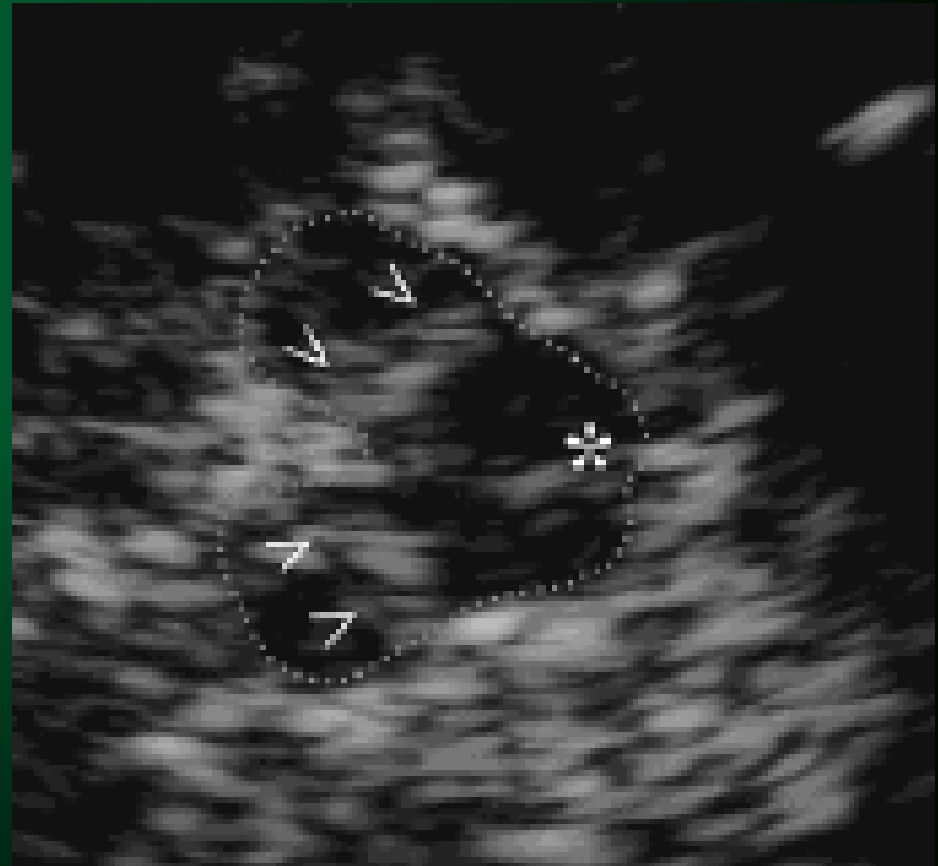


Поздняя стадия болезни

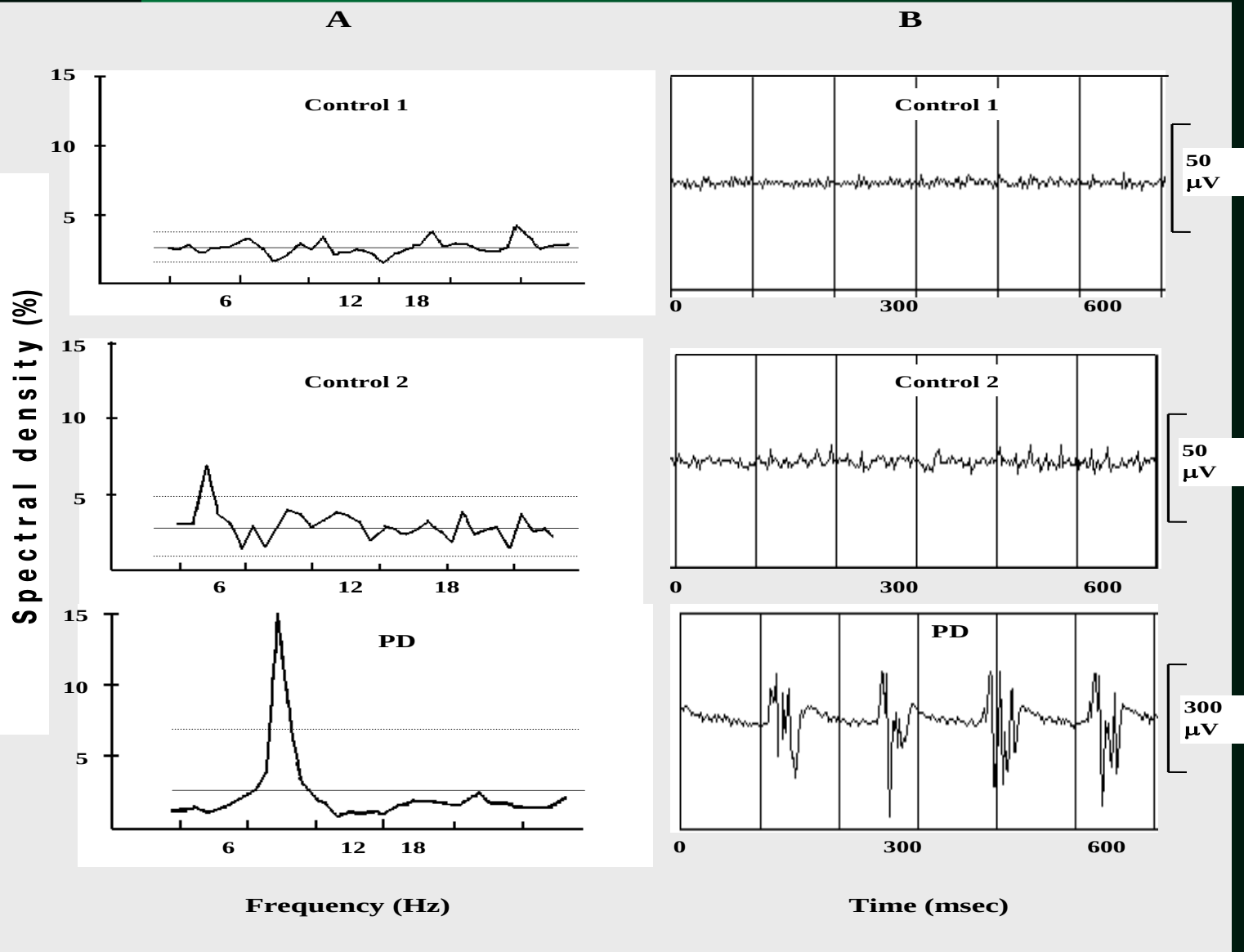
Транскраниальная сонография при болезни Паркинсона



Норма



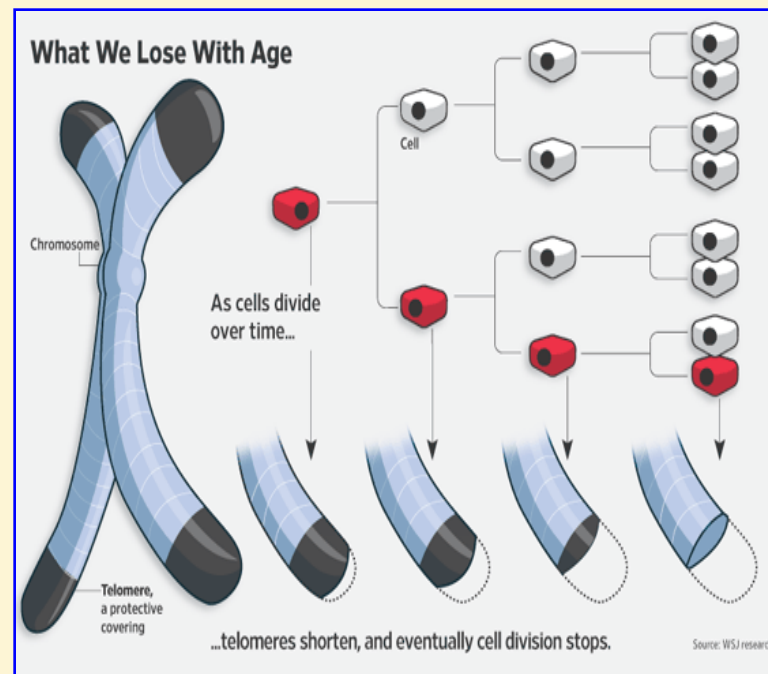
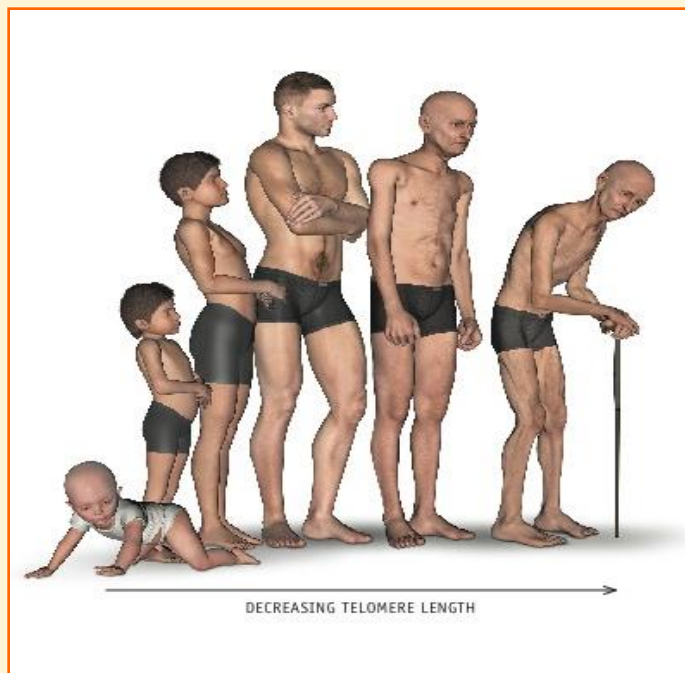
Болезнь Паркинсона



Спектры мощности частоты огибающей ЭМГ (А) и образцы ЭМГ
покоя (В) у здоровых людей (1 и 2) и больного БП в состоянии “OFF”

СЧЕТЧИК ДЕЛЕНИЙ

- укорочение теломер можно рассматривать как молекулярные часы, которые определяют репликативный потенциал "смертной" клетки



УКОРОЧЕНИЕ ТЕЛОМЕР С ВОЗРАСТОМ



Vaziri et al. *AJHG* (1995)

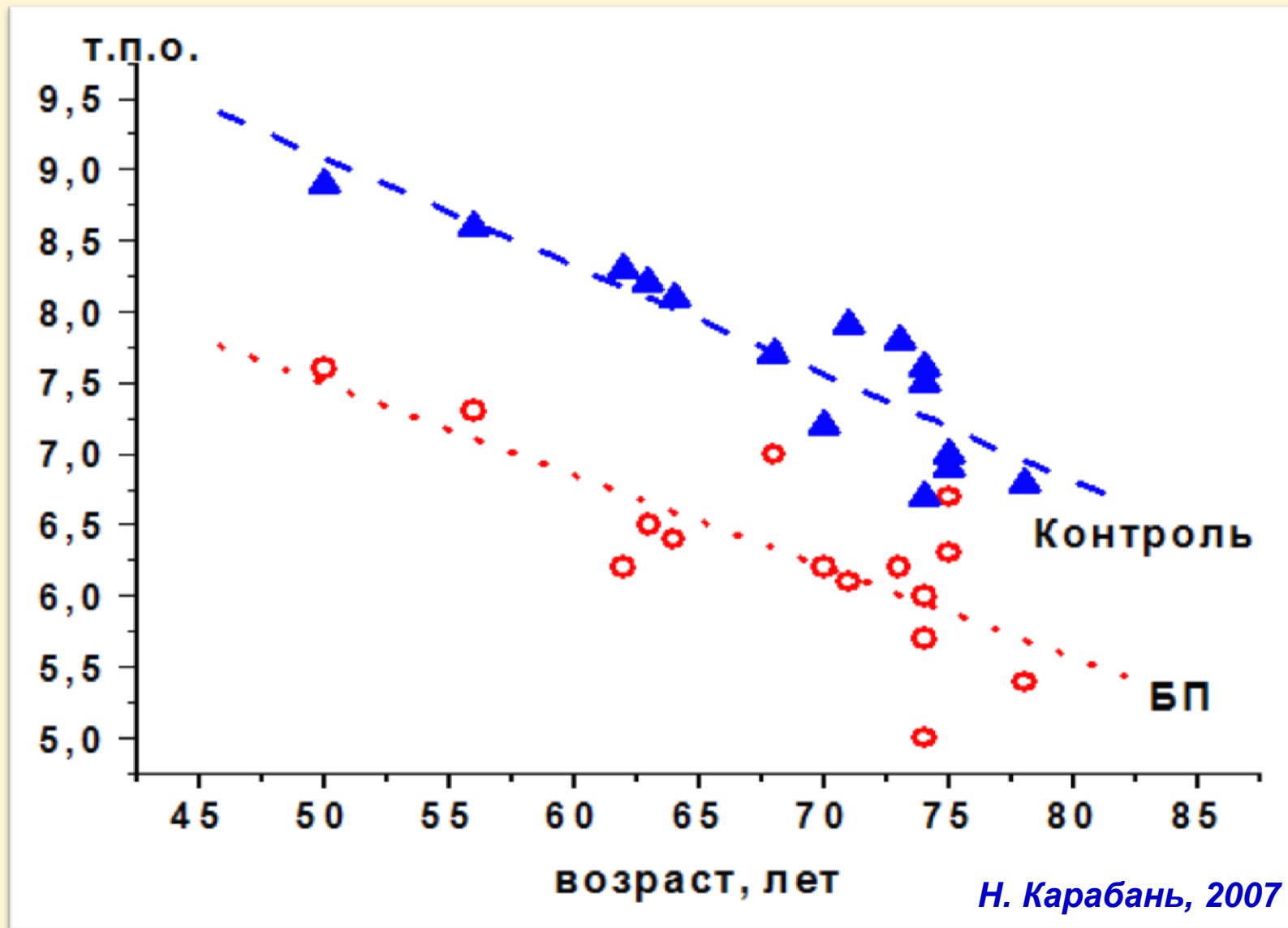
ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕЛОМЕР

Длина теломер у пациентов

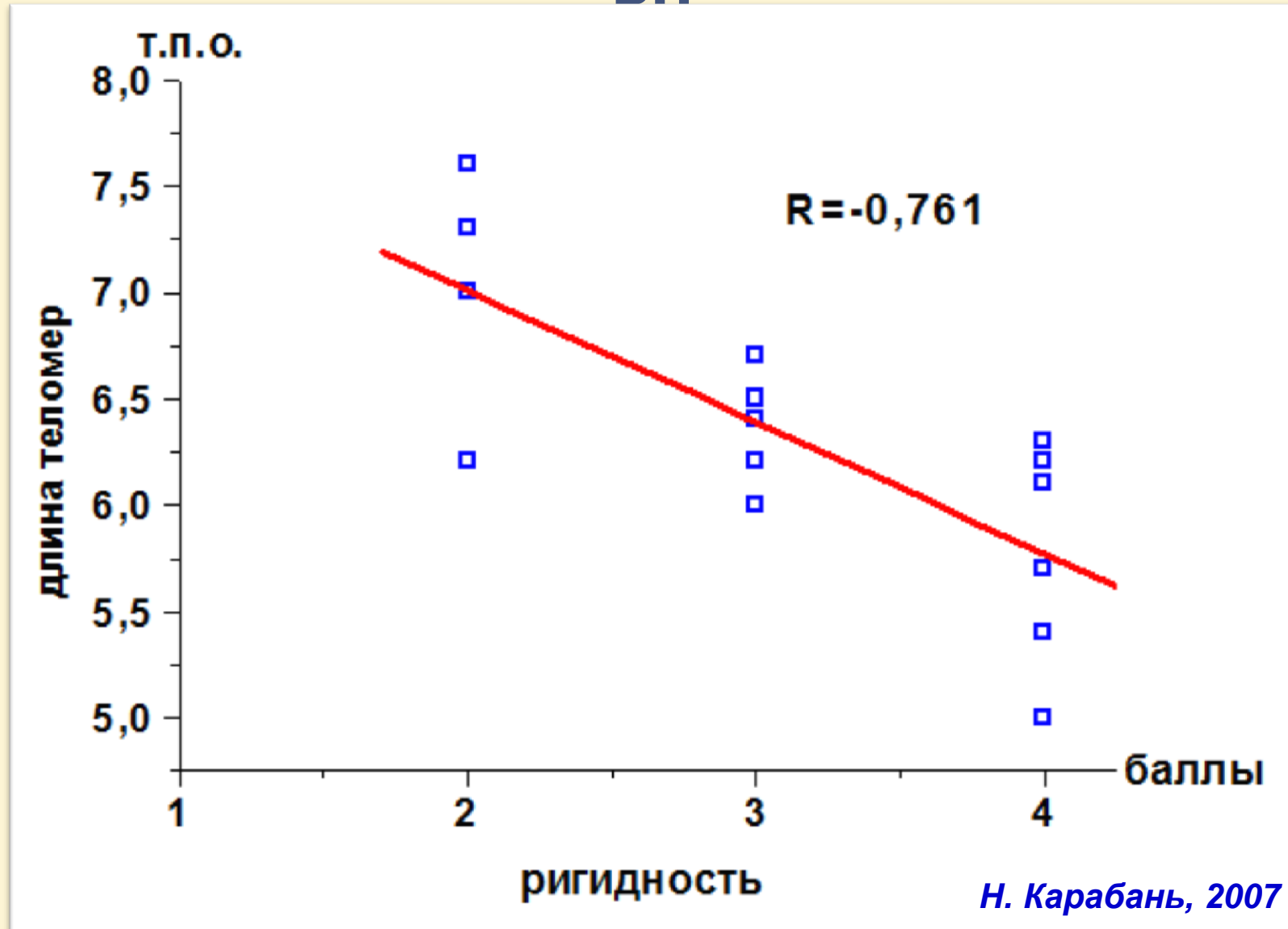


А. Коляда, И. Карабань (2012)

ДЛИНА ТЕЛОМЕР У БОЛЬНЫХ БП И ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА



КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ДЛИНОЙ ТЕЛОМЕР И ВЫРАЖЕННОСТЬЮ РИГИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ БП



Алгоритм выявления лиц с высоким риском развития БП

Случайная популяционная
выборка: (неврологически
здоровые лица)

- Сонография черной субстанции
- Мутации в генах паркинсонизма

Лица с гиперэхогенностью черной субстанции и/или
носители мутаций

Группа **первичного риска БП**
(наличие «первичных»
биомаркеров)

- Нарушения движений глаз
в координированном тесте
- Гипосмия
- Нарушение цветовосприятия
- Немоторные симптомы
- Тонкие моторные нарушения

Лица с одним или несколькими изучаемыми
«малыми» признаками

Группа **«высокого риска» БП**
(комбинация первичного и
«малых», или вторичных
биомаркеров)

Проспективное
наблюдение

Диагностика болезни Паркинсона

1. Нозологический диагноз.

2. Клинический диагноз:

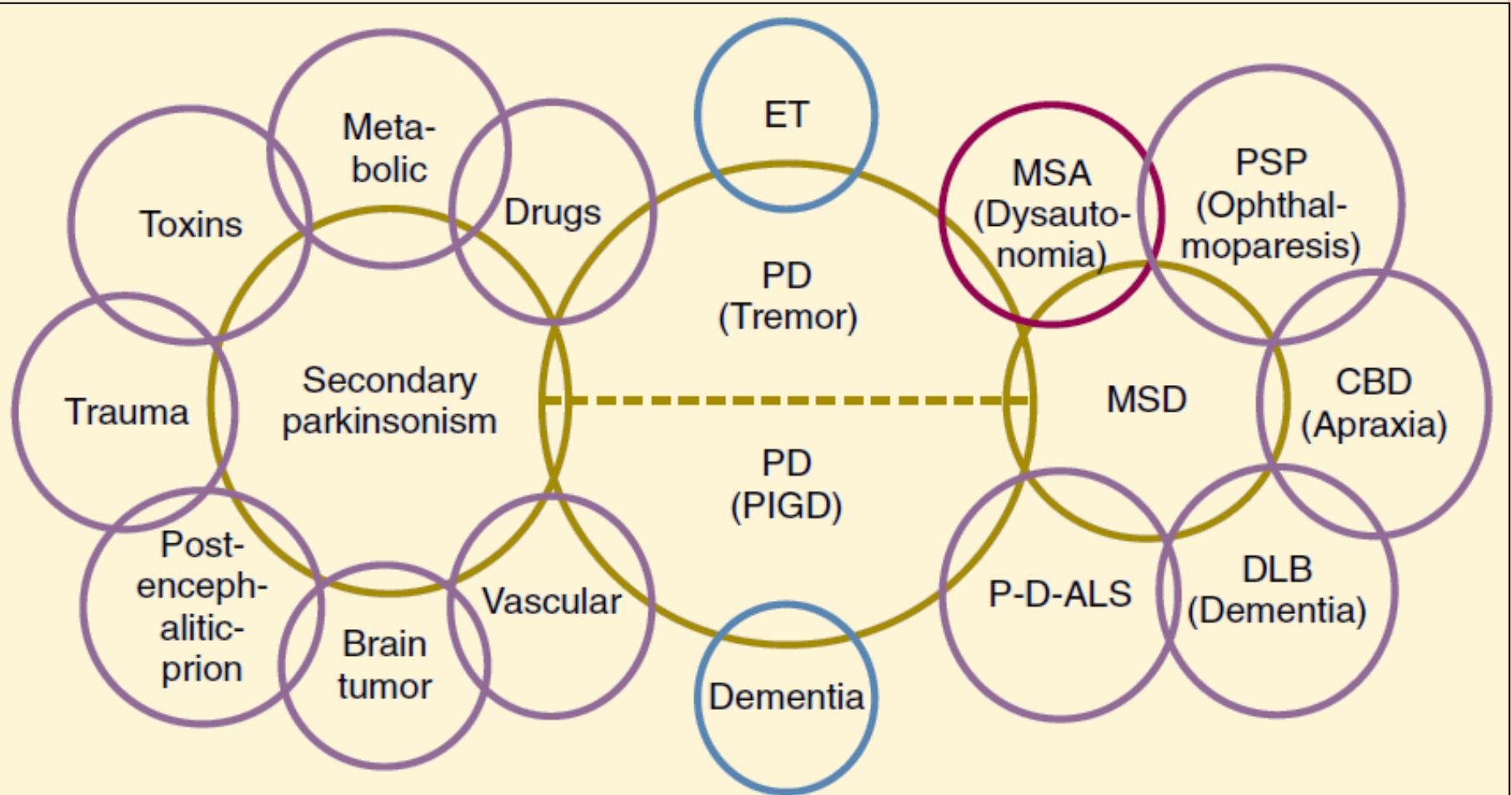
- унифицированная рейтинговая шкала оценки двигательной активности (Fahn C. e.a. 1987);
- шкала стадийности болезни (Hoehn, Yahr, 1967).

3. Леводопа-тестирование.

4. Нейровизуализационный диагноз и ПЭТ-критерии.

