

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:	
Наименование на заболяването	
Прогресивна супрануклеарна парализа – чиста акинезия с фрийзинг феномени	
Определение на заболяването	
ПСП- чиста акинезия с фрийзинг феномени е атипичен вариант на прогресивната супрануклеарна парализа (рядко невродегенеративно заболяване с късно начало).	
Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)	
G23.1	
Код на заболяването по Orpha code	
ORPHA240094	
Епидемиологични данни за заболяването в Република България	
Предполага се честота 1-9 / 100 000 подобна на останалите страни в Европа	
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Nath, U., Ben-Shlomo, Y., Thomson, R. G., Lees, A. J., Burn, D. J. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: a clinical cohort study. <i>Neurology</i> 60: 910-916, 2003. 2. Donker Kaat, L., Boon, A. J. W., Azmani, A., Kamphorst, W., Breteler, M. M. B., Anar, B., Heutink, P., van Swieten, J. C. Familial aggregation of parkinsonism in progressive supranuclear palsy. <i>Neurology</i> 73: 98-105, 2009. 	
Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз	
1-9 / 100 000	
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Nath, U., Ben-Shlomo, Y., Thomson, R. G., Lees, A. J., Burn, D. J. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: a clinical cohort study. <i>Neurology</i> 60: 910-916, 2003. 2. Donker Kaat, L., Boon, A. J. W., Azmani, A., Kamphorst, W., Breteler, M. M. B., Anar, B., Heutink, P., van Swieten, J. C. Familial aggregation of parkinsonism in progressive supranuclear palsy. <i>Neurology</i> 73: 98-105, 2009. 	
Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето	
Заболяването е с разпространение под 5/ 10 000 души от населението на Европейския съюз.	
Критерии за диагностициране на заболяването	
<u>Диагностициране на заболяването (дефиниция на случай):</u>	
<u>Признаците и симптомите на заболяването:</u> Прогресивната супрануклеарна пареза-чиста акинезия с фрийзинг феномени е с начало през шесто или седмо десетилетие	

(при 60-70-годишните). ПСП-чиста акинезия с фрийзинг феномени (PSP-PAGF) се характеризира с нарушение в походката (или забавеност или несигурност) и прогресиращи фрийзинг феномени, засягане на говора и писането. В ранните стадии на заболяването очните движения са нормални, но пациентите се представят с лицева хипомимия, бърза хипофония с блокиране и бърза микрография. Допълнителни черти, които се развиват след петата година включват тремор, ригидност - аксиална и на крайниците, умерена брадикинезия, абнормни очни движения и блефароспазъм.

Етиологията и патогенезата: ПСП е 4R таупатия, съставена от преобладаване на четири повтора (екзон 10 положитивни) тау изоформи и характерен биохимичен профил (дублет тау 64 и тау 69). МАРТ Н1с специфичен хаплотип е рисков фактор за развитие на заболяването. Не са известни факторите, които отключват тау-невродегенерацията.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Nath, U., Ben-Shlomo, Y., Thomson, R. G., Lees, A. J., Burn, D. J. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: a clinical cohort study. *Neurology* 60: 910-916, 2003.
2. Mata, M., Dorovini-Zis, K., Wilson, M., Young, A. B. New form of familial Parkinson-dementia syndrome: clinical and pathologic findings. *Neurology* 33: 1439-1443, 1983.
3. Ohara, S., Kondo, K., Morita, H., Maruyama, K., Ikeda, S., Yanagisawa, N. Progressive supranuclear palsy-like syndrome in two siblings of a consanguineous marriage. *Neurology* 42: 1009-1014, 1994.
4. Rossi, G., Gasparoli, E., Pasquali, C., Di Fede, G., Testa, D., Albanese, A., Bracco, F., Tagliavini, F. Progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease in a family with a new mutation in the tau gene. (Letter) *Ann. Neurol.* 55: 448 only, 2004.
5. Pastor, P., Pastor, E., Carnero, C., Vela, R., Garcia, T., Amer, G., Tolosa, E., Oliva, R. Familial atypical progressive supranuclear palsy associated with homozygosity for the delN296 mutation in the tau gene. *Ann. Neurol.* 49: 263-267, 2001.

Алгоритми за диагностициране на заболяването

Алгоритми за диагностициране на заболяването: Съгласно Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция.

Анамнезата: Прогресивната супрануклеарна пареза - чиста акинезия с фрийзинг феномени е с начало през шесто или седмо десетилетие (при 60-70-годишните). ПСП-чиста акинезия с фрийзинг феномени (PSP-PAGF) се характеризира с нарушение в походката (или забавеност или несигурност) и прогресиращи фрийзинг феномени, засягане на говора и писането. В ранните стадии на заболяването очните движения са нормални, но пациентите се представят с лицева хипомимия, бърза хипофония с блокиране и бърза микрография. Допълнителни черти, които се развиват след петата година включват тремор, ригидност - аксиална и на крайниците, умерена брадикинезия, абнормни очни движения и блефароспазъм.

Диференциалната диагноза на заболяването: Паркинсонова болест, други атипични паркинсонви заболявания, съдов паркинсонизъм, нормотензивна хидроцефалия.