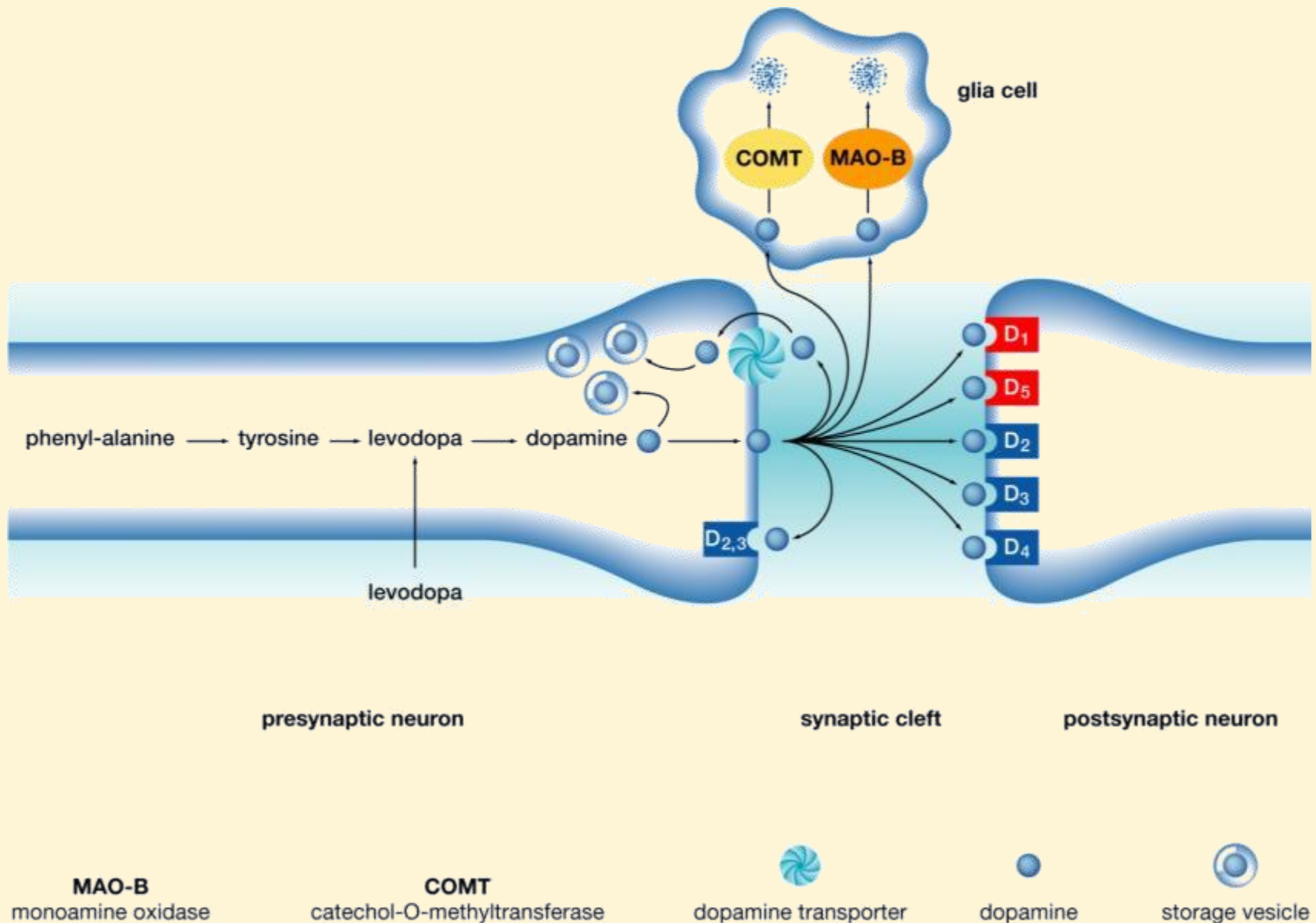
5. ЭМГ-диагностика.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PD



CBD, corticobasal degeneration; DLB, dementia with Lewy bodies; ET, essential tremor; MSA, multiple system atrophy; MSD, multiple system degeneration; P-D-ALS, parkinsonism–dementia–amyotrophic lateral sclerosis difficulty; PIGD, postural instability-gait; PSP, progressive supranuclear palsy.

Дофаминергическая нейронная трансмиссия



ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ АНТИПАРКИНСОНИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Леводопа-содержащие препараты

- леводопа/карбидопа 10:1
- синемет
- наком
- Легоком, Легоком-ретард
- Карбидопа/леводопа TEVA
- леводопа/бензеразид 4:1
- Мадопар

Агонисты ДА

- бромокриптин
- прамипексол
- пирибедил
- ропинирол
- апоморфин
- ротиготин

Антагонисты NMDA

- симметрел
- мидантан
- ПК-Мерц
- амантин
- амантадин
- неомидантан

Селективные ингибиторы МАО-Б

- селегилин
- юмекс
- эльдеприл
- разагилин (Азилект)

Антихолинергики

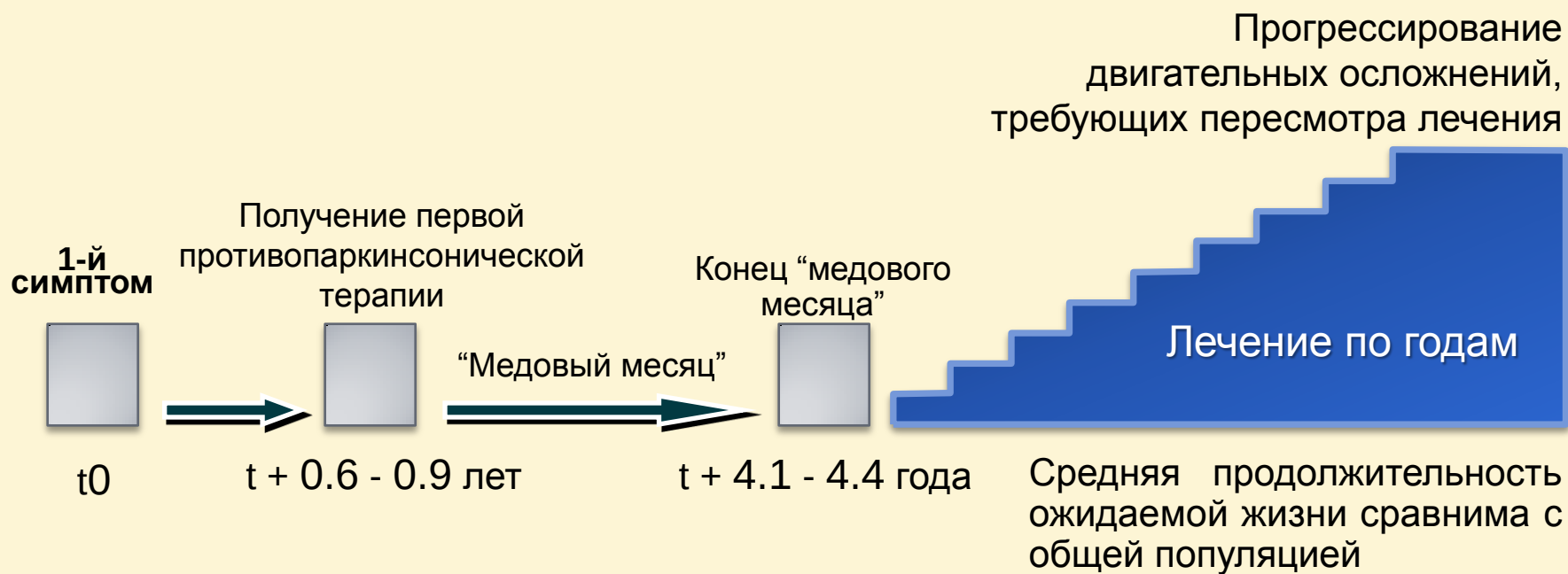
- тригексифенидил
- паркопан
- артан
- циклодол
- бипериден
- бензтропин

Ингибиторы КОМТ

- комтан
- энтакапон

леводопа/карбидопа/
энтакапон = СТАЛЕВО

Симптоматический эффект отдельного класса противопаркинсонических препаратов не всегда можно отдифференцировать от его способности реально менять «естественное» течение нейродегенеративного процесса.



Как?

Прогноз?

Когда?

Качество жизни?

Чем?

Результат?

Сколько?



Задача противопаркинсонической терапии

восстановление нарушенных двигательных функций и поддержание оптимальной мобильности пациента в течение максимально двигательного периода времени при сведении к минимуму риска побочных действий и долгосрочных осложнений терапии.

Помимо поддержания двигательных функций следует стремиться к максимально возможной коррекции немоторных проявлений.

Тактика ведения пациентов с болезнью Паркинсона зависит от ряда факторов:

- Выраженности функциональной недостаточности
- Возраста больного
- Когнитивных и других немоторных нарушений
- Индивидуальной чувствительности к препаратам
- Фармакоэкономических обстоятельств

Основные направления лечения

- **Нейропротективная/нейрорепаративная терапия**, целью которой является замедлить или приостановить дегенерацию нейронов головного мозга, и, с другой стороны, восстановить функционирование повреждённых отделов мозга;
- **Патогенетическая и симптоматическая терапия**, позволяющая уменьшить основные симптомы заболевания за счет коррекции возникающего в мозге нейрохимического и нейрофизиологического дисбаланса;
- **Физическая и социально-психологическая реабилитация**

В идеале !

Стратегия нейропротекции должна быть реализована на ранней или даже пресимптоматической (латентной) стадии нейродегенеративного процесса, поскольку клинически манифестные формы БП связаны УЖЕ с гибелью 60 – 80 % ДА-нейронов SN

Пути нейропротекции при болезни Паркинсона

Недофаминергические

**α-адреноблокаторы
(Ницерголин)**

**Эндотелийстабилизирующие
средства**

**Д3 агонисты
НР-активные ГАМК агонисты
(Фенотропил, Фенибут)**

Дофаминергические

**Агонисты
ДА-рецепторов
(прамипексол)**

**Блокаторы NMDA
(Амантадин)**

**Ингибиторы
МАО-Б
(Селегилин, Разагилин)**

Нейротрофогены

Пути нейропротекции при болезни Паркинсона

Антиапоптозные агенты

- Дисметил Селегилин
- ТСН 346, ингибиторы каспаз
- Агенты, закрывающие митохондриальные поры (например Циклоспорины)

Агенты, предотвращающие аккумуляцию и агрессию белка

- Гелданамицин
- Генная терапия, восстанавливающая нарушенные компоненты убиквитин-протеасомной системы

Трофические факторы

- Глиальный нейротрофический фактор
- Неуртурин

Клеточные стратегии

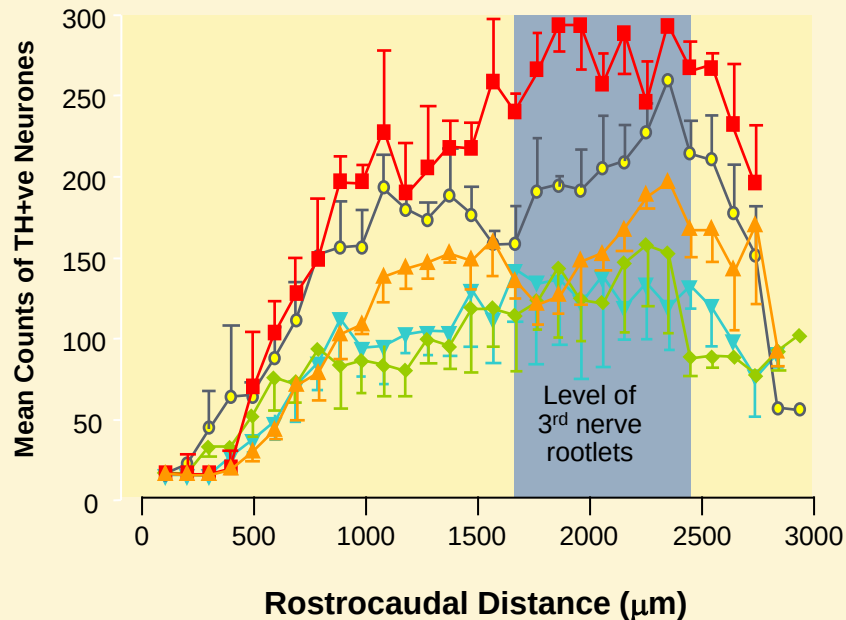
- Трансплантация эмбриональных нигральных клеток
- Стволовые клетки, преформированные на синтез ДА

NEUROPROTECTION IN PD

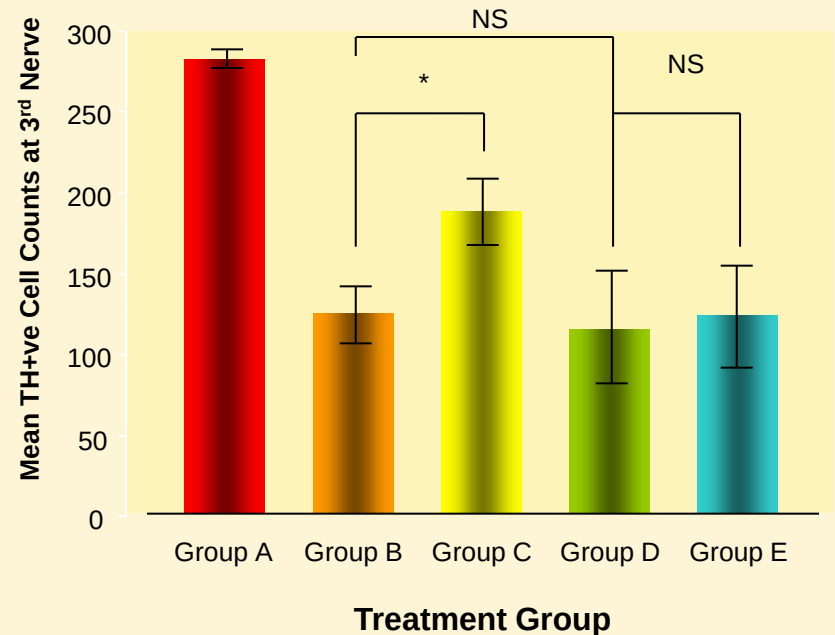
PRAMIPEXOLE PREVENTS MPTP*

TOXICITY IN PRIMATES

TH-ir[†] neuronal counts in the rostrocaudal plane



TH-ir[†] cell counts at the level of the 3rd cranial nerve



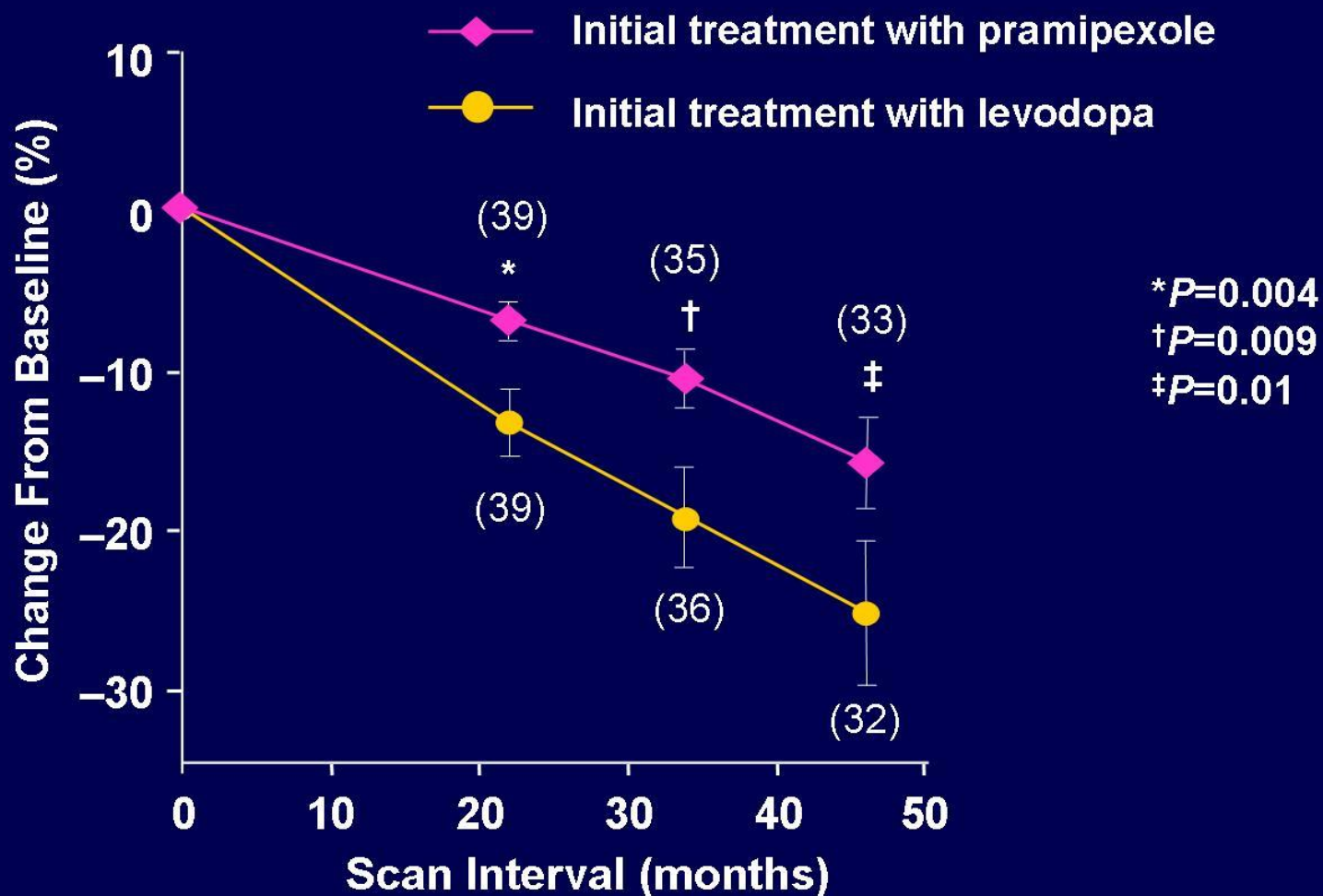
- Group A
- Group B
- ▲ Group C
- ◆ Group E
- ▼ Group D



* MPTP, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

† TH-ir, tyrosine hydroxylase immunoreactive

Rate of Loss in Striatal [^{123}I] β -CIT Uptake



Data represent mean $\pm$ SE.

Parkinson Study Group. *JAMA*. 2002;287:1653-1661.

ЛЕВОДОПА – «ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

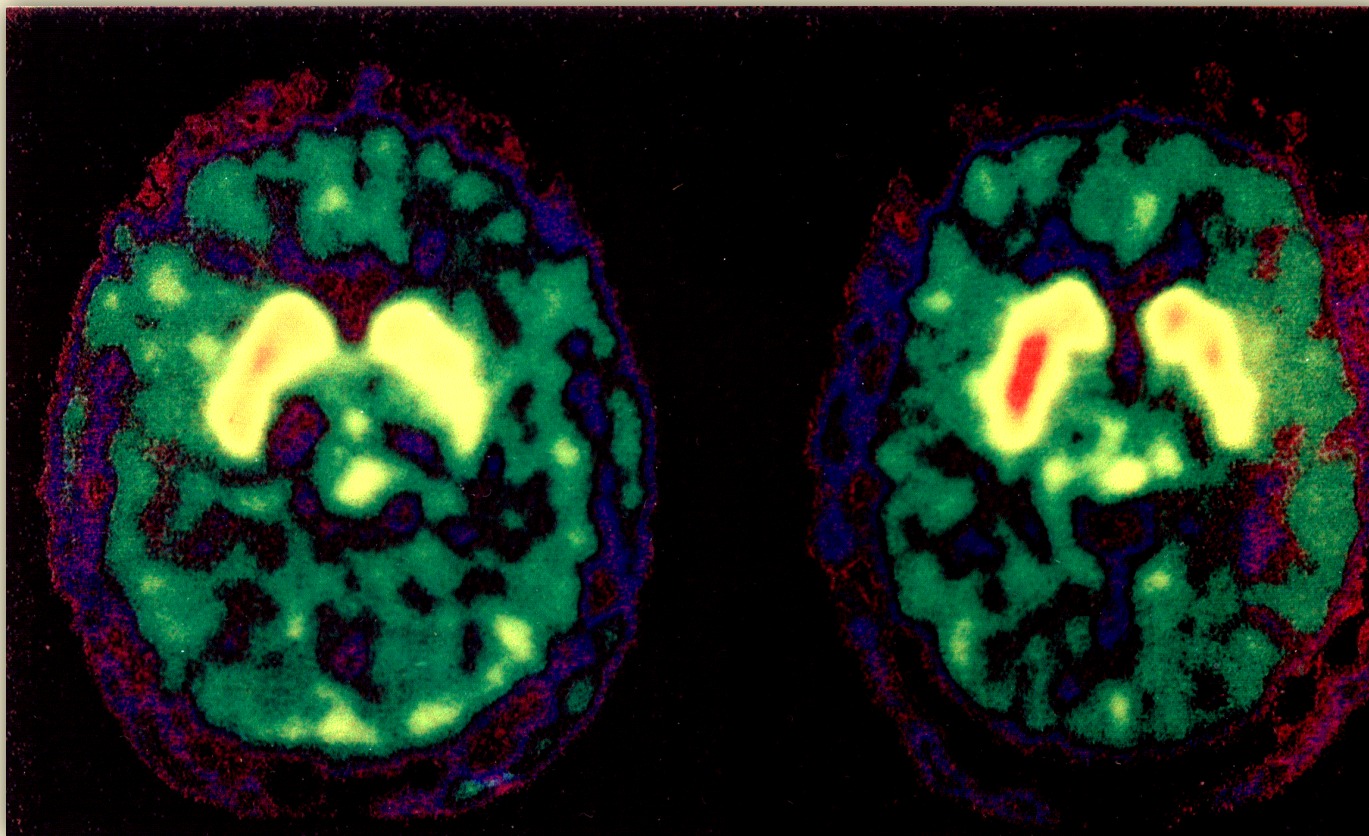
На протяжении более 30 лет препараты леводопы остаются основным средством лечения болезни Паркинсона

Первые успехи в применении леводопы

Внедрение пролонгированных препаратов леводопы



УВЕЛИЧЕНИЕ ЗАХВАТА L-ФЛЮРОДОПЫ В МОЗГЕ БОЛЬНОГО БП ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ПРИЕМА ПРЕКУРСОРА ДОФАМИНА



До приема

После приема

ЛЕВОДОПА-СОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

1. Леводопа/карбидопа 10:1

Синемет

Синемет – CR

Наком

Карбидопа/леводопа
TEVA

Левоком

Левоком ретард

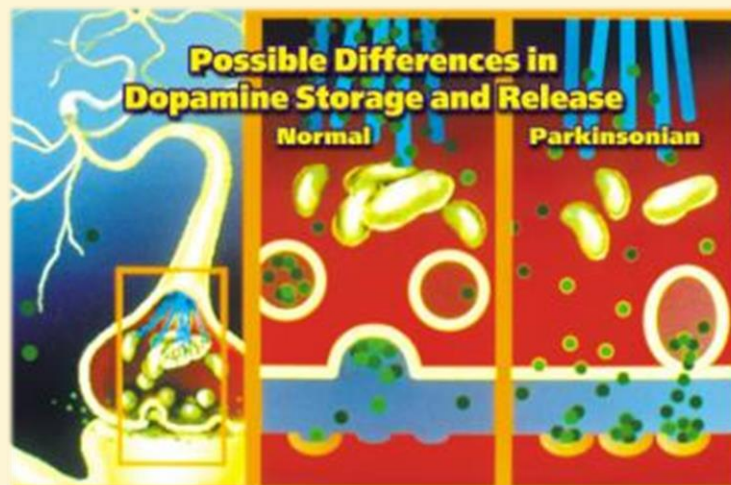
2. Леводопа/бензеразид 4:1

мадопар – 250

мадопар ГСС

мадопар
диспергируемый

3. Карбидопа/леводопа Gel (Duodopa)



Леводопафобия



- Неправильно воспринятая научная информация (эффект «испорченного телефона»)
- Отрицательный опыт назначения/приема Леводопы, которая была принята в неадекватных дозах или слишком короткое время.

ЛЕВОДОПА И ЛЕВОДОПАФОБИЯ (1)

Как действует леводопа?

- Усиливает продукцию эндогенного ДА.

Леводопа, как «золотой стандарт» лечения БП

- Наиболее эффективна на всех стадиях БП
- Если леводопа в адекватной дозе оказалась неэффективной, то и другие противопаркинсонические препараты окажутся неэффективными
- При резистентности к адекватным дозам леводопы надо думать об иной нозологической форме паркинсонизма.

ЛЕВОДОПА И ЛЕВОДОПАФОБИЯ (2)

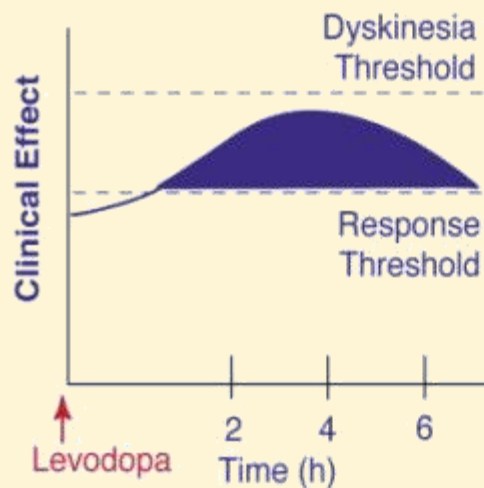
По мере прогрессирования БП эффективность леводопы снижается ввиду того, что

- появляются и нарастают симптомы, связанные с дисфункцией недофаминергических систем и аксиальными двигательными нарушениями (дизартрия, дисфагия, постуральная недостаточность).
- появляются колебания двигательной активности (моторные флуктуации) и насильственные движения (дискинезии), ограничивающие терапевтический ресурс леводопы.

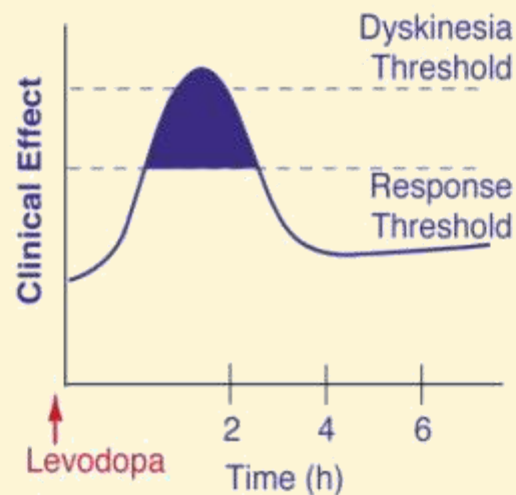
ОКАЗЫВАЕТ ЛИ ЛЕВОДОПА ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ?

- in vitro, когда выявлено токсическое действие Леводопы на культуру клеток, применялись сверхвысокие дозы
- длительное применение Леводопы в эквивалентных дозах модельным крысам ускоряло восстановление и повышало количество функционирующих нейронов, что свидетельствует о нейтрофическом действии препарата.
- против токсичности Леводопы свидетельствуют данные о повышении продолжительности жизни больных (в среднем на 6 лет VS контроль)
- ELLDOPA исследования (Earlier vs Later L-DOPA) проведено в 35 центрах США и Канады (n=360)

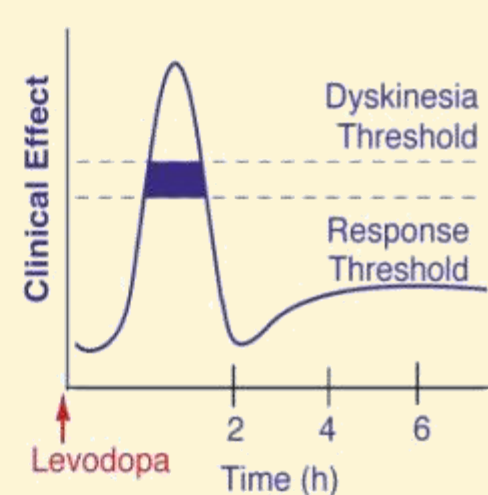
Early PD



Moderate PD



Advanced PD



Уменьшение размеров терапевтического «окна»

флюктуации

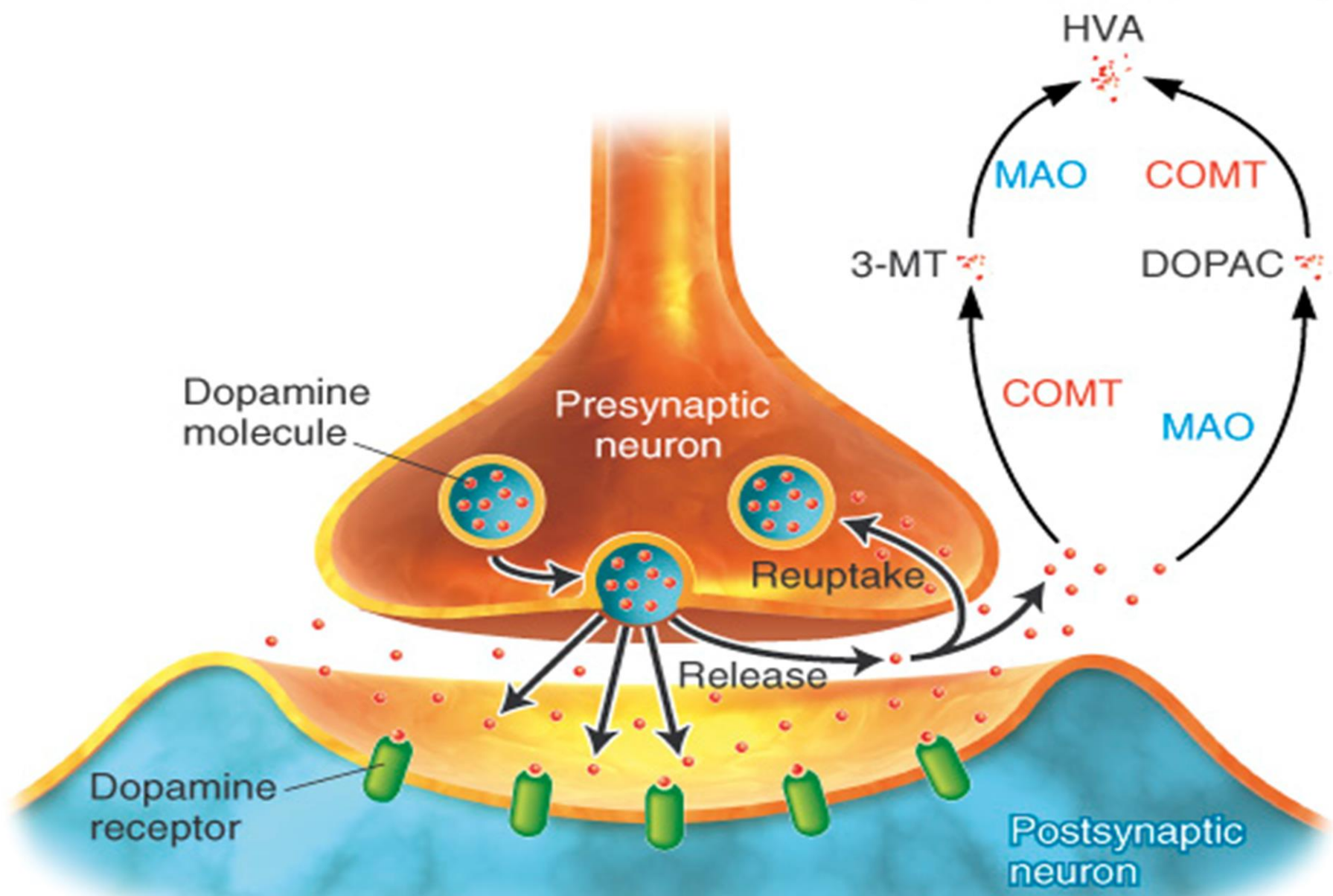
дискинезии

Препараты, которые могут отодвинуть ВРЕМЯ их возникновения →

- Энтакapon? (Stocchi F., 2009)
- Прамипексол (CALM-PD)

- Амантадин → ДЕМЕНЦИЯ? R. Inselberg (2006)
- Амантадин → longevity? Uitty (1996)

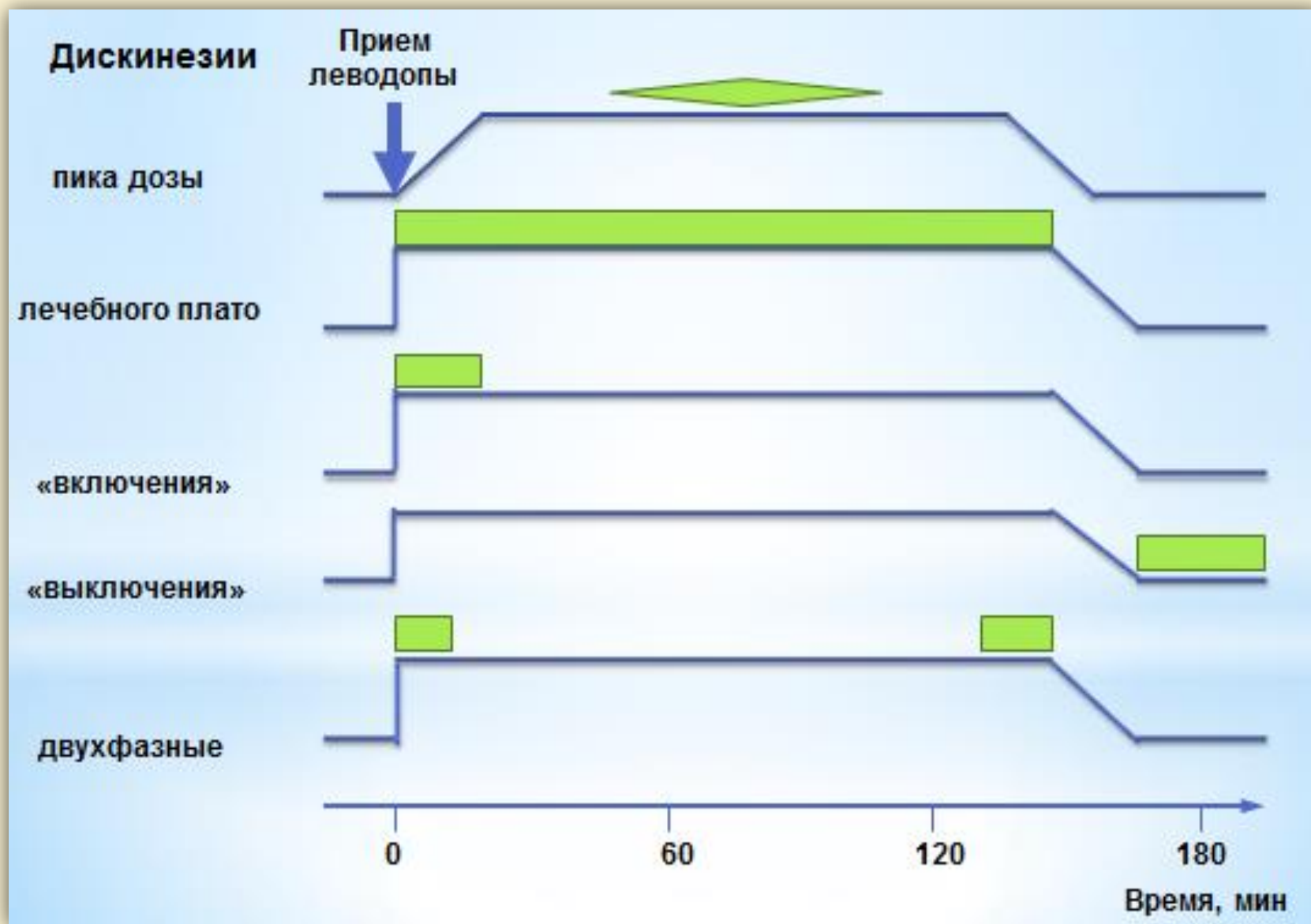
Two routes of breakdown



ОСНОВНЫЕ ВАРИАНТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ДИСКИНЕЗИЙ, ВОЗНИКАЮЩИХ ПРИ БП

Тип дискинезии	Клинические проявления
Дискинезии «пика дозы»	Быстрые хореиформные или дистонические движения, обычно более выраженные в верхней половине тела, возникающие на фоне максимального действия принятой дозы леводопы
Дискинезии периода «выключения»	Медленные дистонические, часто болезненные движения, обычно в нижней половине тела, возникающие на фоне ослабления или прекращения действия принятой дозы леводопы
Двухфазные дискинезии	Быстрые размашистые (баллистические) движения, обычно в нижних конечностях, возникающие в фазе начала и прекращения действия принятой дозы леводопы

ВАРИАНТЫ ДИСКИНЕЗИЙ



Немоторные флуктуации

I

Сенсорные: боли, парестезии

II

Вегетативные: сосудистые, кардиальные, дыхательные, терморегуляционные, зрачковые, мочепузырные, желудочно-кишечные

III

Психические: галлюцинации, тревога, паника, страх, депрессия, маниакальное состояние, гиперсексуальность

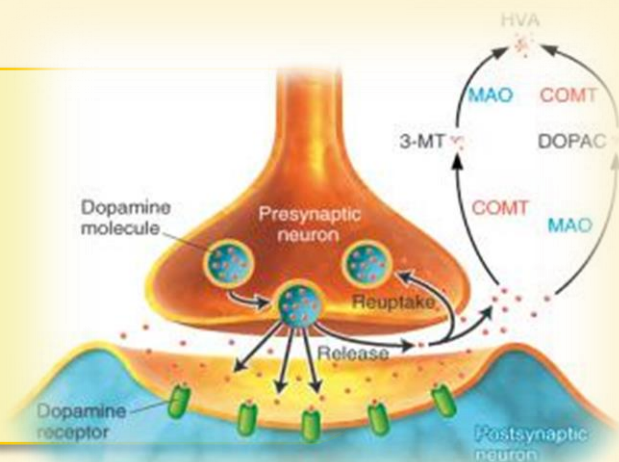
Что определяет выживаемость, т.е. предопределяет смертность пациентов с БП?



АГОНИСТЫ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ (АДР)

Эрголиновые

- бромокриптин
- лизурид
- перголид
- каберголин

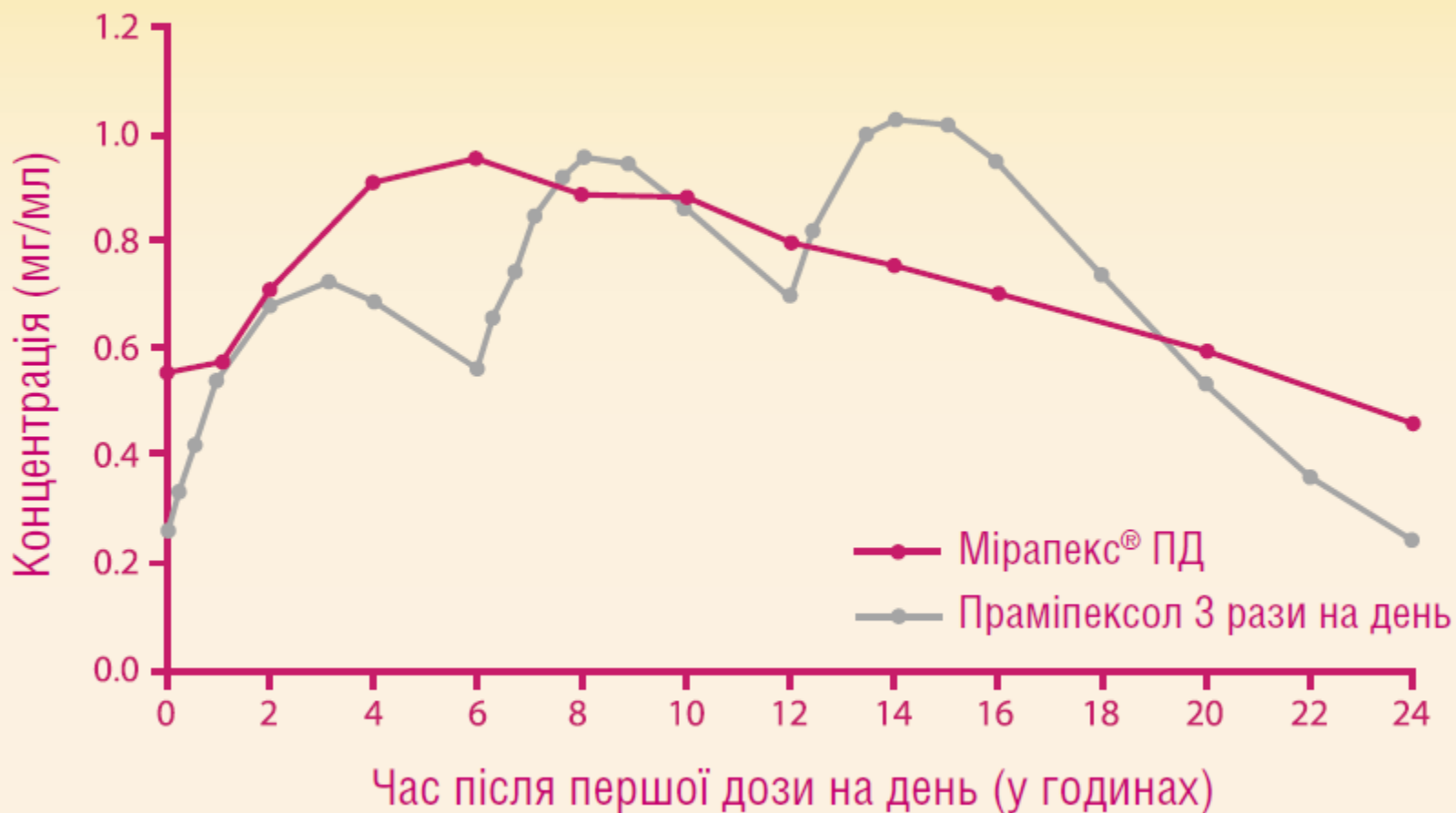


Неэрголиновые

- прамипексол (Мирапекс)
- пирибедил (Проноран)
- ропинирол (Реквип)
- апоморфин римпр, реп
- ротиготин (Неупро)
- прамипекс 🇺🇦



Прамипексол замедленного высвобождения обеспечивает непрерывное дофаминергическое лечение на протяжении дня и ночи при однократной дозе¹

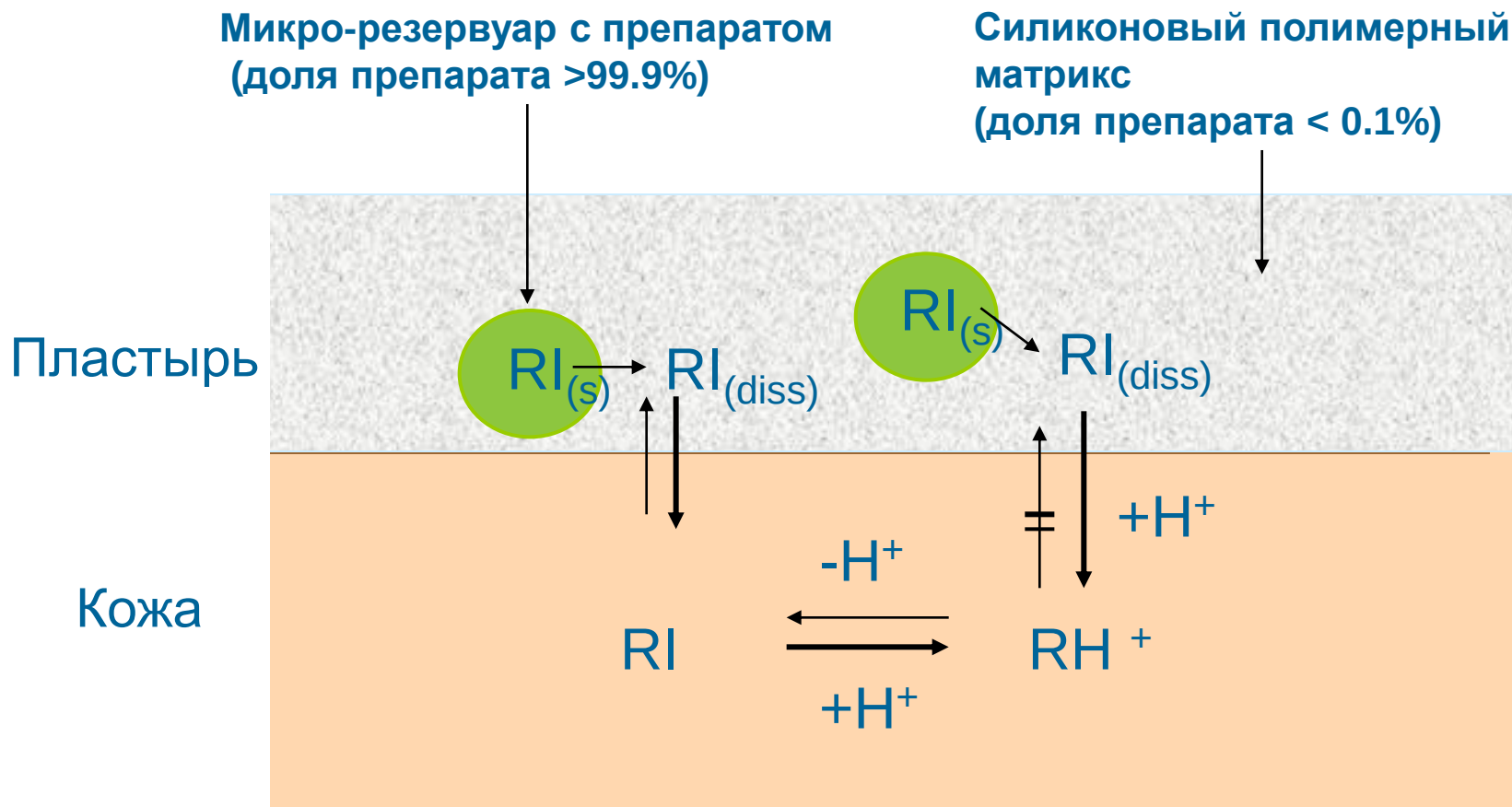


1. Antonioni A et al. Once-daily pramipexole for the treatment of early and advanced idiopathic Parkinson's disease: implications for patients. Neuropsychiatr Dis Treat 7, 297-302 (2011).