Лабораторни, образни и хистологични изследвания: ПСП се характеризира невропатологично с невронална загуба, глиоза с астроцитни плаки и акумулиране на тау-имунореактивни неврофibrилерни натрупвания в специфични мозъчни региони, особено в глобус палидус, субстанция nigra и субталамичното ядро. Тау патологията

<p>е най-малко разпространена в сравнение с другите подтипове на ПСП. <u>Генетични изследвания и медико-генетично консултиране:</u></p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, април 2015. 2. Nath, U., Ben-Shlomo, Y., Thomson, R. G., Lees, A. J., Burn, D. J. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: a clinical cohort study. <i>Neurology</i> 60: 910-916, 2003.
<p>Алгоритми за лечение на заболяването</p>
<p><u>Алгоритми за лечение на заболяването:</u> Съгласно Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция. <u>Терапевтичните подходи към заболяването, в това число консервативни и оперативни, техните предимства, рискове и очаквана ефективност:</u> Все още няма терапия, която да излекува дефинитивно заболяването. Съобщава се, че пациенти преобладаващо нямат отговор на леводопа терапията. <u>Препоръчителен диетичен режим и физическа активност и др.:</u></p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, април 2015. 2. Nath, U., Ben-Shlomo, Y., Thomson, R. G., Lees, A. J., Burn, D. J. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: a clinical cohort study. <i>Neurology</i> 60: 910-916, 2003.
<p>Алгоритми за проследяване на заболяването</p>
<p><u>Алгоритми за проследяване на заболяването (Необходимостта от последващи болнични и извънболнични грижи; Необходимостта от консултации с други специалисти):</u> Съгласно Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция. <u>Прогнозата на заболяването (възможни усложнения; честота и тежест на усложненията и др):</u> Поради чести падания пациентите постепенно стават зависими от инвалидна количка. Смъртността се наблюдава повече от 10 години след началото на заболяването, като се дължи обичайно на инфекция на долни дихателни пътища или травма.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, април 2015. 2. Nath, U., Ben-Shlomo, Y., Thomson, R. G., Lees, A. J., Burn, D. J. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: a clinical cohort study. <i>Neurology</i> 60: 910-916, 2003.
<p>Алгоритми за рехабилитация на заболяването</p>
<p><u>Алгоритми за рехабилитация на заболяването:</u> Съгласно Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>

библиографска справка
1. Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, април 2015.
Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)
<u>Дейности за профилактика на заболяването:</u> Съгласно Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция.
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
1. Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, април 2015.
Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба
Създаването на Национален експертен център „Редки невродегенеративни заболявания, протичащи с когнитивни, поведенчески и моторни нарушения“ за диагностика, лечение и проследяване и рехабилитация включително и на пациенти с това заболявания под ръководството на чл.кор.проф.д-р Л. Трайков, дмн (национален експерт с най-голям опит и принос за диагностиката и лечението на тези заболявания).
Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)
Опитът на кандидатстващия експертен център за диагноза и лечение на редки заболявания с атипичен паркинсонизъм, като Прогресивна супрануклеарна парализа датира от 2001 година със създаването на център за диагноза и лечение на невродегенеративни заболявания, протичащи с деменция и допълнително на център за диагноза и лечение на Паркинсонова болест. От дълги години този център е рефериран център за заболявания, протичащи с с атипичен паркинсонизъм, като Прогресивна супрануклеарна парализа, особено за комплексни, редки и наследствени случаи. През годините вследствие на натрупания опит и труд, както и значителен брой на пациенти с тези редки заболявания, реферирани към нашите два центъра са осъществени няколко дисертации в областта: 1. Клинико-генетични корелации при невродегенеративни заболявания, протичащи с паркинсонизъм (защитена дисертация за доктор по медицина от д-р Радка Павлова, 2013 г., ръководител: чл.-кор. проф. Лъчезар Трайков), 2. Проучване на невропсихологичния профил при пациенти с Паркинсон плюс синдроми (защитена дисертация за доктор по медицина от д-р Силвия Скелина, 2016 г., ръководител: чл.-кор. проф. Лъчезар Трайков) и 3. Клинико-генетични проучвания при фронтотемпорална деменция и сродни заболявания (защитена дисертация за доктор по медицински науки от д-р Шима Мехрабиан, 2016 г.). Събрана е база данни за отделни пациенти с отделни групи редки заболявания, с атипичен паркинсонизъм, като Прогресивна супрануклеарна парализа с подробно фенотипизиране на всеки един случай, което дава възможност за добър мониторинг на пациентите, както и изследователски анализ върху характеристиката на отделните заболявания. Дейността на центъра по отношение на диагноза и лечение на редки заболявания, с атипичен паркинсонизъм, като Прогресивна супрануклеарна парализа, обхваща всички диагностични дейности съобразно новите диагностични критерии на тези заболявания, включително допълнителни изследвания, които са нужни за диференциална диагноза на атипични/ранни/наследствени случаи, включващи

изследвания за биомаркери, невроизобразяващи и генетични фактори. Центъра е член на the European Multisystem Atrophy Study Group и International Parkinson and Movement Disorder Society.