РОТИГОТИН

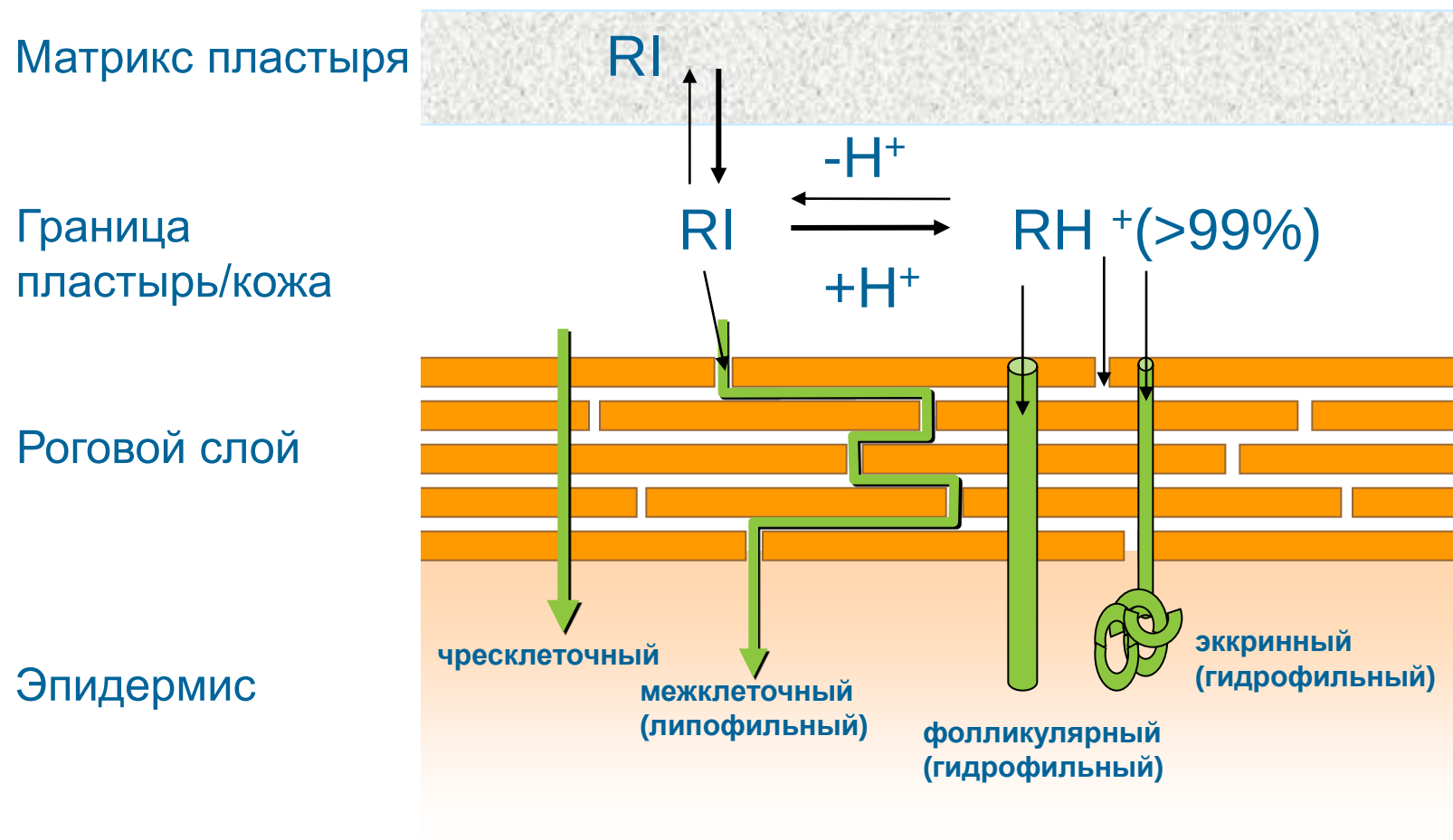
трансдермальная
терапевтическая
система

Процесс высвобождения ротиготина из ТТС



RI : Ротиготин в виде свободного основания; RH^+ : Протонированная форма ротиготина

Ротиготин трансдермальная система: Пути прохождения через кожу



RI : Ротиготин в виде свободного основания; RH^+ : протонированная форма

АНТАГОНИСТЫ ГЛУТАМАТНЫХ (NMDA) РЕЦЕПТОРОВ

АМАНТАДИН ХЛОРИД

Симметрел

Мидантан

Неомидантан

Амантадин

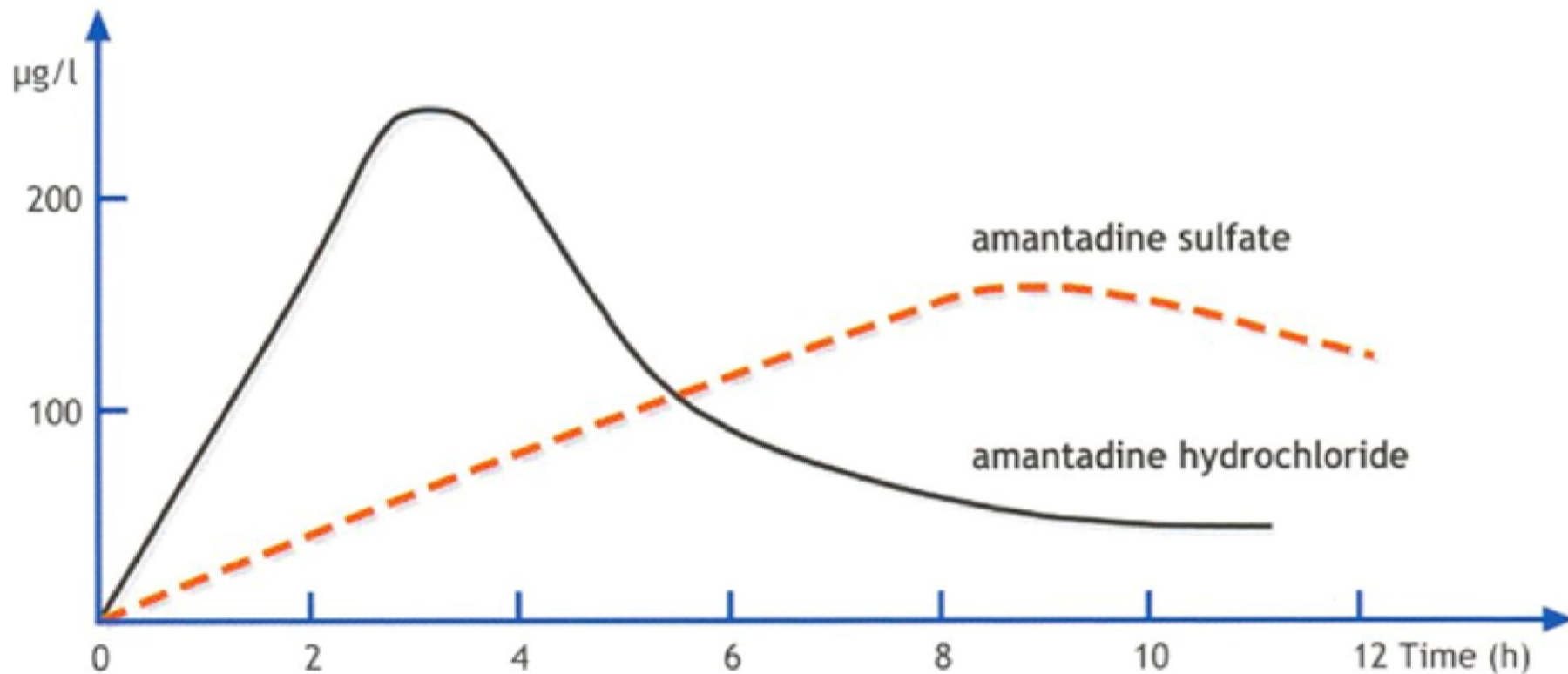
АМАНТАДИН СУЛЬФАТ

ПК-Мерц (табл.)

ПК-Мерц (инфузия)

Амантин 

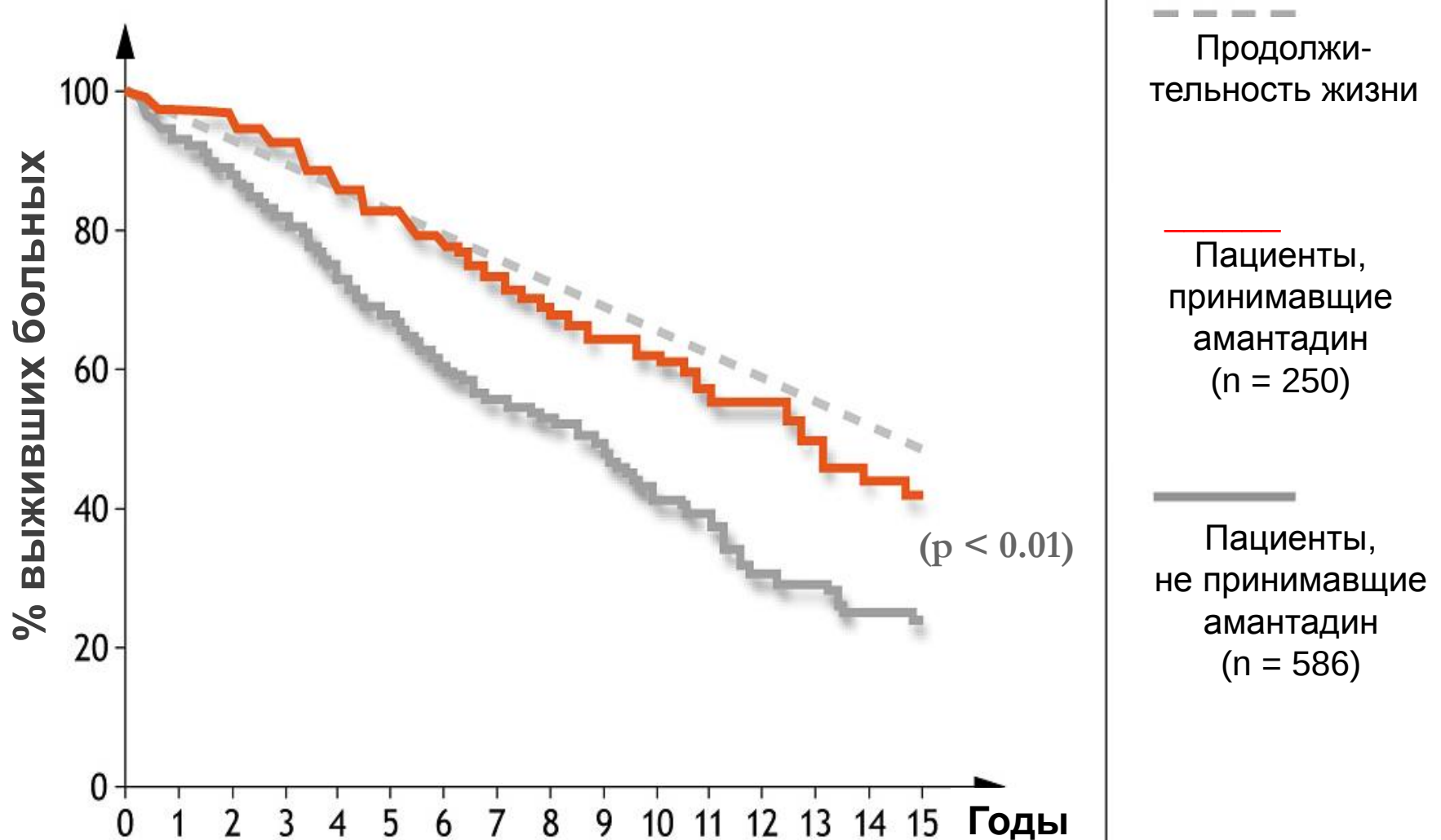
Различия между двумя химическими формулами амантадина



Динамика концентрации в плазме амантадина сульфата и амантадина гидрохлорида после приема 100 мг препарата

АМАНТАДИН И НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ

UITTI R.J. ET AL., 1996



Исследование связи между приемом амантадина и началом деменции при болезни Паркинсона (R. Inzelberg e.a., 2006)



Пациенты БП,
получавшие
Амантадин

(n=263)

Пациенты БП,
никогда не
получавшие
Амантадин

(n=276)

Больные БП: возраст 69,5+/-9,9 года
Длительность БП 9,2 +/- 6,0 лет

Характеристика пациентов БП с деменцией

(R. Inzelberg at all, 2006)

Характеристики	Группа, принимающих амантадин	Группа, не принимающих амантадин
Количество	57	59
Возраст на момент начала БП	$61,6 \pm 8,6$	$65,5 \pm 8,6^{**}$
Длительность БП до развития деменции	$9,1 \pm 6,8$	$5,9 \pm 5,5^{*}$
Тест MMSE	$21,0 \pm 5,0$	$18,0 \pm 5,0^{**}$



Результаты исследования

(R. Inzelberg at all, 2006)

- Более позднее начало деменции у пациентов, получавших амантадин
- Эффект коррелировал с длительностью терапии амантадином
- Применение амантадина приводило к уменьшению степени выраженности деменции

Применение амантадинов при болезни Паркинсона (1)

Ранние стадии

- в виде *монотерапии*
- в *комбинации* с агонистом ДА-рецепторов, ингибитором MAO B
- достаточный контроль тремора, ригидности и гипокинезии
- возможный нейропротекторный эффект
- ***рост продолжительности жизни больных, получавших амантадин*** (Uitti R.J. e.a., 1996)

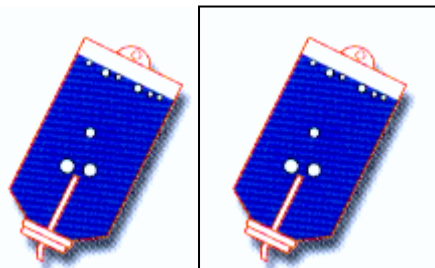
ПРИМЕНЕНИЕ АМАНТАДИНОВ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА (2)

Развернутые стадии

- в комбинации с препаратами леводопы и другими ППС
- *при всех видах лекарственных дискинезий*
- *при моторных флуктуациях позволяют уменьшить дозу леводопы*
- *при когнитивных нарушениях*

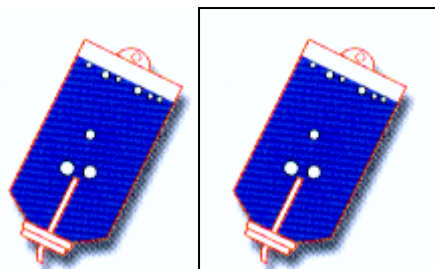
СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ ПК-МЕРЦ: ИНФУЗИОННАЯ ФОРМА

Начальная терапия стационарных больных



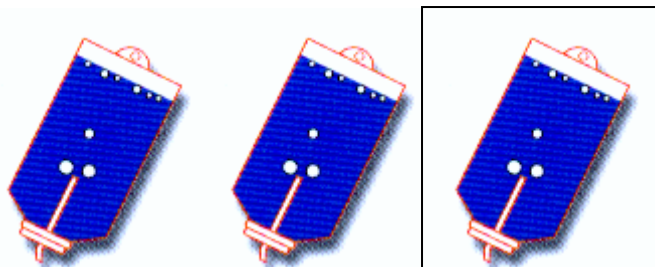
***1-2 инфузии в день
в течение 5-7 дней***

В случае неэффективности оральной терапии



***1-2 инфузии в день
в течение 7-14 дней***

При акинетических кризах



***2-3 инфузии в день
в течение 7-14 дней***



Антихолинергики (Холиноблокаторы)

ТРИГЕКСИФЕНИДИЛ

Циклодол

Паркопан (трифен)

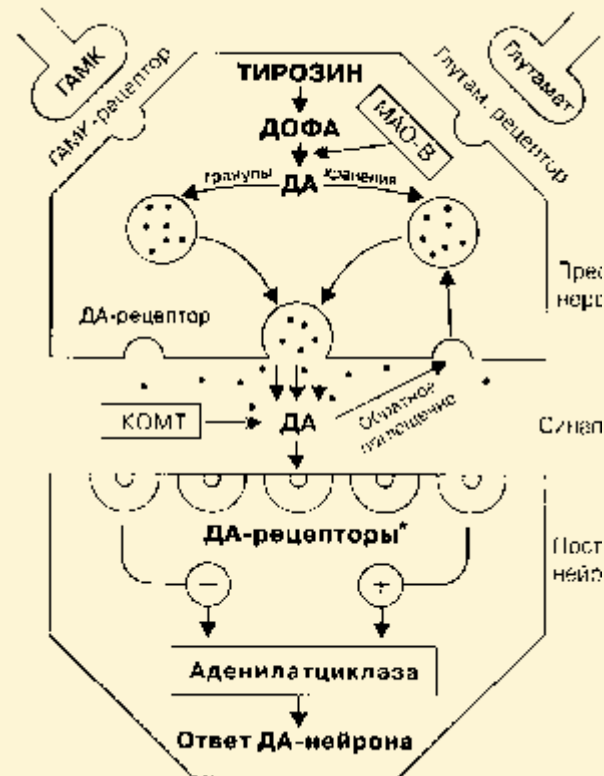
Артан

БИПЕРИДЕН

Акинетон, акинетон-ретард

БЕНЗТРОПИН

Когентин



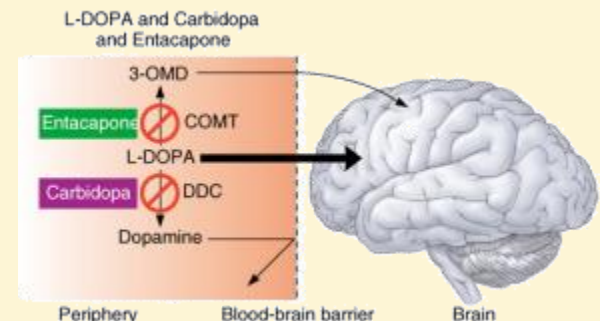
ИНГИБИТОРЫ КАТЕХОЛ-О-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ (КОМТ)

Периферического действия

- энтакапон
- комтан
- леводопа/карбидопа энтакапон - СТАЛЕВО

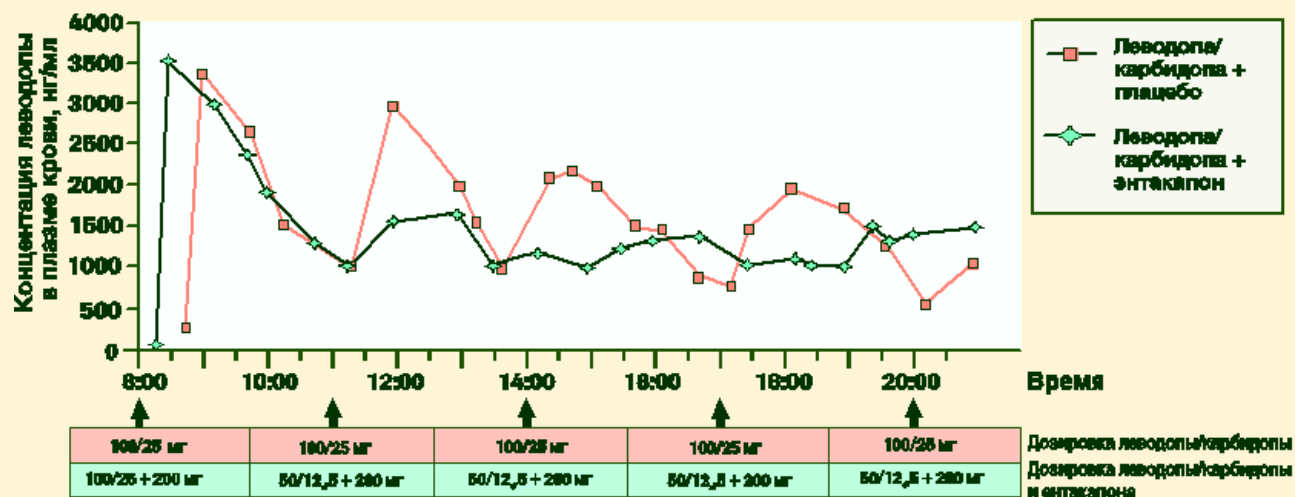
Центрального действия

- толкапон (тасмар)



СТАЛЕВО СОЗДАЕТ БОЛЕЕ РОВНУЮ И СТОЙКУЮ КОНЦЕНТРАЦИЮ ЛЕВОДОПЫ В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Концентрация леводопы в плазме крови



Концентрация леводопы в плазме крови на примере одного пациента до и после приема энтакапона

До приема энтакапона

После приема энтакапона

Продолжительность периода "On" более 10 часов

Период "On"

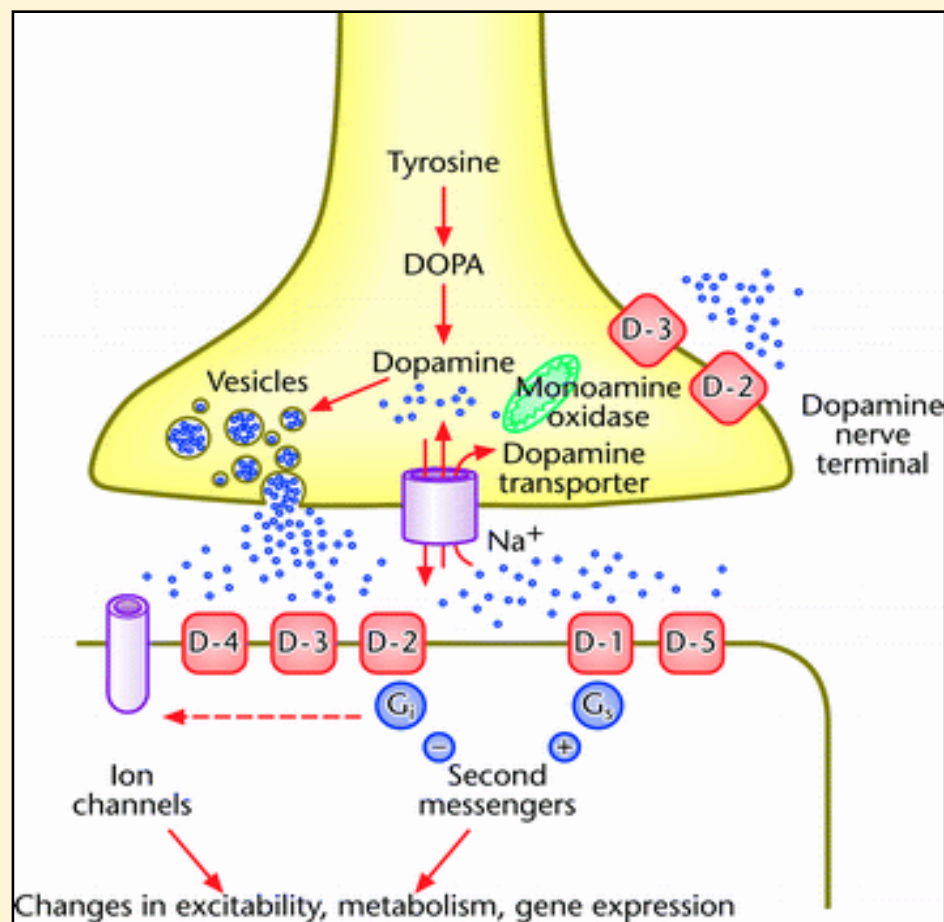
Период "Off"



Приём энтакапона в приведенном случае позволяет снизить дозу леводопы на 20%

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ МАО-Б

- Селегилин
- Юмекс
- Эльдеприл
- Разагилин (Азилект)



Difference over 6 months in total UPDRS Mean change from baseline

**TEMPO
Study**

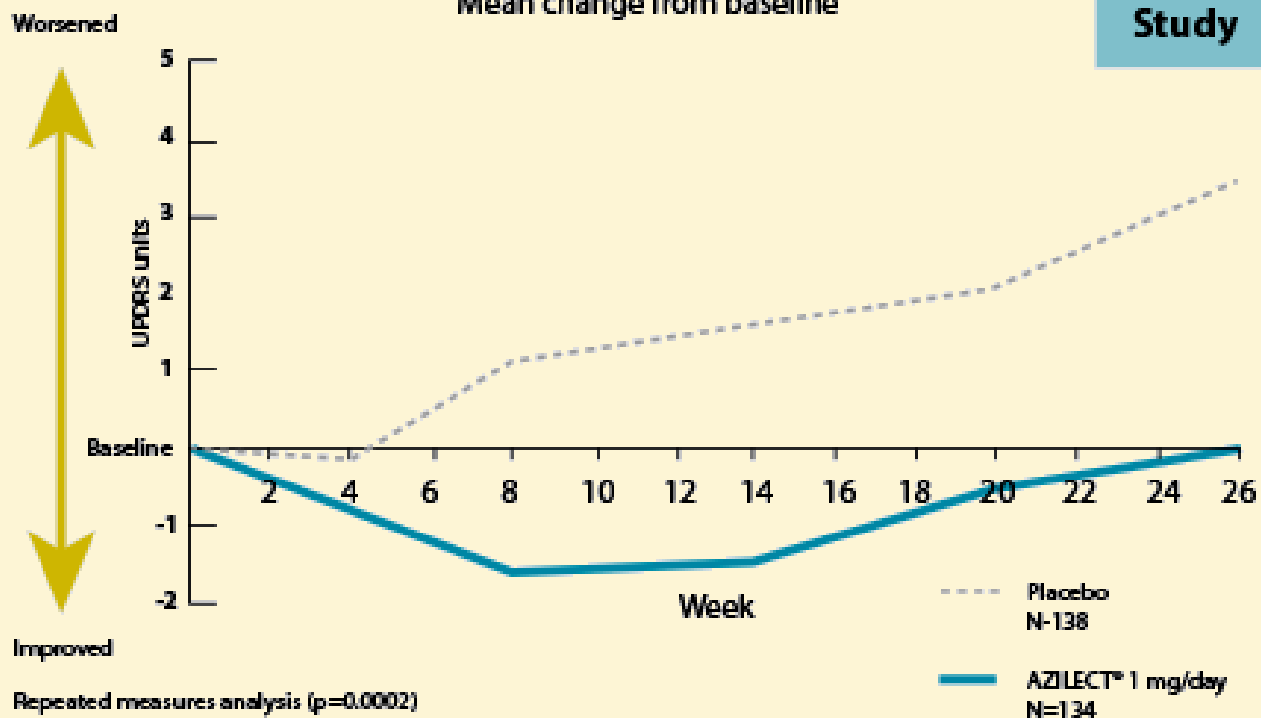
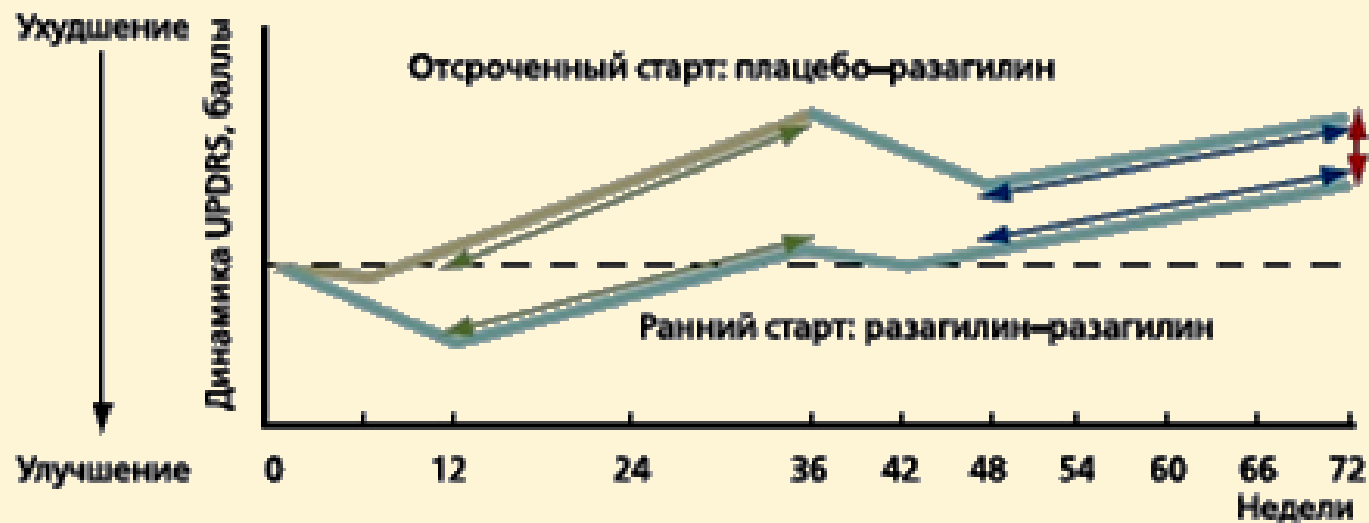


Рис. 3. Дизайн исследования ADAGIO, схематично указаны три первичные конечные точки исследования, отражающие у пациентов с ранним началом лечения: 1) более низкой скорости изменения оценки по UPDRS между 12 и 36 неделями (зеленый цвет), 2) более низкой итоговой оценки по UPDRS (красный цвет), 3) отсутствие более быстрого нарастания оценки по UPDRS с 48-й по 72-й недели исследования



Принципы коррекции противопаркинсонической терапии

Показания к коррекции лечения:

- Отсутствие *или* недостаточность эффекта противопаркинсонических средств:
- Появление побочных эффектов
- Осложнения долгосрочной терапии (флуктуации и дискинезии).

Особенности лечения болезни Паркинсона на развёрнутой и поздней стадиях

- **Коррекция моторных флуктуаций**
- **Коррекция дискинезий**

КОРРЕКЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ДИСКИНЕЗИЙ ПРИ БП

Дискинезия «пика дозы»

- Снижение разовой дозы леводопы с увеличением числа ее приемов или прием препарата леводопы вместе с пищей
- Снижение дозы или отмена препаратов, способных усиливать дискинезии (холинолитики, селегилин)
- Добавление **амантадина**
- Добавление АДР (со снижением дозы леводопы)
- Добавление антидискинетических средств (при хореиформном гиперкинезе – клоназепама, клозапина, флуоксетина, миртазапина, леветирацетама; при дистонии – клоназепама, баклофена, холинолитика; при акатизии – β -блокаторов, бензодиазепинов, налтрексона)
- Нейрохирургическое вмешательство
- Интрадуоденальное введение дуодопы

КОРРЕКЦИЯ МОТОРНЫХ ФЛУКТУАЦИЙ (1)

«Истощение конца дозы»

Увеличение числа приемов леводопы (при сохранении суточной дозы)

Переход на прием препарата леводопы пролонгированного действия (Мадопар ГСС)

Добавление ингибитора КОМТ (переход на Сталево)

Добавление или замена АДР

Добавление или замена ингибитора МАО-В

Добавление **амантадина**

Оптимизация всасывания леводопы

КОРРЕКЦИЯ МОТОРНЫХ ФЛУКТУАЦИЙ (2)

Феномен «включения-выключения»

Добавление или замена АДР

Добавление ингибитора КОМТ

Добавление или замена ингибитора МАО-В

Добавление **амантадина**

Прием леводопы в растворенном виде

КОРРЕКЦИЯ МОТОРНЫХ ФЛУКТУАЦИЙ (3)

Застывания

Обучение приемам преодоления застываний, тренинг ходьбы и постуральной устойчивости

Повышение или снижение дозы леводопы

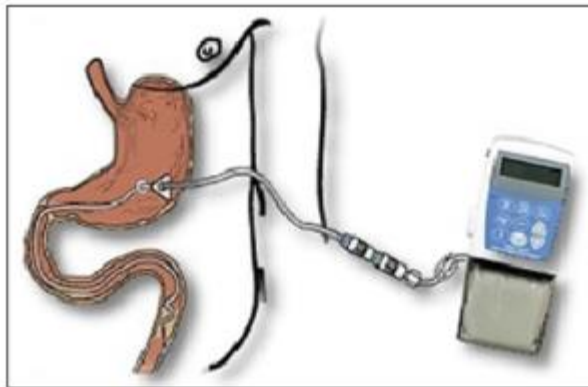
Добавление или замена ингибитора MAO-B

Добавление или замена АДР (иногда со снижением дозы леводопы)

Добавление **амантадина**

Нейрохирургическое лечение

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА



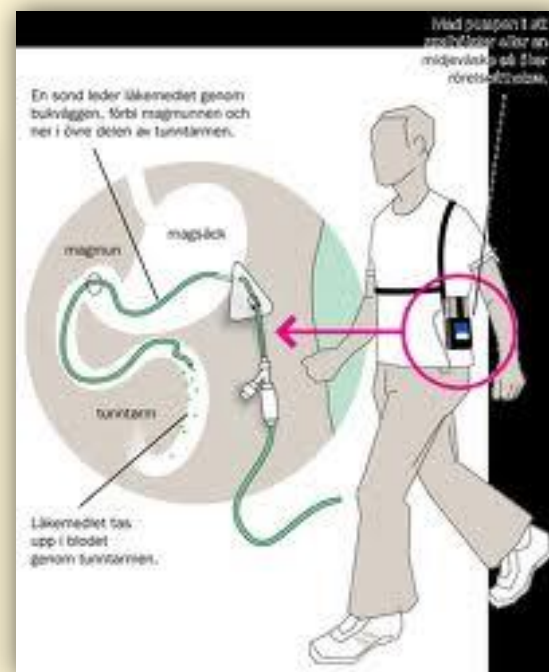
Функциональная система для введения дуодопы



Инъекции апоморфина при помощи ручки

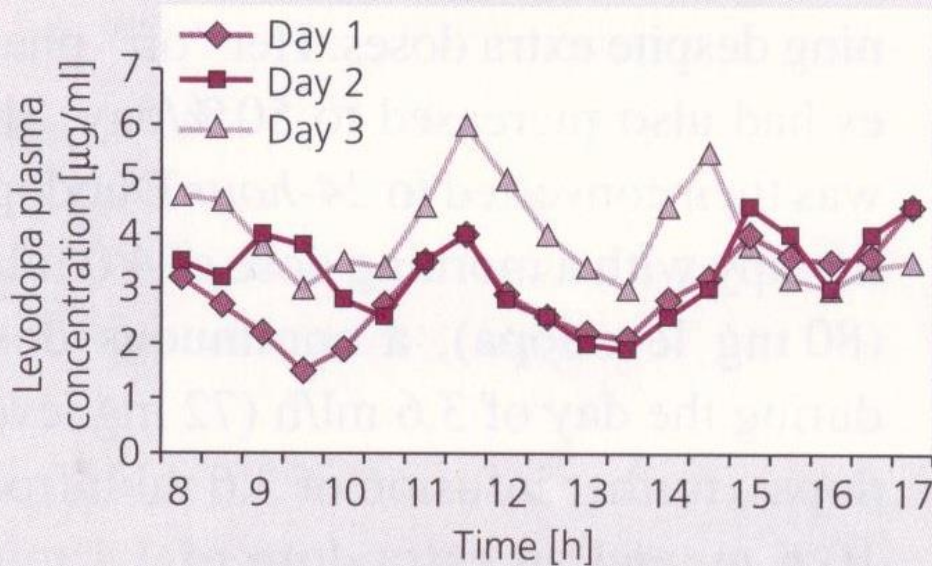


Помпа для инфузий апоморфина

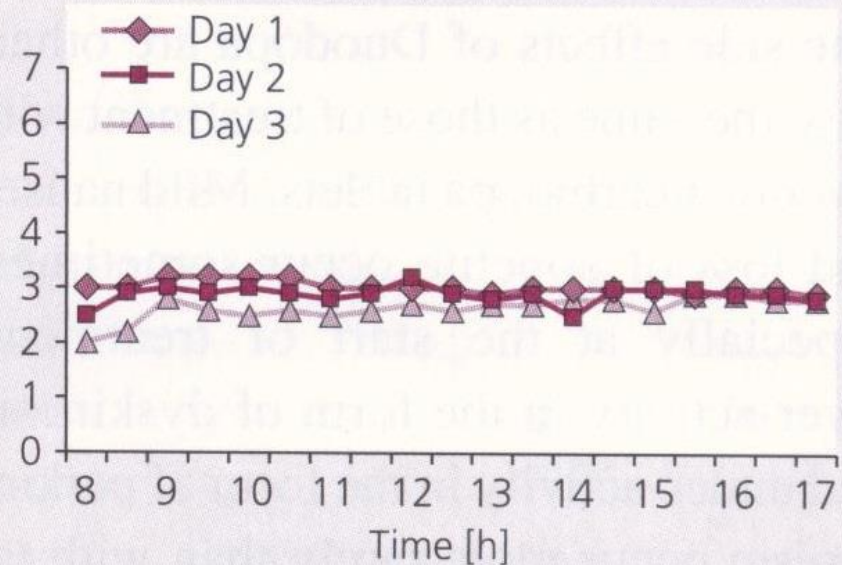




SR Levodopa



Duodopa



Levodopa plasma concentration during oral administration of sustained-release levodopa tablets (left) and during Duodopa infusion (right) in a patient with Parkinson's disease. More constant blood levels are obtained with Duodopa [8].

ВРЕМЕННЫЕ СРОКИ «ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ФАЗЫ» ДЛЯ ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ БП НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Стадия БП: ранняя (1,0 – 1,5 Н-У)

Фаза: первое обращение за медицинской помощью

Осложнения: без осложнений

Диагностика и выбор терапии – 3 месяца



Стадия БП: ранняя, развернутая (1,5 – 2,0 Н-У)

Фаза: стабильная реакция на противопаркинсонические средства

Осложнения: без осложнений

Плановая коррекция противопаркинсонической терапии – 6 месяцев



Стадия БП: развернутая, поздняя (2,5 – 3,0 Н-У)

Фаза: прогрессирующая

Осложнения: Выраженные нарушения познавательных функций

Выбор терапии - 6 месяцев



Стадия БП: развернутая, поздняя (3,0-4,0 Н-У)

Фаза: нестабильная реакция на противопаркинсонические средства и осложнения длительной терапии

Осложнения: моторные и немоторные

Выбор терапии - 3 месяца



Стадия БП: поздняя (4,0 – 5,0 Н-У)

Фаза: декомпенсация

Осложнения: акинезия, дискинезии

Выбор терапии - 1 месяц

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И СТАДИЙНОСТЬ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ (Н&У)

1.0 – 2.5 стадия

I этап - долеводопный

Нейропротекция (дофаминергическая)

Ингибиторы

МАО-В

(селегилин,
разаглин)

Агонисты ДА

- эрголиновые (бромокриптин, каберголин)
- неэрголиновые
 - прамипексол (мирапекс)
 - пирибедил (проноран)
 - ропинирол
 - апоморфин
 - ротиготин

Антагонисты глутамата

- амантадина хлорид (неомидантан)
- амантадина сульфат (ПК – Мерц, амантин)

Нейропротекция (недофаминергическая)

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И СТАДИЙНОСТЬ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ (H&Y)

2,5 – 5.0 стадия

II этап - леводопный

Заместительная леводопа –терапия

±

Агонисты ДА

±

Блокаторы НМДА

±

Холино-блокаторы

±

Ингибиторы КОМТ

Энтакапон (комтан, комтес)

Леводопа/карбидопа/энтакапон

Алгоритм комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона у пациентов разного возраста

I этап

1.0 – 2.0 стадии (Hoehn Yahr)

Медикаментозное тестирование

45-59 лет	60-70 лет		после 70 лет
Агонисты ДА-рецепторов или Амантадин или Ингибиторы MAO-B или Холиноблокаторы	Агонисты ДА-рецепторов или Амантадин или Ингибиторы MAO-B	Леводопа в минимальной эффективной дозе или комбинация малых доз леводопы с Агонистами ДА-рецепторов	Леводопа в минимальной эффективной дозе

Алгоритм комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона у пациентов разного возраста

При ухудшении состояния (2.5-3.0 ст.)

45-59 лет

Комбинация вышеуказанных препаратов, затем добавление малых доз леводопы (100-200 мг/сут)

60-70 лет

Комбинация вышеуказанных препаратов и/или добавление малых или умеренных доз леводопы (200-400 мг/сут)

Добавление Агониста ДА-рецепторов, Амантадина, Ингибитора МАО-В. При необходимости повышение дозы леводопы свыше 400-600 мг/сут

после 70 лет

Увеличение дозы леводопы до 600-800 мг/сут

Антиапоптозные и эндотелий-стабилизирующие средства

При появлении флуктуаций и дискинезий (2.5-3.0-4.0 ст.)

- Коррекция схемы приема леводопы с добавлением препаратов с замедленным высвобождением
- Добавление или коррекция дозы Агониста ДА-рецепторов
- Последовательное добавление Амантадина, Ингибитора МАО-В и Ингибитора КОМТ
- Назначение антидискинетических антипсихотических, мнестикотропных препаратов

II этап

EFNS/MDS-ES GUIDELINES

Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease

ФАРМАКОТЕРАПИИ БП СТАРТ ТЕРАПИИ 2013 г.

Рекомендации MDS/EFNS - ES 2013:

**Основной принцип лекарственной терапии –
терапия д.б. подобрана
в соответствии с клиническими симптомами
конкретного пациента**

СТАРТ ТЕРАПИИ

Рекомендации по лечению ранних стадий впервые диагностированной БП

Выбор осуществляется на основании

- **выраженности моторных симптомов - эффективнее препараты леводопы**
- **в сопоставлении с риском развития моторных осложнений - чаще у молодых пациентов, отсрочивается назначением АДР**
- **Нейропсихиатрических осложнений - чаще у пожилых, чаще развиваются при назначении АДР**

СТАРТ ТЕРАПИИ

Рекомендации по лечению ранних стадий впервые диагностированной БП

- **Варианты стартовой терапии:**
 - **Леводопа – наиболее эффективное лекарственное средство в отношении моторных симптомов – Уровень А**
 - **Ингибиторы МАО (разагилин) – Уровень А**
 - **АДР , старт терапии с АДР имеет преимущество у молодых пациентов - Уровень А**
 - **Амантадин и антихолинергические препараты - Уровень В**

СТАРТ ТЕРАПИИ – АДР vs ЛЕВОДОПА

Леводопа эффективнее, чем любой АДР.

Через 5 лет терапии более 80% пациентов, начинавших терапию с АДР, переходят на комбинированную терапию препаратами леводопы и АДР (прогрессивное снижение эффективности АДР в монотерапии с течением времени) - Класс I доказанности

Не существует исследований, доказавших преимущества стратегии

- **начала терапии с агониста, и затем добавления леводопы, или**
- **комбинации леводопы и агониста со старта терапии**



Выбор стратегии производится в зависимости выраженности

- **Моторных**
или
- **Нейропсихиатрических симптомов каждого отдельного пациента**

ПРИМЕР ТЕРАПИИ: ПАЦИЕНТКА Х., 54 года, УЧИТЕЛЬНИЦА, СТАЖ БОЛЕЗНИ – 7 ЛЕТ.

	5 ⁰⁰	6 ³⁰	8 ⁰⁰	11 ⁰⁰	12 ³⁰	13 ³⁰	16 ⁴⁵	18 ⁰⁰	20 ⁰⁰	23 ⁰⁰	ноч 2-3 ⁰⁰	Beero Tass.	Beero gosa
Крематор													
Мадонор-250 = 100 ⁰⁰ (200/50)	—	—	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	—	2-3 ⁰⁰	2,5	500
Мадонор ТСС-125 ⁶⁷⁰ (100/25)			1		1				—	1		3	30
Мадонор-диспертур. (100/25) 125	1/2	1/2		1/2	1/2	1/2	1/2	1/2			1/2 ?	2,5-3т.	250-3
ПК-Мерс (или Мигантан)			1		(-) 1		1					3т	300
Мирамисин ПД 1,5 ¹⁴ или 0,75 ¹⁴			1						1 ↓ ↑ +			2т	3мт
Ньюпро (пластырь) или 8мг													
Колибес 200мг • можно и 500 мг	—	—	—	1									
Азидокс (или токсик)										1			
												2т	400

**Депрессия – это
паркинсонизм эмоций**



**Паркинсонизм - это
депрессия движений**



Лечебный костюм аксиального нагружения – «РЕГЕНТ»



Награды, полученные разработчиками лечебного костюма «Регент» на российских и международных выставках и салонах.



Золотая медаль

**V международный форум «Высокие
Технологии XXI века», Москва, (19-23.04 2004 г.)**

Золотая медаль

**Международная ярмарка изобретений
«S I I F - 2006», Сеул, Корея (7-11.12.2006г.)**



Золотая медаль

**55-й Всемирный Салон инноваций, научных
исследований и новых технологий «Брюссель -
Эврика 2006», Брюссель, Бельгия, (23-27.11.2006г.)**

Имитатор ходьбы подошвенный – «КОРВИТ»



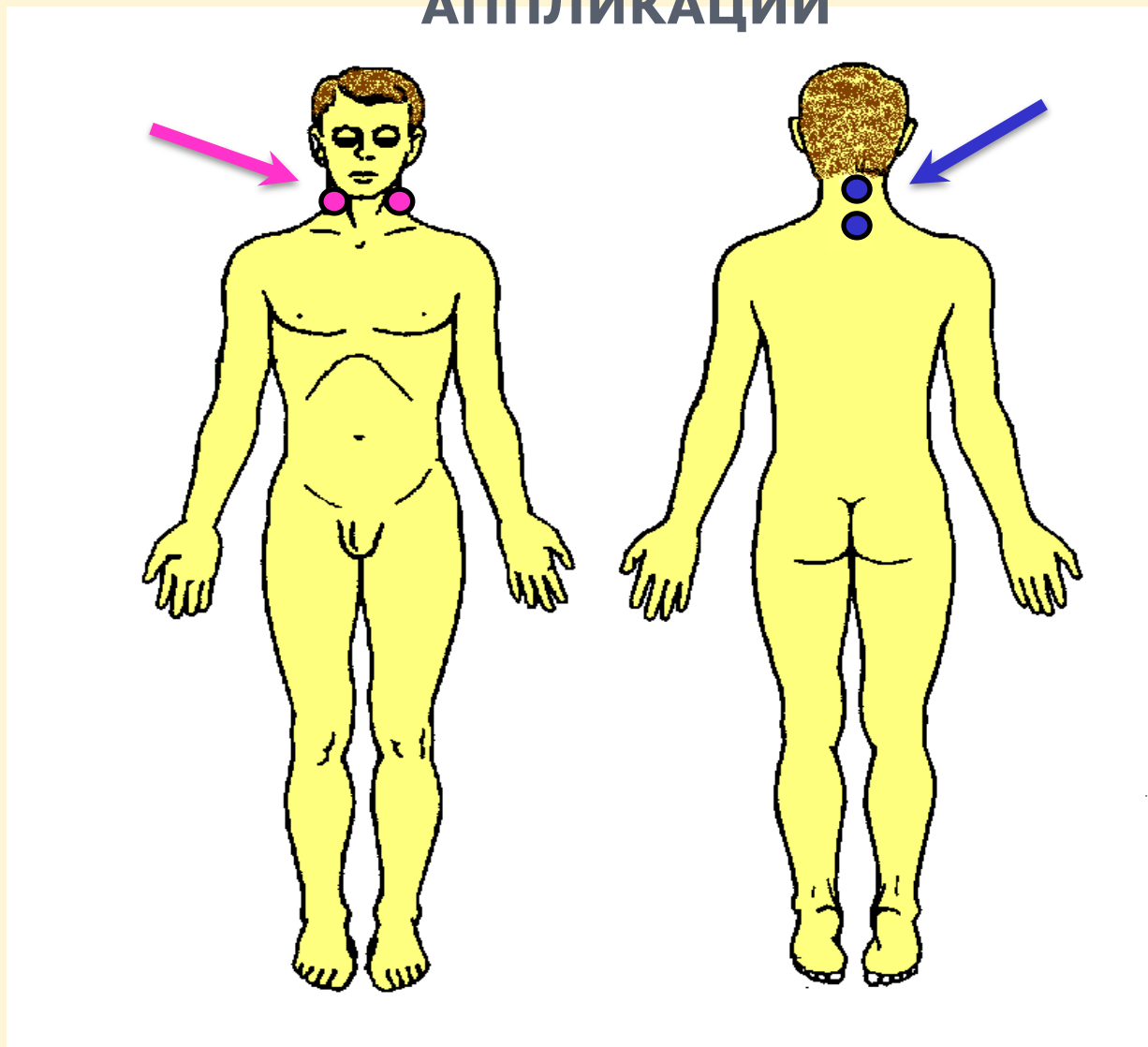
MOTOmed viva 2_Parkinson



Аппарат для ультразвуковой и магнитолазерной терапии МИТ-11



ЛОКАЛИЗАЦИЯ ЭЛЕКТРОДОВ-ИЗЛУЧАТЕЛЕЙ ПРИ МЛТ-АППЛИКАЦИИ



- Индуктор-излучатель МП и красный лазер
- Индуктор-излучатель МП и инфракрасный лазер



8 ПРИЧИН, ЧТОБЫ ТАНЦЕВАТЬ

1. Танец и движение тренируют **сердечно-сосудистую систему**.
2. Танец развивает **гибкость** и **делает нас уверенными**.
3. Танец стимулирует **умственную деятельность**.
4. Танец помогает сосредоточиться на зрительных образах, звуках, прикосновениях – это улучшает **равновесие** и **ориентацию в пространстве**.
5. Танец развивает **творческие способности**.
6. Основа танца – **ритм**.
7. Танец снижает **тревогу**.
8. Танец приносит **удовольствие**.
9. Танец помогает бороться с **депрессией**.
10. Танец – это не просто движение, это **общение!**



1. <http://www.parkinson.org/Parkinson-s-Disease/Treatment/Exercise/Dance-as-Exercise-for-People-with-PD>;
2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2780534/>

ДЭВИД ЛЕВЕНТАЛЬ , КОТОРЫЙ ТАНЦЕВАЛ С ГРУППОЙ МАРК МОРРИС В ТЕЧЕНИЕ 12 ЛЕТ:

«Когда люди приходят в группу, они боятся двигаться... Кто-то однажды сказал: «Вы не захотите смотреть на меня, потому что я танцую не очень красиво.» И я сказал: «Наоборот – **это прекрасно, потому что это уникально.** Никто другой не двигается так же, как это делаете вы.»