Публикации:

1. Petrova M, Pavlova R, Zhelev Y, Mehrabian S, Raycheva M, Traykov L. Investigation of neuropsychological characteristics of very mild and mild dementia with Lewy bodies. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2015 Dec 17:1-7.
2. Petrova M, Mehrabian-Spasova S, Aarsland D, Raycheva M, Traykov L. Clinical and Neuropsychological Differences between Mild Parkinson's Disease Dementia and Dementia with Lewy Bodies. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2015 May 29;5(2):212-20.
3. **Петрова М.**, Трайков Л., Райчева М., Григорова О., Черникова С., Желев Я., Мехрабиан Ш. Когнитивни нарушения при прогресивна супрануклеарна парализа. *Българска Неврология*, 2006, 6(2), 98-101.
4. Скелина С, Павлова Р, Петрова М, Мехрабиан Ш, Григорова О, Трайков Л. Проучване на профила на когнитивни нарушения при пациенти с прогресивна супрануклеарна офталмопареза. *Българска неврология*, бр. 2, 2015
5. Павлова Р, Мехрабиан Ш, Скелина С, Желев Я, Михова К, Кънева Р, Митев В, Йорданова А, Трайков Л. Характеристика на дегенеративния паркинсонов синдром в зависимост от Аполипопротеин Е генотипа. *Неврология и психиатрия*, 4, 30-33, 2014;
6. Скелина С, Павлова Р, Петрова М, Райчева М, Трайков Л. Невропсихологичен профил и тежест на когнитивните нарушения при атипичните паркинсонови синдроми. *Българска неврология*, бр. 2, 2015

НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

под редакцията на чл. кор. проф. д-р Иван Миланов, д.м.н.

По инициатива на сдружение "Асоциация двигателни нарушения и множествена склероза"

Паркинсоновата болест засяга 0,15% от населението, като за възрастта от 55 до 65 години болестността нараства до 1%. Според епидемиологичните данни в България би трябвало да има около 12 000 болни. Пациентите, които са все още в трудоспособна възраст бързо се инвалидизират при неправилно проведено лечение. При правилно лечение те могат да останат трудоспособни поне през първите 5 години от началото на заболяването и да бъдат с леко изразена инвалидност през първите 10 години. Лечението още от началото на заболяването с медикаменти от групата на леводопа води до бързо изчерпване на терапевтичните възможности и ранна инвалидизация на пациента. След изчерпването на ефекта от леводопа болният навлиза във фазата на усложнената Паркинсонова болест, когато лечението е трудно, инвалидността е сериозна и пациентите са в тежест за семейството и обществото.

Някои невропротективни медикаменти могат да забавят прогресията на заболяването, но прилагането им, за да бъде ефективно, трябва да започне рано. Това изисква ранно поставяне на диагнозата, което понякога е затруднено през първите години от началото на заболяването. Много често есенциалният тремор, който се среща 10 пъти по-често се диагностицира като Паркинсонова болест и пациентът дълго се лекува погрешно.

Паркинсоновата болест е хронично прогресиращо невродегенеративно заболяване. Причинява се от прогресивна дегенерация на допаминергичните неврони в substantia nigra. Причината не е известна,

предполага се значението на наследствените фактори и на токсични вещества от околната среда. Намалването на броя на тези неврони довежда до намаляване на съдържанието на допамин в нигростриарните пътища. Нарушава се балансът допамин/ацетилхолин и допамин/глутамат на нивото на допаминергичните стриарни рецептори. Невромедиаторният дисбаланс довежда до основните симптоми на Паркинсоновата болест. Няма сигурни данни, които биха дали възможност да се провежда профилактика на Паркинсоновата болест.

ДИАГНОЗА

Ранната диагностика на Паркинсоновата болест е трудна, защото първоначалните симптоми не са специфични. Началото на заболяването е постепенно и незабележимо и пациентите не могат да посочат първият симптом. При някои пациенти симптомите се появяват само при стрес и чак след известно време стават постоянни. Само 30% от пациентите се диагностицират през първата година на заболяването. Ранната диагноза може да бъде поставена чрез задълбочена анамнеза, разпит на близките и неврологично изследване. Рядко се налага прилагането на инструментални диагностични методи.

Паркинсоновата болест се манифестира с класическата триада от тремор в покой, брадикинезия и ригидност към която по-късно се добавят и постурални нарушения.

За поставяне на диагнозата трябва да се използват **диагностичните категории**:
Клинично сигурна Паркинсонова болест се приема при наличие на 3 от основните симптоми или 2 от симптомите тремор в покой, брадикинезия, ригидност, ако са асиметрични.

Клинично вероятна болест се приема при наличие на 2 от основните симптоми или 1 от симптомите тремор в покой, брадикинезия, ригидност, ако са асиметрични.

Клинично възможна Паркинсонова болест се приема при наличие на 1 от основните симптоми тремор в покой, брадикинезия, ригидност и постурални нарушения.

Брадикинезията е един от най-ранните симптоми. В ранните стадии се манифестира с нарушение на походката, позата, фините движения на ръцете, мимиката (масковидно лице) и речта (тиха реч с намалена модуляция и интонация). Изследва се чрез различни прийоми:

1. *Наблюдение на походката*, като пациентът се инструктира да се движи бързо с отпуснати ръце покрай тялото. Наблюдава се намалена физиологична синкинезия на болната ръка и походка с гребни крачки.

2. *Наблюдение на походката*, като пациентът се движи бос. Демонстрира се по-ясно намаленото движение на едната ръка и свиване на пръстите на болния крак към пода при стъпване. Болният поставя цялото стъпало на пода, вместо стъпалото да се огъва от петата към пръстите.

3. *Наблюдението на движенията* показва забавеност при изпълнение на ежедневните движения - разкопчаване и закопчаване на копчета, завързване на връзки на обувки и др.

4. *Жестовите* на пациента намаляват.

5. При *обръщане на пациента* в легнало положение на кушетката, той започва движението с краката, докато при здравите хора обръщането започва от ръцете.

6. При *сядане* тялото не се навежда напред, така че пациента като че ли пада до седнало положение.

7. При *пробата с накланяне на стола* лекарят застава зад стола на който седи удобно облегнат пациента и без предупреждение го накланя назад. Пациентът се накланя заедно със стола, докато здравите хора запазват изправено положение на гърба, поради рефлекторна компенсация.

8. *Извършването на две действия едновременно* и на алтерниращи движения (диадохокinesis) е затруднено. Ако пациента вдигне нагоре ръката си сгъната на 90° в лакътя и имитира завиване на електрическа крушка, движението постепенно се забавя и става неравномерно.

9. *Микрографията* се манифестира като пациентът пише цифрите от 1 до 9 на неразграфена хартия. Големината на цифрите намалява от 1 към 3 и нараства от 4 нататък.

10. *Рядкото мигане* е ранен симптом.

11. *Симптомът на Meyerson* е положителен - при почукване върху носа или глабелата, болният мига всеки път, докато при здравият човек рефлексът бързо се изчерпва.

Мускулната ригидност в ранните стадии се манифестира с повишен тонус предимно на проксималните мускулни групи на раменната и тазовата област. Когато изследването на тонуса не показва сигурни данни, се прилагат тестове за ранна диагноза:

1. *Мускулният тонус* се засилва когато пациентът сгържи тежък предмет в едната ръка или я стиска в юмрук, докато лекарят изследва тонуса в другата ръка.

2. При *тестът за люлеене на ръцете* лекарят застава зад изправения пациент и започва да движи с ръце неговите рамене, така че да се люлеят и ръцете. При мускулна ригидност съответната ръка не се люлее свободно, за разлика от здравата.

3. Тестът за падане на главата демонстрира наличието на ригидност на аксиалната мускулатура. Лекарят леко повдига с длан главата на легналия пациент и го инструктира да отпусне главата си напълно. След няколко секунди изтегля ръката си без предупреждение. При ригидно повишен мускулен тонус главата не пада към леглото или пада бавно с прекъснато движение, докато главата на здравия човек пада бързо.

4. Позата при пациенти с ригидно повишен мускулен тонус се променя, с навеждане на тялото и главата напред и флексия с пронация на ръцете, както и съгване на коленете.

5. Болки в ставите, синдром рамо-ръка и лумбалгия възникват при пациенти с дълготрайно повишен мускулен тонус.

6. Сухожилните рефлексии на съответната страна са леко усилены поради повишеният тонус.

Треморът в покой е налице при 70% от пациентите, но не винаги се манифестира клинично още в началото на заболяването. Той се появява най-често в ръката при покой и изчезва при нейното движение. С достигането до целта, когато ръката е отново в покой статичният тремор отново се появява. Необходимо е да се отиференцира треморът в покой (статичен) от постуралния тремор при протегнати пред тялото ръце, от кинетичният тремор, който се появява в началото на движението при изпълнение на носопказалечната проба и от интенционният тремор, който се проявява с приближаване на целта. В напредналите стадии на заболяването към статичният тремор може да се добави и постурален, но винаги амплитудата на статичният е по-висока. Изключително рядко заболяването може да започне с постурален тремор. Използват се тестове за провокиране на тремора:

1. При *ходене* треморът на ръката се засилва.

2. При *отвличане на вниманието* на пациента, когато той брои бавно в обратен ред от 20 към 1 треморът се засилва.

3. При *стискане в юмрук* на здравата ръка статичният тремор се засилва.

Постуралните нарушения рядко са начален симптом, а обикновено се появяват в по-напредналите стадии на заболяването. Те се диагностицират чрез наблюдение на походката. Прилагат се следните методи:

1. Пациентът, който ходи, се инструктира внезапно да се обърне и да тръгне в обратна посока, при което той губи равновесие.

2. Лекарят застава зад болния, който стои с прибрани крака, и поставя ръцете си на неговите рамене. Лекарят внезапно се опитва да изведе пациента (като внимава да не падне) от равновесие, чрез бутане напред, назад или встрани. Здравият човек запазва равновесие, докато при постурални нарушения пациента залита с гребни крачки (повече от две) на съответната страна и губи равновесие.

Симптомите от страна на автономната нервна система включват повишено изпотяване, пристъпи от изпотяване, повишена мастна секреция с омазняване на косата, себорея, повишено слюноотделяне, запек, смущения в уринирането (необходимост да уринират бързо поради повишена активност на детрузора), импотентност, нарушена регулация на кръвното налягане с тенденция към артериална и ортостатична хипотония. Последната може да се диагностицира с теста на Schellong. Тези симптоми много рядко се появяват в началото на заболяването и затова нямат съществена диагностична стойност.

Психологичните симптоми включват депресия, тревожност, брадифрения и леки паметови нарушения. При 50-80% от болните е налице депресия, поради допаминовия и норадренергичен дефи-

цит. Депресията влошава сериозно качеството на живот на болните и трябва да бъде диагностицирана и лекувана.

За диагностициране на Паркинсоновата болест общопрактикуващият лекар трябва, използвайки описаните методи да установи наличието на един или повече от симптомите:

- Тремор в покой
- Брадикинезия
- Ригидно повишен мускулен тонус
- Постурални нарушения

След установяване на тези симптоми е необходимо да насочи пациента към невролог, без използване на други диагностични методи.

Неврологът трябва да постави диагнозата използвайки диагностичните критерии и задължително да използва диагностични методи No 1, а при наличие на показания и диагностични методи No 2 до No 6.

Диагностични методи

1. Прилагането на **фармакологични диагностични проби** довежда до подобряване на симптомите, ако те се дължат на Паркинсонова болест.

• **Тестът с дисперсната форма на леводопа се провежда** с 1 таблетка 125 mg от дисперсната форма на леводопа с benzerazide, разтворена в около 100 ml вода. Дава бърз (след 15 минути) и отчетлив ефект, поради бързата резорбция на медикамента. Поради тези причини се предпочи-та пред теста със стандартната форма.

• **Тест със стандартна форма на леводопа** се провежда с 1 таблетка от 250 mg леводопа. Поради бавната резорбция и бавното достигане на терапевтичната серумна концентрация на медикамента, ефектът настъпва след около 1 час и не е отчетлив. Това е сериозен недостатък на този тест.

• **Тестът с допаминовия агонист amorphine** 3 mg приложен подкожно дава бърз и отчетлив ефект, но е свързан със странични ефекти като повръщане, поради което не се препоръчва.

• **Тестът с amantadine sulfat** половин инфузия 200 mg/500 ml приложена интравенозно за 1 час

дава отчетлив ефект. Проблемът е, че теста отнема време и е необходимо помещение за прилагане на инфузията.

• **Липсата на ефект** от фармакологичните диагностични проби не отхвърля напълно диагнозата. В тези случаи се прилага поне едностранно лечение с високи дози леводопа (1000 - 1500 mg дневно) и се преценява клинично неговата ефективност.

2. Електромиографското изследване (ЕМГ)

може да се използва за ранна диагностика на Паркинсоновият тремор и отгиференциране от есенциалния и други видове тремор. Треморът има типична ЕМГ характеристика с честота 5-7 Hz и алтернираща активност в мускулите антагонисти. Пациента може да бъде насочен за това изследване от невролог, ако неврологичното изследване и прилагането на фармакологичните проби не са достатъчни за поставяне на диагнозата.

3. **Функционалните невроизобразяващи методи** дават информация за функцията на допаминергичните терминали, серотониновите клетки, норадренергичната и холинергична функция. Те включват позитронната емисионна томография (PET) и еднофотонната емисионна компютърна томография (SPECT).

SPECT има по-малка пространствена резолюция в сравнение с PET, но позволява по-точна оценка на невродегенеративния процес и се осъществява чрез стандартна гама камера с високо резолюционен колимактор. Радиолигандът [¹²³I]-FP-CIT (Datscan) съдържа кокаиновият аналог ioflupane (¹²³I), който се свързва селективно със стриарния допаминов транспортен протеин (DAT), в пресинаптичните мембрани на нигростриарните допаминергични терминали. Концентрацията на DAT корелира със стриарния допамин, тоест с пресинаптичната

допаминергична система и функциониращите нигростриарни допаминергични неврони. Методът се използва рутинно за ранна диагностика на Паркинсоновата болест и от диференциране от есенциален тремор. Чрез този метод не могат да се от диференцират Паркинсоновата болест от множествена системна атрофия, прогресивна супрануклеарна парализа и кортикобазална дегенерация. Установяването на нормален образ не отхвърля категорично наличието на паркинсонов синдром и в тези случаи е необходимо след известно време изследването да се повтори.

За изследването трябва да се насочват пациенти с неясен тремор, без придружаващи брадикинезия или ригидност, с оглед от диференциране на паркинсонов синдром от есенциален тремор.

4. Консултация с психиатър трябва да се проведе, ако въпреки приложеното лечение с антидепресанти, депресията не се повлиява.

5. Невропсихологичните тестове се прилагат за скринингова оценка на когнитивните функции и оценка на депресията.

6. Невроизобразяващи методи компютърна томография (КТ) и магнитно-резонансна томография (МРТ) не се прилагат за диагностика на Паркинсоновата болест. Прилагат се при съмнение за мозъчен тумор, инсулт или паркинсон-плюс синдроми. Насочването за тези изследвания може да става само от невролог при наличие на достатъчно клинични данни поражаващи съмнения за някое от горепосочените заболявания.

7. Транскраниалната невросонография се прилага за от диференциране на паркинсоновите синдроми. Съдовата етиология на паркинсоновият синдром е възможна само в около 3% от пациентите.

8. Лабораторните методи за изследване на серум и урина не намират приложение за диагности-

ка на заболяването. При пациентите със съмнение за болест на Wilson неврологът трябва да изследва концентрацията на мед в серума и урината и церулоплазминът в серума.

9. Офталмологичното изследване няма диагностична стойност, освен при съмнение за тумор или болест на Wilson. В тези случаи неврологът провежда консултация с офталмолог за оглед на очни дъна или съответно за търсене на пръстена на Kayser - Fleischer.

10. Автономните тестове нямат диагностична стойност при Паркинсоновата болест. Те се прилагат за от диференциране на някои паркинсон-плюс синдроми, като множествена системна атрофия.

11. Електроенцефалографията не е метод за диагностика на Паркинсоновата болест.

Диференциална диагноза

1. Ранните неспецифични паркинсонови симптоми често се приемат погрешно за преумора, депресия, деменция, хемипареза, синдром рамо-ръка, коксартроза или болест на Бехтереф.

2. Есенциалният тремор е най-сериозният диференциално диагностичен проблем. Той може да бъде наследствен (фамилен), да се появи без данни за наследственост (спорадичен) или да възникне след 60 годишна възраст (сенилен). При всички случаи се касае за един и същ тремор, който се появява за първи път в рода поради генна мутация или възниква в късна възраст поради различната генна експресивност. Най-важна за диагнозата е внимателната анамнеза с изясняване на наличието на данни за родственици с тремор, независимо от възрастта на възникването му. Вторият важен факт от анамнезата е дали треморът се потиска за кратко време от прием на малки количества (до 100 g) концентриран алкохол, което е типично за 50% от

пациентите с есенциален тремор. От клиничното изследване се намира тремор, който преобладава при протегнати пред тялото ръце (постурален), може да продължи при движение на ръката към носа (носолоказалечна проба) и да се засили при достигане на ръката до носа (интенционен). Тремор на ръката в покой може да се получи в напреднали стадии на заболяването, когато останалите видове тремор, са силно изразени. При всички случаи треморът в покой е с по-ниска амплитуда от останалите видове тремор.

Наличието на "феномен на зъбчатото колело" при изследване на мускулния тонус **не е** патогномично за паркинсонов тремор, а може да се намери и при пациентите с есенциален тремор, защото част от тях несъзнателно стягат мускулите на крайника си, за да потиснат амплитудата на тремора. Феноменът на зъбчатото колело се дължи на комбинация от тремор и повишен тонус на мускулите.

Когато клиничното изследване и анамнестичните данни не са достатъчни за поставяне на диагнозата, се прилагат фармакологичните тестове за диагностика на Паркинсоновата болест. При отрицателен резултат се прилага лечение с primidone 250 mg вечер, като след 1 седмица се отчита клинично ефектът. Ако с тези методи не може да се постави диагнозата, болният се насочва от невролога за ЕМГ изследване на тремора и SPECT.

3. Усиленият физиологичен тремор, който се проявява при протегнати пред тялото ръце, се дължи на депресия, тревожност, абстинентен синдром, някои интоксикации или тиреотоксикоза. Треморът трябва да се диференцира клинично по високата си честота (10-12 Hz), ниската амплитуда и специфичната поза в която се появява (при протегнати пред тялото ръце). При несигурност в

диагнозата неврологът насочва пациента за ЕМГ изследване на тремора.

3. Треморът при малкомозъчна или рубрална увреда вследствие на травма, интоксикация или множествена склероза се характеризира с преобладаващ интенционен тремор, но също така тремор при движение на крайника, при изпъване на ръцете пред тялото и при покой, които са с по-ниска амплитуда. Налице са и други клинични данни за засягане на рубралните и малкомозъчните структури, изразени най-често с координационни нарушения или алтерниращи стволкови синдроми. При несигурност в диагнозата неврологът насочва пациента за ЕМГ изследване.

4. Психогенният тремор се характеризира с неравномерна честота и амплитуда и проява при различни положения на крайниците. Клиничната диагноза е трудна. Необходимо е неврологът да насочи пациента за ЕМГ изследване и SPECT.

5. Мозъчен тумор или мозъчен инфаркт могат много рядко да предизвикат паркинсонови симптоми. Тези заболявания трябва да се подозират когато освен паркинсоновите симптоми са налице и симптоми на едностранна увреда на пирамидната система. Едностранно оживените сухожилни рефлексии, без други белези на увреда на пирамидната система се дължат на ригидно повишеният мускулен тонус и не бива да се приемат за пирамидни симптоми. При ясни белези на увреда на пирамидната система неврологът трябва да насочи пациента за КТ на главен мозък, която ако е негативна може да се последва от МРТ.

6. Паркинсонизъм-плюс синдромите трябва да се подозират при наличието на паркинсонови симптоми и белези на двустранна пирамидна увреда, координационни нарушения и недостатъчност при отвеждане на очните ябълки във вертикална посока. Характерна е бързата прогресия на заболяването и

неповлияване на паркинсоновите симптоми от препарати на леводопа. Необходимо е провеждането на фармакологичния тест с леводопа. При диагностични трудности неврологът насочва пациента за МРТ на главен мозък.

7. При **възрастни хора** (над 65 г.) се развиват нарушения в походката (паркинсонизъм в долни крайници), които наподобяват брадикинезията и постуралните нарушения на Паркинсоновата болест, но са свързани с процесите на стареене. Те не се повлияват от леводопа, което трябва да се установи чрез фармакологичния тест.

8. **Болестта на Wilson и хепато-церебралната дегенерация** е необходимо да се изключат при симптоми на увреда на пирамидната и екстрапирамидната система (дискинезии, дистонии, хореични хиперкинези). За тази цел неврологът насочва пациента за лабораторно изследване на кръв и урина и консултация с офталмолог.

9. **Невролептично индуцираният паркинсонизъм** също трябва да бъде изключен чрез внимателна анамнеза на провежданото лечение.

Лечение

I. Ранна (неусложнена) Паркинсонова болест

Лечение на Паркинсоновата болест се назначава от невролог, когато е диагностицирана като **клинично сигурна**, съобразно диагностичните критерии и пречи на ежедневната активност на пациента. В останалите случаи пациента се наблюдава от невролог на всеки три месеца, без да се провежда лечение.

След поставянето на сигурна диагноза не е необходимо да се започва веднага лечение, ако симптомите не смущават ежедневната активност на пациента. Преценката за това се прави чрез разпитване на пациента. Активността се смущава повече при засягане на доминантните крайници, наличие на брадикинеза и в случаите когато пациентът работи. По-слабо се засяга активността

при наличие на тремор и мускулна ригидност, при засягане на субдоминантните крайници и когато пациента не работи.

Препаратите на леводопа доставят в мозъка допамин, като по този начин възстановяват стриарния дисбаланс допамин/ацетилхолин. Съвременното лечение изисква прилагането на леводопа щадяща терапия, поради данните, че леводопа препаратите засилват прогресията на заболяването. Започва се лечение с други препарати, които повлияват паркинсоновите симптоми и чак, когато техните възможности се изчерпат започва добавяне на леводопа препарати в ниски дози. Има данни, че някои от тези препарати (MAO-B инхибитори и допаминови агонисти) имат невропротективно действие и забавят прогресията на заболяването.

I. MAO-B инхибиторите повишават съдържанието на допамина чрез потискане на моноаминоксидазата (MAO), която го разгражда. Лечението може да започне с медикамент от тази група, ако симптомите са леко изразени, предвид възможностите за забавяне на прогресията на заболяването. Блокират формирането на свободни радикали, образуващи се при оксидативния метаболизъм на допамина и имат антиапоптоичен ефект. Имат умерен симптоматичен ефект, който продължава до една година от началото на заболяването.

1. Rasagiline е второ поколение, невъзвратим, високо селективен MAO-B инхибитор. Не се метаболизира до амфетаминни съставки за разлика от selegiline. Прилага се еднократно дневно в доза 1 mg. Подобряват се ригидността, брадикинезията и тремора. Предпочита се пред selegiline поради по-сигурните данни за невропротекция и по-малкото странични ефекти.

2. Selegiline е първо поколение селективен, необратим MAO-B инхибитор. Може да се прилага

като монотерапия в доза 10 mg дневно, но на практика не намира вече широко клинично приложение.

II. Допаминовите агонисти се добавят към терапията при изчерпване на симптоматичният ефект от MAO-B инхибиторите. При пациенти с изразени паркинсонови симптоми в момента на поставяне на диагнозата, при млади и работещи пациенти и при такива с преобладаващ тремор се препоръчва терапията да започне веднага с допаминови агонисти. При пациенти с ранна Паркинсонова болест монотерапията с допаминови агонисти може да контролира симптомите в продължение на пет години.

Разделят се на ерготаминови (bromocriptine, pergolide и cabergoline) и неерготаминови (pramipexole, ropinirole, amorphine и rotigotine) допаминови агонисти. Неерготаминовите имат предимство пред ерготаминовите, защото нямат техните странични ефекти (гадене и повръщане). Най-сериозните странични ефекти, поради които тази група допаминови агонисти вече почти не се използва са белодробните инфилтрати, плевропулмоналната и ретроперитонеална фиброза.

Осъществяват ефекта си чрез стимулиране предимно на D₂ и D₃, без D₁ (което довежда до дискинезии при дълготраен прием) допаминергичните рецептори в striatum. Имат добър симптоматичен и невропротективен ефект, което забавя прогресията на заболяването и малко странични ефекти. Невропротективният ефект се осъществява чрез редуциране на свободните радикали, генерирани от допаминовия метаболизъм. Имат и директен антиоксидантен ефект, като редуцират азотно-оксидните радикали, не образуват свободни радикали и не предизвикват оксидативен стрес.

1. Pramipexole е неерготаминов допаминов агонист, който действа селективно на D₂ и D₃ рецепторите в доза до 4,5 mg дневно, повлиява

паркинсоновите симптоми и за разлика от другите допаминови агонисти има изразен ефект върху треморът в покой, който безпокои пациентите и трудно се повлиява от други медикаменти. Дозата се повишава бавно до достигане на желаният ефект с минималната ефективна доза. Титриращият период продължава 3-4 седмици. Могат да се използват и таблетки с удължено освобождаване до 3,15 mg дневно (еквивалентен на 4,5 mg стандартни таблетки).

2. Ropinirole е неерготаминов допаминов агонист с полуживот 6 до 8 часа, който активира D₂ и D₃ рецепторите и почти не действа върху недопаминовите рецептори. Прилага се в дневна доза от 7,5 до 24 mg (средно 9 mg) в стандартни или таблетки с удължено освобождаване.

3. Rotigotine е неерготаминов допаминов агонист, който активира предимно D₁ и D₂ рецепторите и се прилага в трансдермална система (силиконова лепенка), която се поставя върху кожата веднъж дневно. Предимствата на този начин на приложение са по-стабилните плазмени концентрации, еднократното дневно приложение и при пациенти с нарушения в гълтането. Приемът на храна и стомашната евакуация не оказват влияние върху плазмената концентрация на медикамента. Повлиява всички симптоми на заболяването в дневна доза от 4 до 16 mg.

4. Apomorphine hydrochloride hemihydrate 10 mg/ml инжекционен разтвор е неерготаминов допаминов агонист, който активира предимно D₁ и D₂ рецепторите. Прилага се подкожно при пациенти с късна Паркинсонова болест и изразени off периоди, без съществени дискинезии. Пациентът задължително трябва да приема domperidone 20 mg 3 пъти дневно за потискане на страничните ефекти - гадене и повръщане. Инжектира се по време на off периодите, като общата дневна доза не бива да

надхвърля 100 mg. Ефектът настъпва средно след 10 минути и продължава около 1 час. Ако пациентът се нуждае от повече от 10 инжекции дневно е по-добре да премине на непрекъснатата подкожна инфузия чрез мини помпа, като дозата не бива да превишава 10 mg/час.

5. Cabergoline е ерготаминов допаминов агонист с дълготрайна активност. Прилага се в дневна доза 2 до 5 mg. Стимулира предимно D₂ и по-слабо D₁ рецепторите. Има много дълъг плазмен полуживот (около 65 часа), което позволява предписването му в единични дневни дози. Дългият полуживот осигурява максимално стабилна стимулация на допаминовите рецептори и предпазва пациентите с ранна Паркинсонова болест от развитие на двигателни флуктуации.

III. Леводопа медикаментите се включват когато симптоматичният ефект от горните групи медикаменти се изчерпи. Прилаганата до този момент комбинация от MAO-B инхибитори и допаминов агонист може да бъде редуцирана или да остане непроменена, което ще намали необходимата доза от леводопа.

1. Стандартните леводопа медикаменти се използват за продължаване на лечението. Прилагат се възможно най-ниските дози от медикамента, които повлияват достатъчно симптомите. Започва се от 3 пъти дневно по 62,5 mg, като дозата се повишава при нужда до 750 mg дневно. Желателно е тази доза да не се надхвърля, като ако тя не е достатъчна за повлияване на симптомите се включват допаминови агонисти, ако не са били включени до този момент.

2. Леводопа медикаментите с удължено действие (levodopa/benserazide и levodopa/carbidopa) се предполагаше, че поддържат по-постоянна серумна концентрация (средно до 4 часа) и забавят прогресията на заболяването. Клиничната

практика не потвърди предимствата им спрямо стандартните леводопа медикаменти, което се дължи на сложната им фармакокинетика. Във връзка с тези данни тяхното използване се препоръчва само при определени индикации.

Поради по-ниската им бионаличност (50-70%), прилаганата доза трябва да бъде 30-50% по-висока от тази на стандартните леводопа медикаменти. Това довежда до нарастване на общото дневно количество приемана леводопа. Започва се с 3 пъти дневно по 125 mg. Задължително се прилагат възможно най-ниските дози от медикамента, които повлияват достатъчно симптомите. Желателно е дозата в началото да не надвишава 1000 mg, а по-късно може да достигне максимално до 1500 mg дневно. При нарушения на съня, поради трудна подвижност в леглото се добавят още 125 mg преди лягане. По-бавната абсорбция, довежда до по-бавно нарастване на пиковата плазмена концентрация на леводопа, което забавя клиничното подобрение. Ефектът от медикамента настъпва след около 1 час от приема му, поради което пациентите не усещат бързото подобрение, на което са свикнали при стандартните медикаменти. Това налага към първата сутрешна доза да бъде добавена и 125 mg стандартна или дисперсна форма на леводопа.

IV. Антихолинергичните медикаменти (biperiden до 4 mg дн. и trihexyphenidyl до 6 mg дн.) са исторически първите използвани за лечение на заболяването. Те нормализират на по-ниско ниво съотношението допамин/ацетилхолин, намалявайки нивото на ацетилхолина. Тази група медикаменти има недостатъци и тяхното прилагане е ограничено. Те са абсолютно контраиндицирани за приложение при пациенти над 65 годишна възраст, при данни за деменция и когнитивни нарушения, независимо от възрастта, при хипертрофия на простата жлеза и при глаукома. Дори и при млади хора могат да пре-

дизвикат промени в поведението и халюцинации. Имайки в предвид, че най-често заболяването започва около 60 годишна възраст и при голям процент от пациентите се придружава от деменция, става ясно колко стеснен е техният диапазон на приложение. Освен това тези медикаменти, също както леводопа предизвикват дъвигателни флукутации и дискинезии, подобни на късните дискинезии. Допуска се прилагането им само при пациенти под 65 годишна възраст с водещ симптом тремор в покой, защото те рядко развиват деменция. В тези случаи могат да се добавят към терапията за засилване на симптоматичния ефект. Преди започване на лечението е необходимо психологично изследване. Необходимо е внимателно проследяване за поява на халюцинации или прояви на деменция, които налагат спешно спиране на медикамента. При възникване на неясни промени в поведението или съмнения за когнитивни нарушения медикаментът се спира постепенно, за няколко дни, за да се избегне влошаването на Паркинсоновата болест.

V. Антидепресанти се назначават от невролог при данни за депресия. Необходимо е пациента да бъде разпитан за симптоми на депресия и тревожност (лошо настроение, тъжни мисли, загуба на апетит, отслабване на телло, тревожни сънища, напрегнатост, главоболие и др.). Започва се лечение с трициклични или други медикаменти от групата SNRI (серотонин-норадреналин реџптейк инхибитори), за които пациента няма соматични противопоказания.

Amitriptyline до 75 mg дневно е относително добре поносим, оказва седативен ефект и повлиява безсънието. Предпочита се при ажитирани пациенти. Предвид множеството соматични противопоказания в тази възраст не се използва често.

Moclobemide до 600 mg дневно е един от най-подходящите медикаменти с най-малко странични ефекти, който обаче не бива да се комбинира със *selegiline*.

Venlafaxine до 150 mg дневно потиска обратния захват на норадреналин