Опыт в Европе и Америке

В ходе наблюдений за пациентами, которые занимались танцевально-двигательной терапией наблюдались:

- Улучшение равновесия;
- Увеличение скорости ходьбы и длины шага;
- Облегчение вставания из положения сидя;
- Улучшение ходьбы по ступенькам;
- Улучшение познавательных функций;
- Повышение качества жизни.



Parkinson's Well-Being Map™

supporting communication of my Parkinson's

The Parkinson's Well-Being Map™ has been endorsed by:

The Cure Parkinson's Trust



Developed in partnership with UCB Pharma S.A. All rights reserved © 2011 UCB

Trademarks Indicated ® or ™ are the property of their respective owners

RTG-PRIM-009545-042011
UKV11NE0128 DOP: May 2011



How to use the Parkinson's Well-Being Map™



The Parkinson's Well-Being Map™ contains several copies that you and/or your partner can use to:

1. Monitor symptoms over time
2. Summarise your health and well-being over the past month in preparation for your consultation.

1 Use the chart to fill in your symptoms



With your partner, work through each category (e.g. sleep disturbances) and tick the symptom(s) that you are experiencing. Fill in the date at the top of the page.

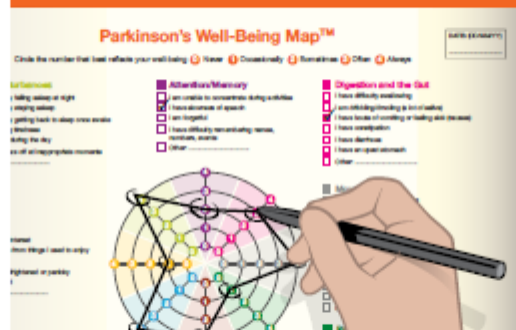
2 Circle the number that best reflects your Well-Being



For each symptom identified assess how frequently you are affected using the 0-4 scale where:

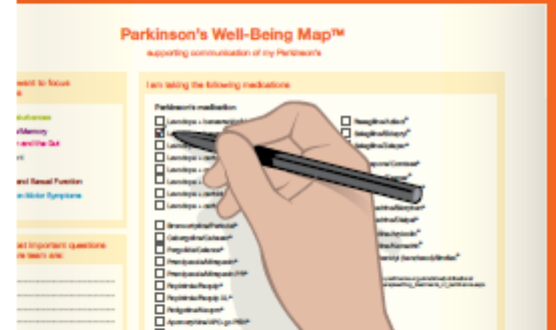
0 = Never 1 = Occasionally 2 = Sometimes 3 = Often 4 = Always

3 Connect up your numbers



Connect up the numbers you have selected by drawing lines between them. This will generate a pattern which will provide an instant visual record of your current well-being.

4 Other aspects of your Parkinson's



1. Highlight the symptoms that are of most concern to you.
2. List the three most important questions you wish to ask your care team at your next consultation.
3. Medications you have taken over this period – you may want to highlight any new medications you have started since the last consultation (including over-the-counter remedies such as aspirin etc).
4. Once completed, the Map can be taken to your next consultation to share with your care team.

Parkinson's Well-Being Map™

DATE: (DD/MM/YY)

Circle the number that best reflects your well-being 0 Never 1 Occasionally 2 Sometimes 3 Often 4 Always

Sleep disturbances

- ☐ I have difficulty falling asleep at night
- ☐ I have difficulty staying asleep
- ☐ I have difficulty getting back to sleep once awake
- ☐ I have morning tiredness
- ☐ I have fatigue during the day
- ☐ I frequently doze off at inappropriate moments
- ☐ Other:

Mood

- ☐ I feel a loss of interest
- ☐ I lack pleasure from things I used to enjoy
- ☐ I feel unhappy
- ☐ I am anxious, frightened or panicky
- ☐ I am depressed
- ☐ Other:

Other Non-Motor Symptoms

- ☐ I feel light-headed/dizzy when standing from a lying position
- ☐ I fall due to fainting/blackouts
- ☐ I notice a change in my ability to smell/taste
- ☐ I notice a change in weight (not due to change in diet)
- ☐ I have excessive sweating
- ☐ I see/hear things that are not there
- ☐ Other:

Attention/Memory

- ☐ I am unable to concentrate during activities
- ☐ I have slowness of speech
- ☐ I am forgetful
- ☐ I have difficulty remembering names, numbers, events
- ☐ Other:

Digestion and the Gut

- ☐ I have difficulty swallowing
- ☐ I am dribbling/drooling (a lot of saliva)
- ☐ I have bouts of vomiting or feeling sick (nausea)
- ☐ I have constipation
- ☐ I have diarrhoea
- ☐ I have an upset stomach
- ☐ Other:

Movement

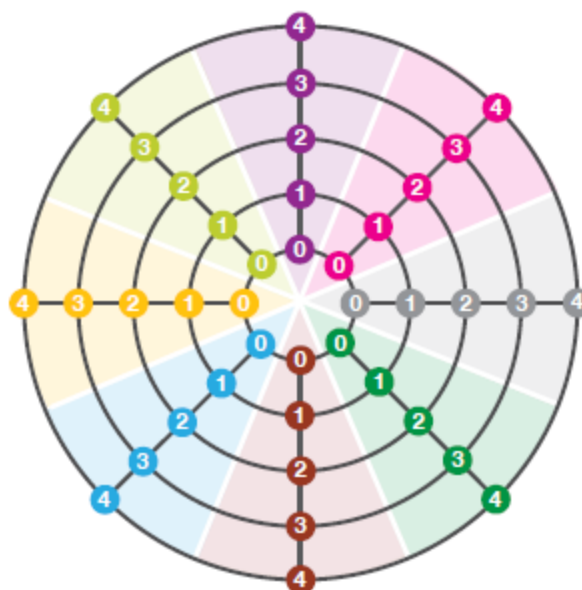
- ☐ I have early morning stiffness
- ☐ I have stiffness (Rigidity)
- ☐ I have shaking (Tremor)
- ☐ I have slowness of movement
- ☐ I have decreased/no ability to move
- ☐ I have involuntary movements (Dyskinesias)
- ☐ I have impaired balance/Falling
- ☐ I have a change in posture
- ☐ I have difficulty speaking
- ☐ I have small handwriting (Micrographia)
- ☐ Other:

Pain

- ☐ I have early morning painful cramps (dystonia) affecting toes, fingers ankles, wrists causing me to wake up
- ☐ I have painful, stiff limbs during the day
- ☐ I have painful, stiff limbs at night
- ☐ I have shock-like shooting pain down my limbs
- ☐ I have pain with abnormal involuntary movements (Dyskinesias)
- ☐ I have pain due to restlessness or fidgeting at night
- ☐ I have severe headaches
- ☐ Other:

Bladder and Sexual Function

- ☐ I feel the urge to pass urine
- ☐ I get up at night to pass urine
- ☐ I have an altered interest in sex
- ☐ I have difficulty having sex
- ☐ Other:



Parkinson's Well-Being Map™

supporting communication of my Parkinson's

The aspect I want to focus on the most is

- ☐ Sleep disturbances
- ☐ Attention/Memory
- ☐ Digestion and the Gut
- ☐ Movement
- ☐ Pain
- ☐ Bladder and Sexual Function
- ☐ Other Non-Motor Symptoms
- ☐ Moods

The three most important questions to ask my care team are:

- 1
- 2
- 3

Did I have time to ask all my questions?

- ☐ Yes ☐ No

I am taking the following medications

Parkinson's medication

- | | |
|---|---|
| ☐ Levodopa + benserazide/Madopar® | ☐ Rasagiline/Azilect® |
| ☐ Levodopa + benserazide/Madopar CR® | ☐ Selegiline/Eldepryl® |
| ☐ Levodopa + carbidopa/Caramet CR® | ☐ Selegiline/Zelapar® |
| ☐ Levodopa + carbidopa/Duodopa® | ☐ Entacapone/Comtess® |
| ☐ Levodopa + carbidopa/Sinemet® | ☐ Tolcapone/Tasmar® |
| ☐ Levodopa + carbidopa/Sinemet CR® | ☐ Amantadine/Symmetrel® |
| ☐ Levodopa + carbidopa/Half Sinemet® | ☐ Orphenadrine/Biorphen® |
| ☐ Levodopa + carbidopa + entacapone/Stalevo® | ☐ Orphenadrine/Disipal® |
| ☐ Bromocriptine/Parlodel® | ☐ Procyclidine/Arpicolin® |
| ☐ Cabergoline/Cabaser® | ☐ Procyclidine/Kemadrin® |
| ☐ Pergolide/Celance® | ☐ Trihexyphenidyl (benzhexol)/Broflex® |
| ☐ Pramipexole/Mirapexin® | |
| ☐ Pramipexole/Mirapexin PR® | |
| ☐ Ropinirole/Requip® | |
| ☐ Ropinirole/Requip XL® | |
| ☐ Rotigotine/Neupro® | |
| ☐ Apomorphine/APO-go PEN® | |
| ☐ Apomorphine/APO-go PFS® | |

Source: http://www.parkinsons.org.uk/advice/publications/treatments_and_therapies/drug_treatments_of_parkinsons.aspx

Over-the-counter medication (e.g. Aspirin®)

.....

.....

Карта самочувствия пациента с болезнью Паркинсона™

Карта самочувствия пациента
с болезнью Паркинсона™ одобрена:

The Cure Parkinson's Trust



Разработано в партнерстве с компанией ЮСБ.
Все права защищены © 2011 UCB

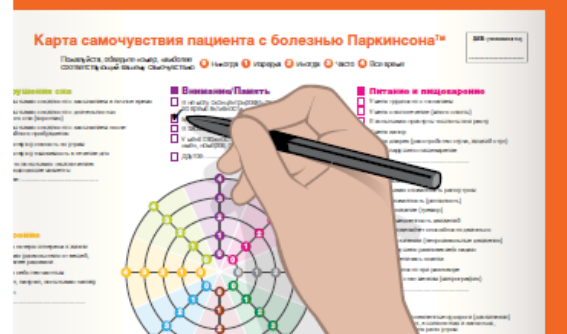
Как использовать «Карту самочувствия пациента»™



«Карта самочувствия пациента»™ существует в виде нескольких экземпляров с тем, чтобы Вы или Ваш близкий человек/доктор могли:

1. Наблюдать за изменением симптомов в течение времени.
2. Готовясь к встрече со своим врачом обобщить данные по своему самочувствию за последний месяц.

1 Используйте ячейки чтобы отметить симптомы, которые Вы отмечаете у себя



Вместе со своим доктором или близким проработайте каждую из категорий (например, расстройства сна) и отметьте ваши симптомы. Сверху справа проставьте дату заполнения карты (число-месяц-год).

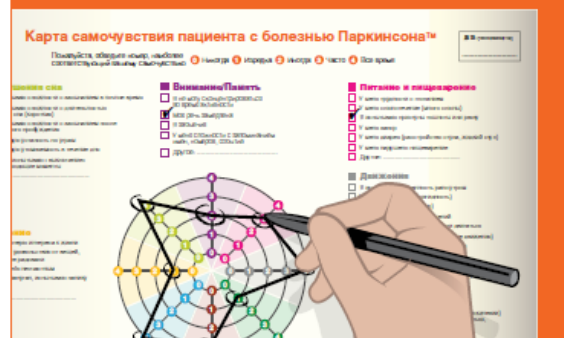
2 Обведите цифру, наиболее соответствующую выраженности категории симптомов*



*(например, выраженности расстройства сна или двигательных расстройств)

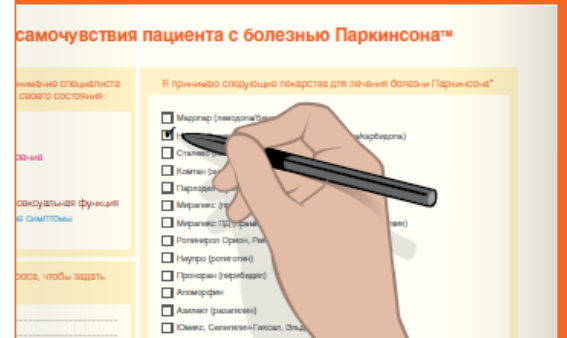
Для каждой категории оцените, как часто вы отмечаете перечисленные в ней симптомы по шкале от **0 до 4**, при чем **0** = никогда, **1** = изредка, **2** = иногда, **3** = часто, **4** = постоянно.

3 Соедините отмеченные Вами значения



Соедините нарисованными линиями отмеченные Вами значения. У Вас получится фигура, визуальное отражающая Ваше настоящее состояние.

4 Другие аспекты Вашей болезни (переверните страницу)



1. Отметьте симптомы/нарушения, наиболее важные для Вас.
2. Перечислите вопросы, которые Вы бы хотели адресовать Вашему доктору.
3. Отметьте медикаменты, которые Вы принимаете для лечения болезни Паркинсона (возможно недавно Вы начали принимать новый препарат), укажите и другие медикаменты (например, безрецептурные, как аспирин)
4. Заполненную карту Вы сможете взять на прием к своему врачу или другому специалисту, которого планируете посетить.

Карта самочувствия пациента с болезнью Паркинсона™

ДАТА: (число/месяц/год)

Пожалуйста, обведите номер, наиболее соответствующий вашему самочувствию

0 Никогда 1 Изредка 2 Иногда 3 Часто 4 Все время

Нарушения сна

- ☐ Я испытываю сложности с засыпанием в ночное время
- ☐ Я испытываю сложности с длительностью ночного сна (короткая)
- ☐ Я испытываю сложности с засыпанием после случайного пробуждения
- ☐ Я чувствую усталость по утрам
- ☐ Я чувствую утомляемость в течение дня
- ☐ Я часто испытываю «выключение» в неподходящие моменты
- ☐ Другое:

Настроение

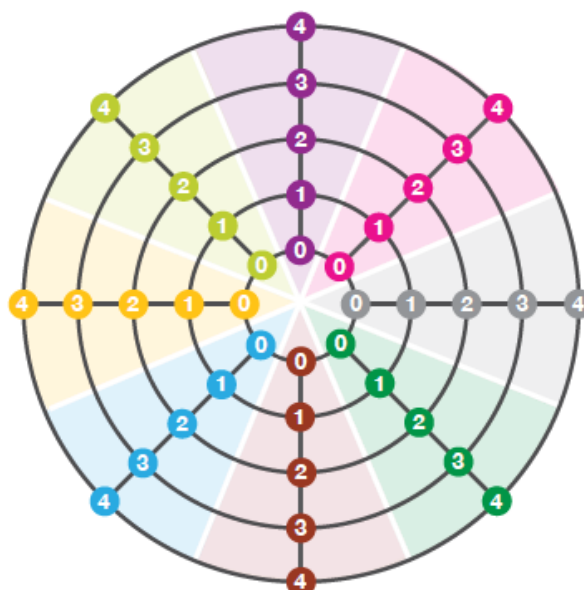
- ☐ Я чувствую потерю интереса к жизни
- ☐ Я не получаю удовольствия от вещей, которые ранее радовали
- ☐ Я чувствую себя несчастным
- ☐ Я тревожен, напуган, испытываю панику
- ☐ Я подавлен
- ☐ Другое:

Другие не моторные симптомы:

- ☐ У меня головокружение, когда встаю после лежания
- ☐ Я падаю из-за приступа дурноты/потемнения в глазах
- ☐ Я чувствую изменения в моей способности ощущать вкус и запах
- ☐ Я чувствую изменение веса, не связанное с диетой
- ☐ У меня повышенная потливость
- ☐ Я вижу/слышу вещи, которых нет
- ☐ Другое:

Внимание/Память

- ☐ Я не могу сконцентрироваться во время активности
- ☐ Моя речь замедлена
- ☐ Я забывчив
- ☐ У меня сложности с запоминанием имен, номеров, событий
- ☐ Другое:



Мочевой пузырь и сексуальная функция

- ☐ У меня настойчивые позывы к мочеиспусканию
- ☐ Я встаю ночью помочиться
- ☐ У меня снижен интерес к сексу
- ☐ У меня сложности с занятием сексом
- ☐ Другое:

Питание и пищеварение

- ☐ У меня трудности с глотанием
- ☐ У меня слюнотечение (много слюны)
- ☐ Я испытываю приступы тошноты или рвоту
- ☐ У меня запор
- ☐ У меня диарея (расстройство стула, жидкий стул)
- ☐ У меня нарушено пищеварение
- ☐ Другое:

Движения

- ☐ Я испытываю скованность рано утром
- ☐ У меня скованность (ригидность)
- ☐ У меня дрожание (тремор)
- ☐ У меня замедленность движений
- ☐ У меня снижена/нет способности двигаться
- ☐ У меня дискинезии (непроизвольные движения)
- ☐ У меня нарушено равновесие/я падаю
- ☐ У меня изменилась осанка
- ☐ У меня трудности при разговоре
- ☐ Мой почерк стал мелким (микрография)
- ☐ Другое:

Боль

- ☐ Я испытываю болезненные судороги (дискинезии) пальцев ног и рук, в щиколотках и запястьях, которые будят меня рано утром
- ☐ У меня болезненность и скованность конечностей в течение дня
- ☐ У меня болезненность и скованность конечностей ночью
- ☐ Я чувствую резкую стреляющую боль в конечностях
- ☐ У меня боли в сочетании с непроизвольными движениями (дискинезиями)
- ☐ У меня боли по ночам из-за двигательного беспокойства
- ☐ У меня тяжелые головные боли
- ☐ Другое:

Карта самочувствия пациента с болезнью Паркинсона™

Я хочу сфокусировать внимание специалиста на следующих аспектах своего состояния:

- ☐ Расстройства сна
- ☐ Внимание/память
- ☐ Питание и пищеварение
- ☐ Движения
- ☐ Боль
- ☐ Мочевой пузырь и сексуальная функция
- ☐ Другие не моторные симптомы
- ☐ Настроение

3 наиболее важных вопроса, чтобы задать своему врачу:

- 1
- 2
- 3

Имели ли вы возможность задать все свои вопросы врачу?

- ☐ Да ☐ Нет

Я принимаю следующие лекарства для лечения болезни Паркинсона*

- ☐ Мадопар (леводопа/бензеразид)
- ☐ Наком, Легоком, Дуодопа, Синемет (леводопа/карбидопа)
- ☐ Сталево (леводопа/карбидопа/энтакапон)
- ☐ Комтан (энтакапон)
- ☐ Парлодел (бромкриптин)
- ☐ Миралекс (прамипексол)
- ☐ Миралекс ПД (прамипексол пролонгированного действия)
- ☐ Ропинирол Орион, Реквип (ропинирол)
- ☐ Неупро (ротиготин)
- ☐ Проноран (пирибедил)
- ☐ Апоморфин
- ☐ Азилект (разагилин)
- ☐ Юмекс, Селегилин-Гексал, Эльдеприл, Сеган (селегилин)
- ☐ Амантадин, ПК-Мерц, Мидантан, Симметрел, Неомидантан (амантадин)
- ☐ Циклодол, Паркопан, Артан (тригексифенидил)

*Приведен перечень препаратов как зарегистрированных, так и незарегистрированных на территории Украины по состоянию на 01.09.2012.

Я принимаю другие препараты, в том числе из безрецептурной группы (например, аспирин)

.....
.....

**ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева
НАМН Украины»**

**Отдел клинической физиологии и патологии
экстрапирамидной нервной системы, Центр
паркинсонизма**

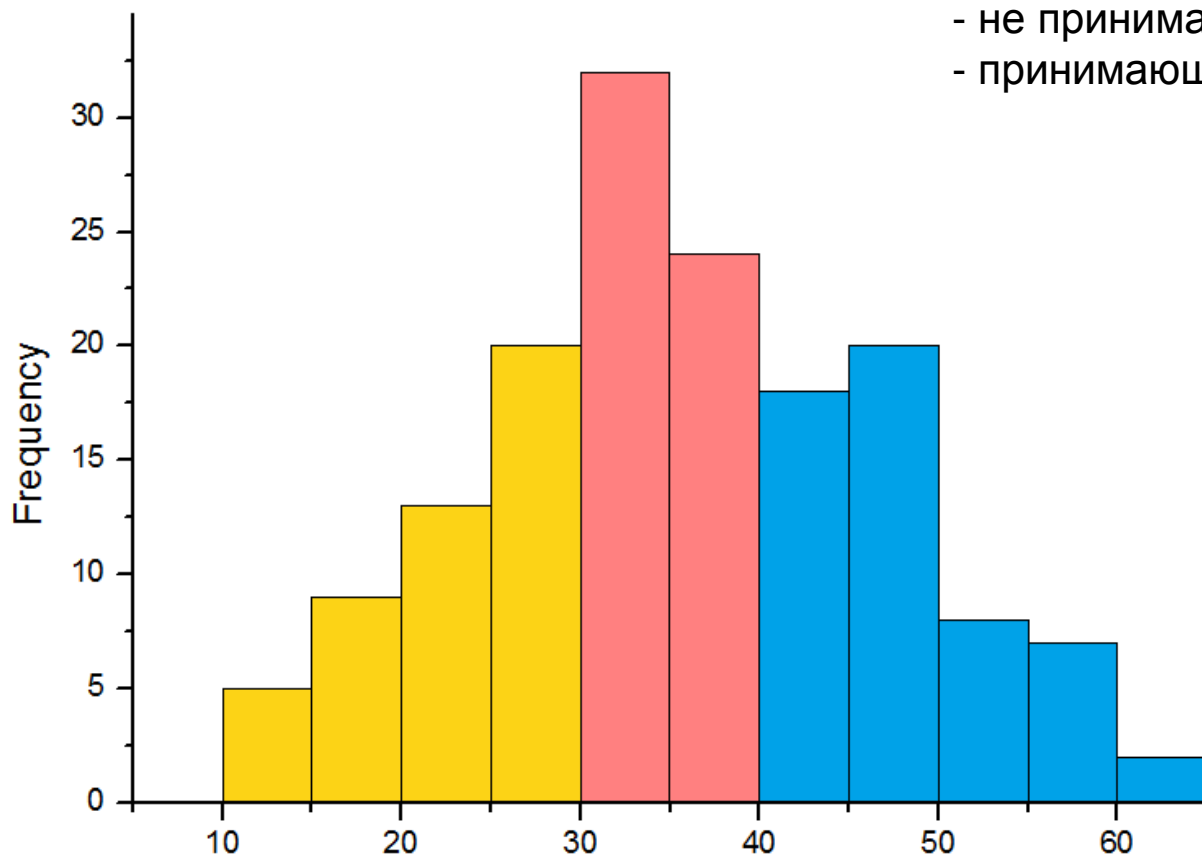
**Цель исследования: определить информативность
карты самочувствия пациента с БП (WBM – PD-8)
и возможность ее использования для оценки
клинической симптоматики заболевания и
эффективности патогенетической терапии**

Гистограмма распределения значений UPDRS в обследованных группах больных БП

N=158

- не принимающих леводопу n=64

- принимающих леводопу n=94

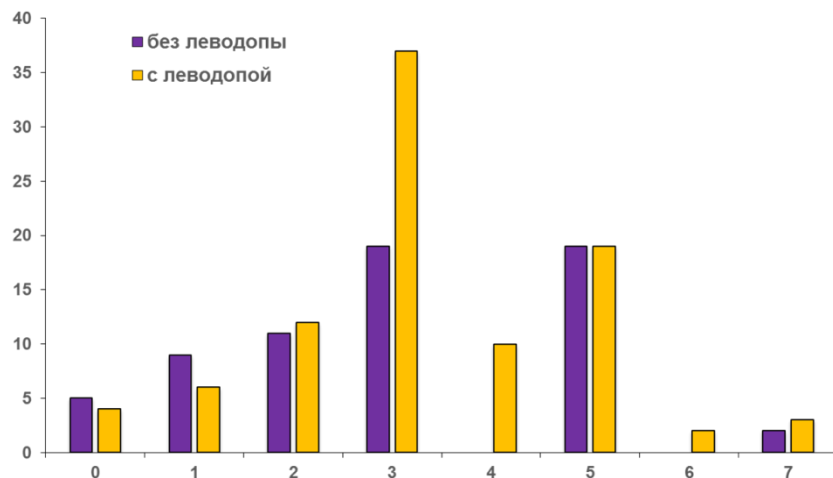


UPDRS motor scale, part III

Длит. забол.	Кол-во пациентов
до 2 лет	29
2-5 лет	60
5-8 лет	46
более 8 лет	23

Возраст	Кол-во пациентов
<45	5
45-59	65
60-74	73
75-89	15

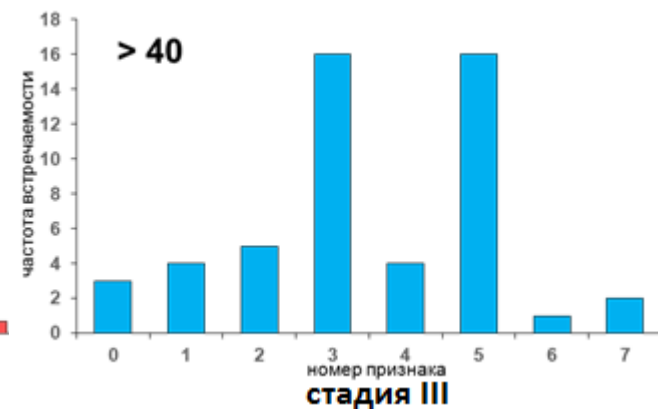
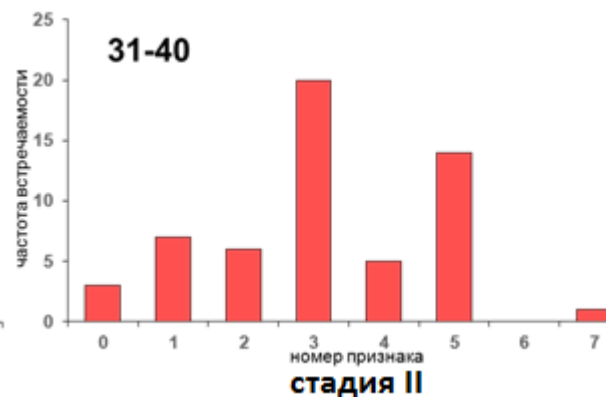
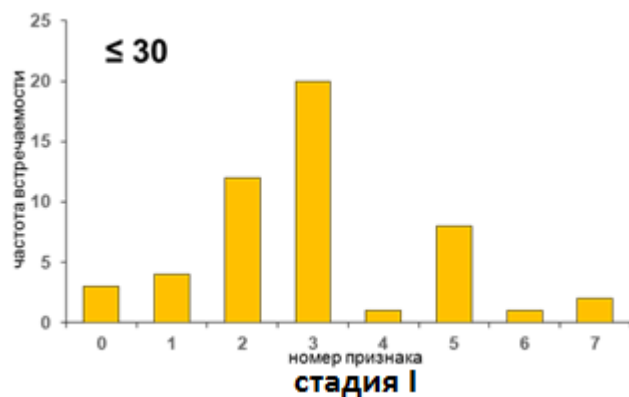
Самооценка нарушений сна пациентами



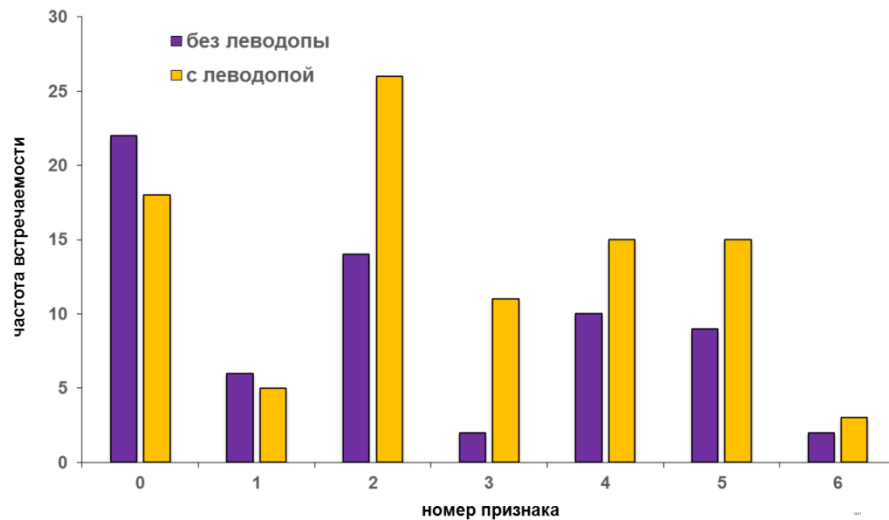
Нарушения сна

- 1 Я испытываю сложности с засыпанием в ночное время
- 2 Я испытываю сложности с длительностью ночного сна (короткая)
- 3 Я испытываю сложности с засыпанием после случайного пробуждения
- 4 Я чувствую усталость по утрам
- 5 Я чувствую утомляемость в течение дня
- 6 Я часто испытываю «выключение» в неподходящие моменты
- 7 Другие:

Самооценка нарушений сна пациентами в зависимости от стадии БП, UPDRS-III



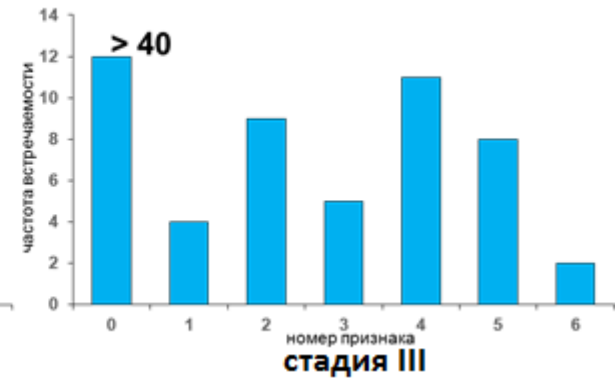
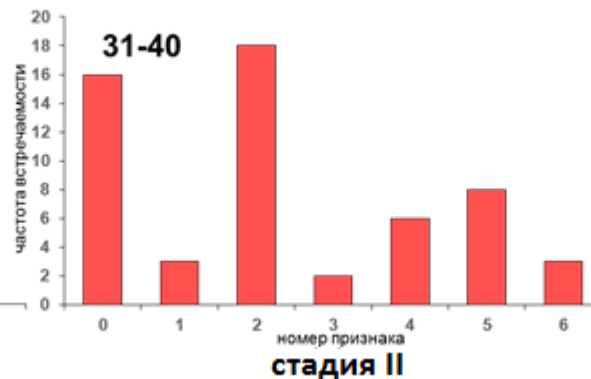
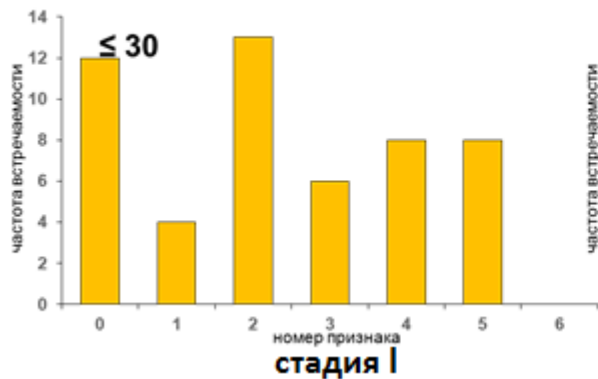
Самооценка настроения пациентами



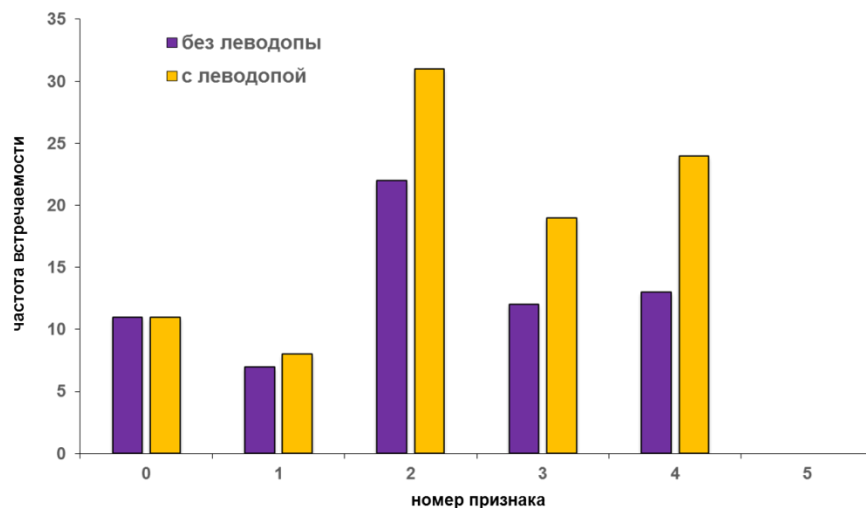
Настроение

- 1 Я чувствую потерю интереса к жизни
- 2 Я не получаю удовольствия от вещей, которые ранее радовали
- 3 Я чувствую себя несчастным
- 4 Я тревожен, напуган, испытываю панику
- 5 Я подавлен
- 6 Другое:

Самооценка настроения пациентами в зависимости от стадии БП, UPDRS-III



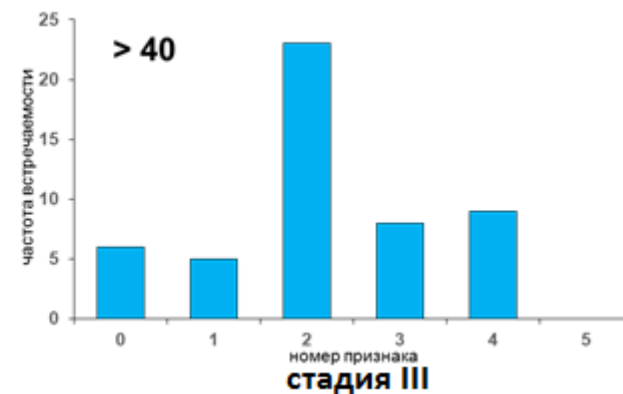
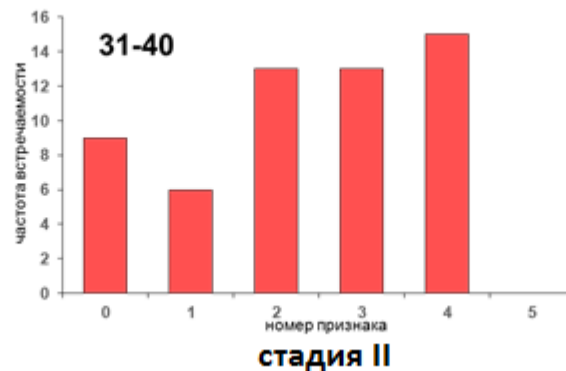
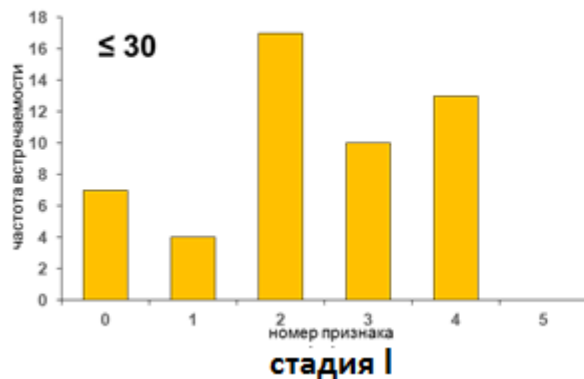
Самооценка внимания/памяти пациентами



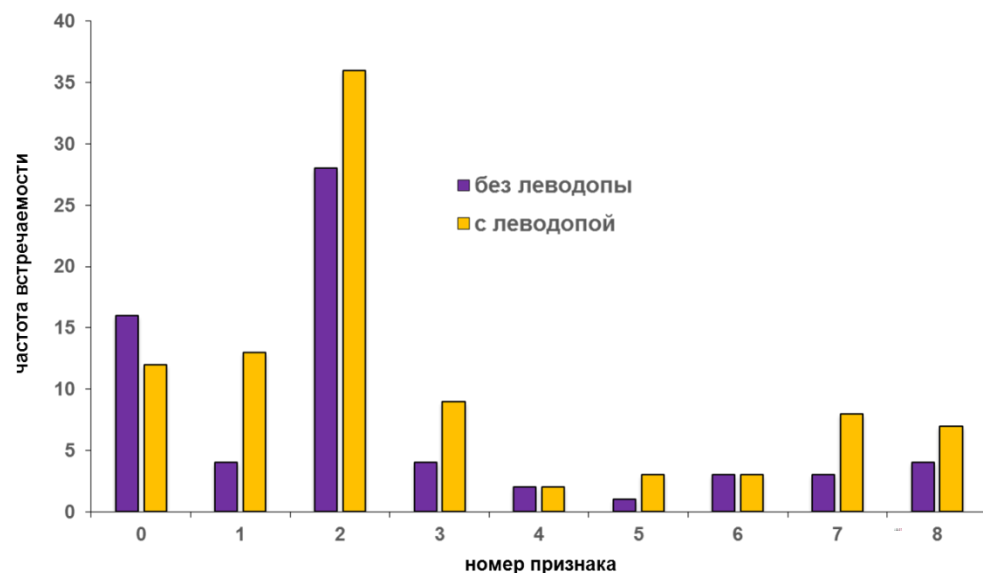
Внимание/Память

- 1 Я не могу сконцентрироваться во время активности
- 2 Моя речь замедлена
- 3 Я забывчив
- 4 У меня сложности с запоминанием имен, номеров, событий
- 5 Другое:

Самооценка внимания/памяти пациентами в зависимости от стадии БП, UPDRS-III



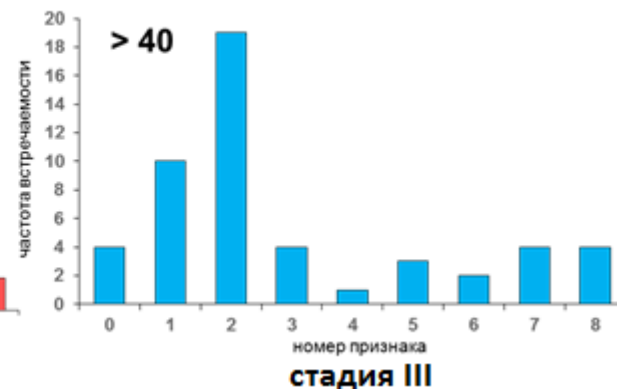
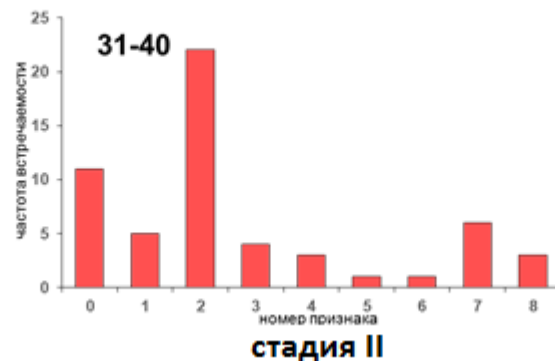
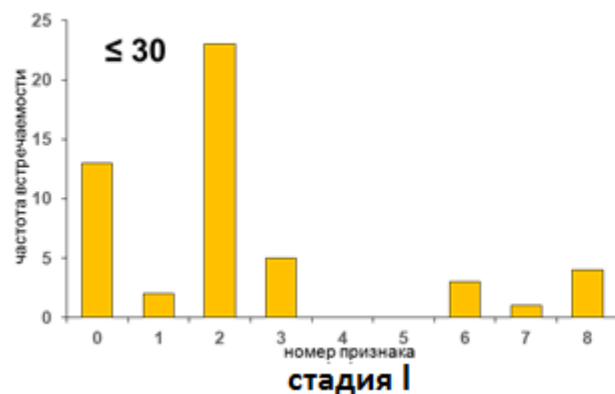
Самооценка боли пациентами



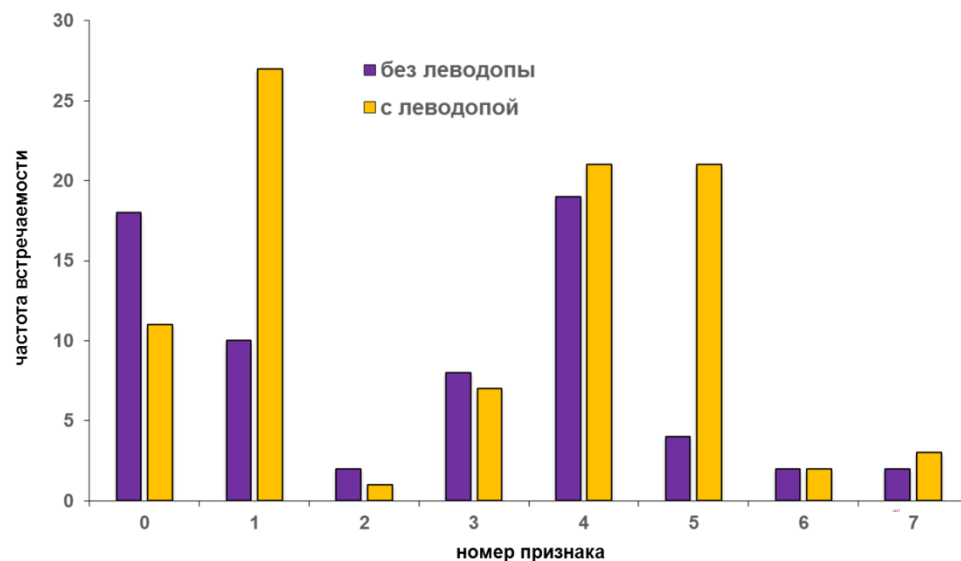
Боль

- 1 Я испытываю болезненные судороги (дискинезии) пальцев ног и рук, в щиколотках и запястьях, которые будят меня рано утром
- 2 У меня болезненность и скованность конечностей в течение дня
- 3 У меня болезненность и скованность конечностей ночью
- 4 Я чувствую резкую стреляющую боль в конечностях
- 5 У меня боли в сочетании с непроизвольными движениями (дискинезиями)
- 6 У меня боли по ночам из-за двигательного беспокойства
- 7 У меня тяжелые головные боли
- 8 Другое:

Самооценка боли пациентами в зависимости от стадии БП, UPDRS-III



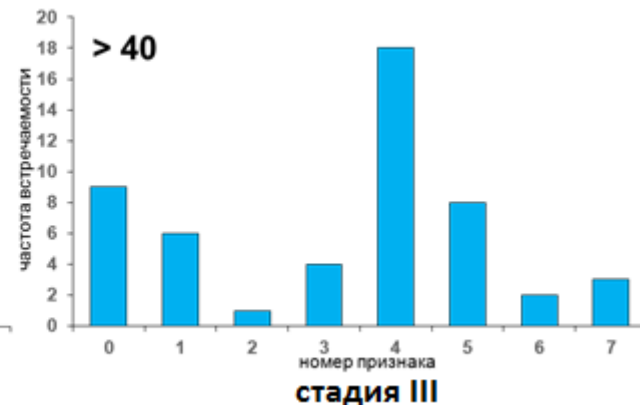
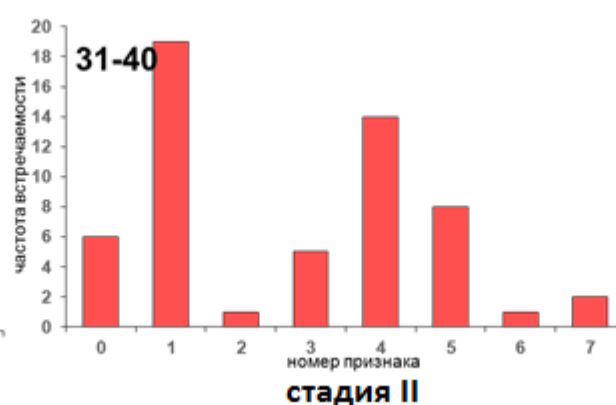
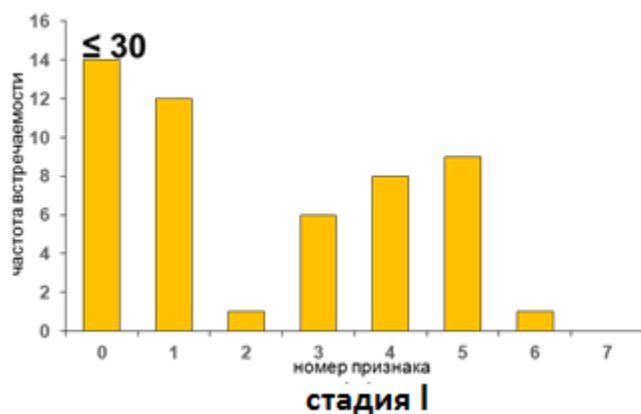
Самооценка других немоторных симптомов



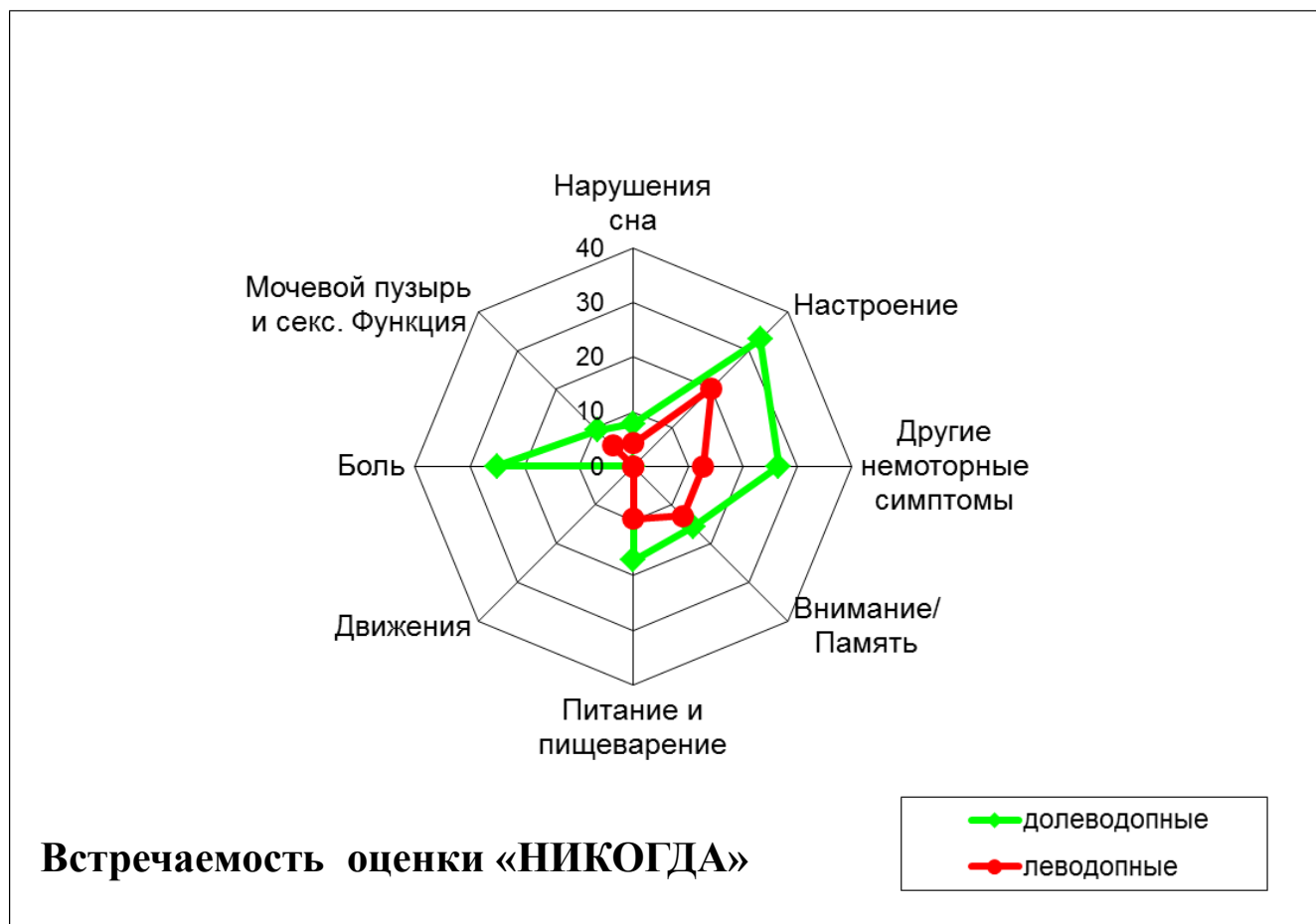
Другие не моторные симптомы:

- 1 У меня головокружение, когда встаю после лежания
- 2 Я падаю из-за приступа дурноты/потемнения в глазах
- 3 Я чувствую изменения в моей способности ощущать вкус и запах
- 4 Я чувствую изменение веса, не связанное с диетой
- 5 У меня повышенная потливость
- 6 Я вижу/слышу вещи, которых нет
- 7 Другое:

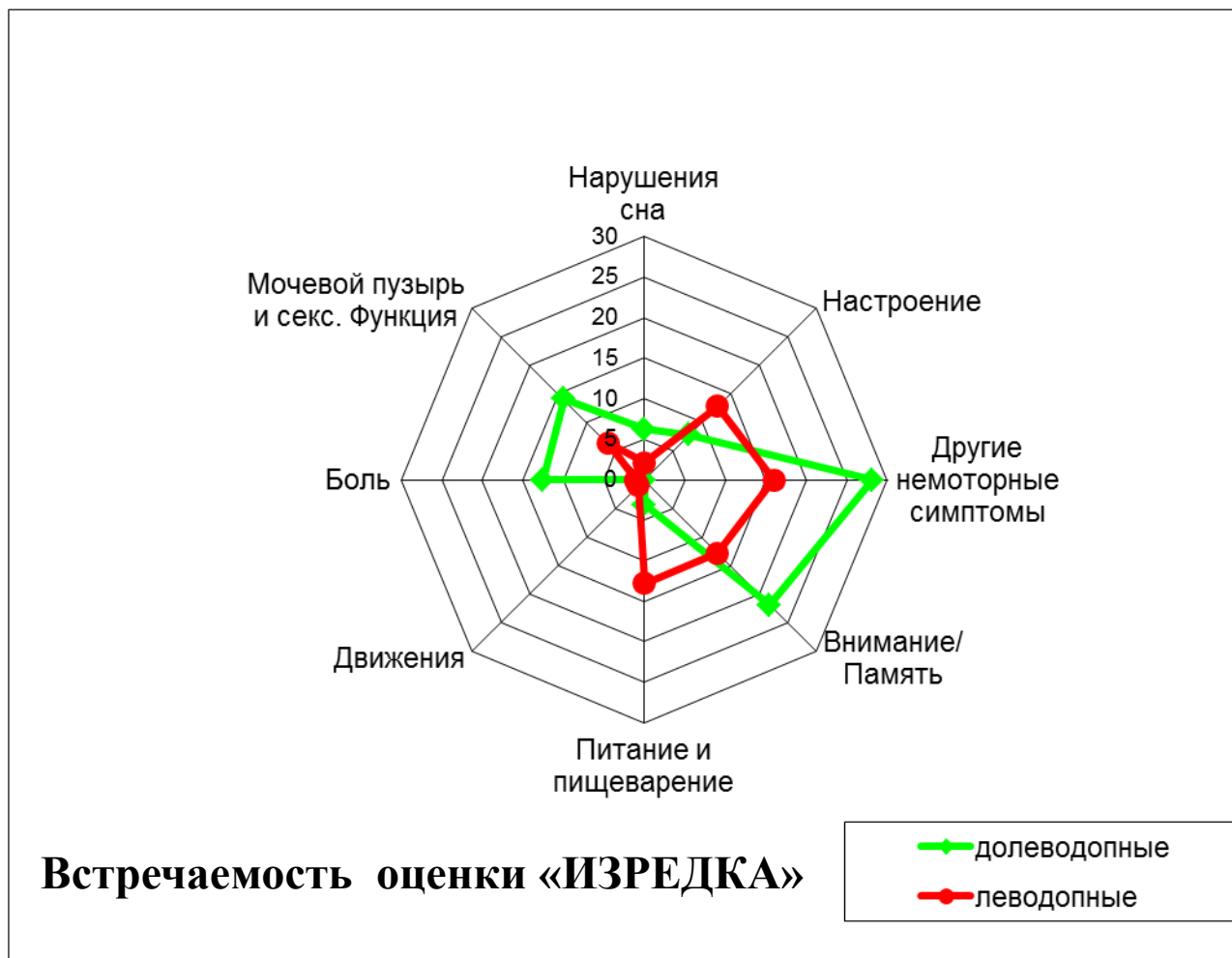
Самооценка других немоторных симптомов пациентами в зависимости от стадии БП, UPDRS-III



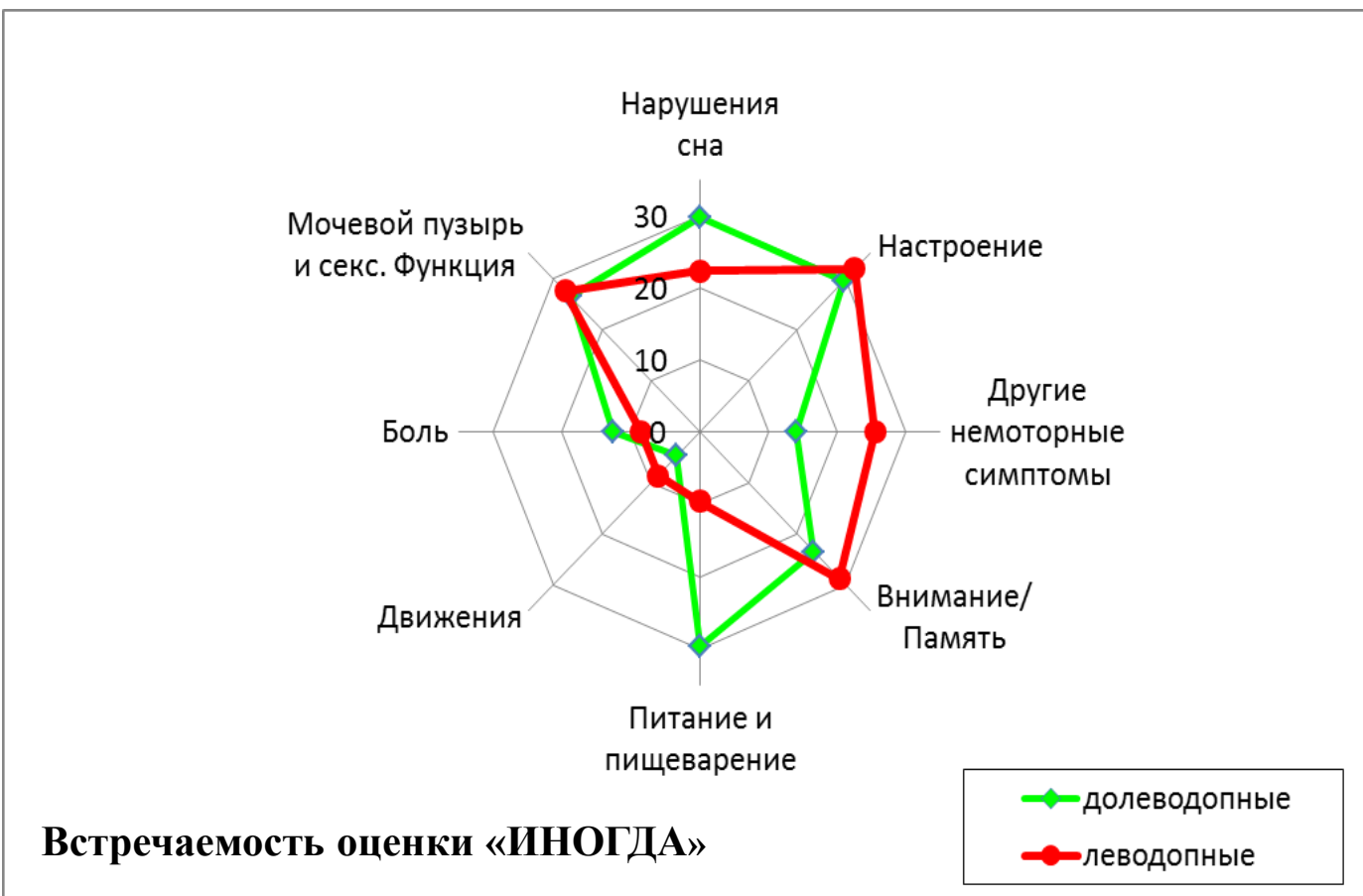
Интенсивность субъективных симптомов по данным карты самочувствия у пациентов с БП, (WBM – PD-8), %



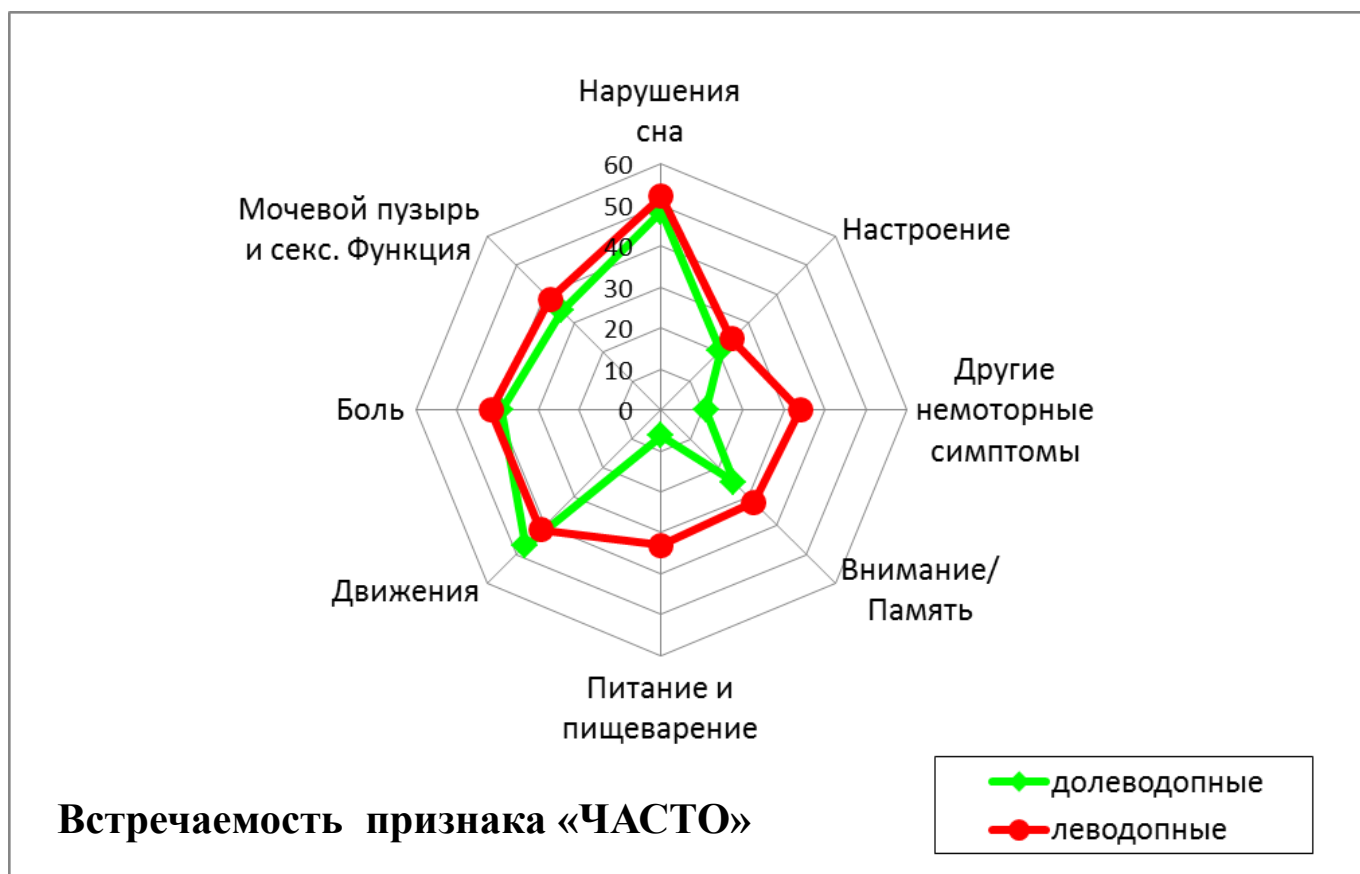
Интенсивность субъективных симптомов по данным карты самочувствия у пациентов с БП, (WBM – PD-8), %



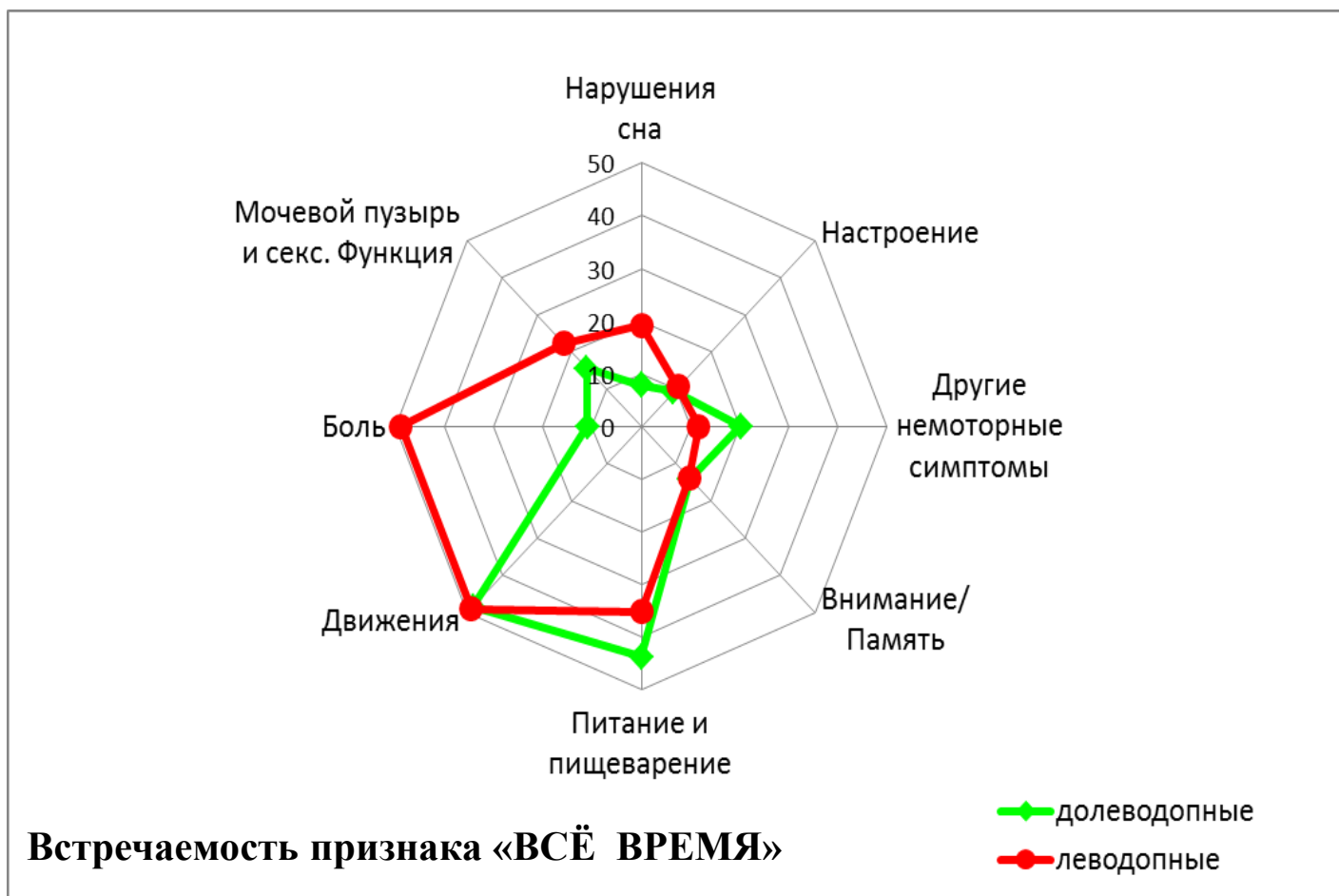
Интенсивность субъективных симптомов по данным карты самочувствия у пациентов с БП, (WBM – PD-8), %



Интенсивность субъективных симптомов по данным карты самочувствия у пациентов с БП, (WBM – PD-8), %



Интенсивность субъективных симптомов по данным карты самочувствия у пациентов с БП, (WBM – PD-8), %



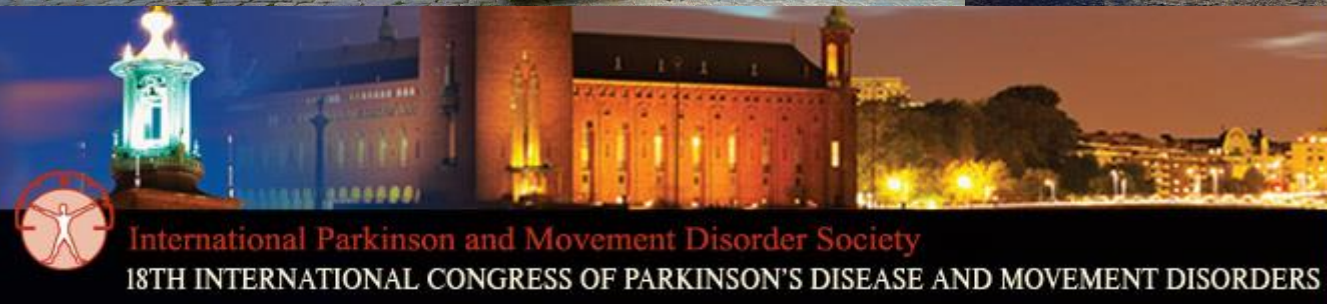
Будущие подходы к лечению БП (*P. JENNER, 2009*)

Недофаминергические механизмы:

- **новое поколение антагонистов Glu** для подавления лекарственных дискинезий (блокаторы метаботропных рецепторов MGlu R 5)
- антагонисты A2a-рецепторов (антагонисты аденозина: истрадефиллин, преладенант) для сокращения времени «выключения»

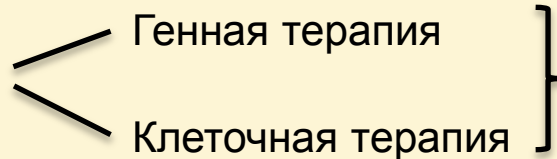
Механизмы, модифицирующие течение БП

- воздействие на мутацию в α -синуклеине, паркине, LRRK2-ассоциированные формы БП.
- воздействие на активность митохондрий с помощью нейротрофических факторов (GDNF), вирусных векторов в составе неуртурина.
- воздействие на субталамическое ядро с помощью векторных конструкций для гена **GAD** (глутаматдекарбоксилазы)



18-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И РАССТРОЙСТВАМ ДВИЖЕНИЙ. Стокгольм, 8-12 июня 2014

Основная тема: разрабатываемая и экспериментальная терапия

Пленарные сессии  Генная терапия
Клеточная терапия } «как избежать туризма ради
клеточной терапии?»

Президентские лекции:

«Развитие клеточной терапии нейродегенеративных заболеваний – путешествие длиною в жизнь» Olle Lindvall, Швеция

«Трофические факторы: возможная терапия, этапы развития» Jeffrey Kordower (США)

Исследования по иммунной терапии БП

- Применение селективных антител к протофибриллам α -синуклеина на трансгенных линиях мышей (Nordstrom, Швеция)

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БП:

Поиск препаратов, потенциально модифицирующих течение БП:

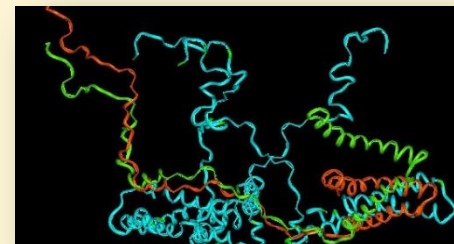
- ✓ Препарат эксенатид, используемый для лечения СД II типа (Alves-Olmos, Великобритания)
- ✓ Разагилин (однонуклеотидные полиморфизмы в гене ДА-рецептора D2 (DRD2) и норадреналинового транспортера (SLC6A2), которые связаны с лучшим ответом на разагилин (Masellis, Канада)
- ✓ Микротаблетки леводопа/карбидопа в низких концентрациях (5 и 125 мг соответственно), позволяющие поддерживать стабильную концентрацию levodopa. Контроль однократной и суточной доз осуществляет электронное устройство (Senek, Швеция)
- ✓ Новый ингибитор КОМТ – опикапон для борьбы с моторными флюктуациями (Roche, Португалия)
- ✓ Зонисамид – антиэпилептический препарат эффективен в отношении тремора (M.Murata, Япония)
- ✓ Леводопа растительного происхождения – мукуна жгучая, содержит 5-6% леводопы (Cassani, Италия)

МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БП

- Тетрамерный α -синуклеин в эритроцитах крови, уровень которого снижается при БП и с возрастом (Savica, США)
- PARS (Parkinson Associated Risk Syndrome) – синдром, ассоциированный с высоким риском развития БП (46%-50% вероятности):
 - ✓ Гипосмия
 - ✓ Дефицит ДА-транспортёра по данным ОФЭКТ в течение 4-х летнего наблюдения (Jenings, США)
- Легкое снижение мышечной силы в руках в возрасте 18 лет и развитие БП спустя 30 лет (в исследование включены данные 1,3 млн мужчин призывного возраста) Gustafsson., США
- Нарушение поведения в REM-фазу сна (Fantini M., Франция)

СЕКВЕНИРОВАНИЕ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ НОВЫХ МУТАЦИЙ

- Разработана панель из 42-х генов, ассоциированных с дистонией (Grund mann, Германия)
- Идентифицировано 43 кандидатных гена (Nibbeling, Нидерланды) при исследовании 20 семей с наследственными атаксиями.
- Выявлено 35 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с заболеванием при обследовании 33 семей с БП (Satake, Япония)
- Мутация в гене PDGFRB, ответственного за развитие идиопатической кальцификации базальных ганглиев (Westenberger, Германия)



БИОМАРКЕРЫ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО ПРОЦЕССА И ИХ ЗНАЧИМОСТЬ НА ДОКЛИНИЧЕСКИХ СТАДИЯХ БП

- Преклиническая стадия экстранигральной патологии (Charles Adler, США; Sanchez-Ferro, США; Visanji, Канада)
- Синуклеинпозитивные депозиты в слизистой кишечника
- Отсутствие отдельно фосфорилированного и нефосфорилированного α -синуклеина в энтеральной нервной системе
- Предикторы развития деменции при БП: нарушение поведения в REM-фазу сна, сердечно-сосудистая дисфункция, нарушения ходьбы, расстройство цветовой дискриминации (Anang, Канада)
- Предикторы долгожительства пациентов с различными формами БП:
 - Раннее начало заболевания у больных БП с длительностью болезни более 20 лет, сохранность моторных и когнитивных функций.

Мультидисциплинарная помощь пациентам с болезнью Паркинсона





12/12/2013 16:08

DO YOU HAVE
ANY HOBBIES?

PARKINSON'S!





СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !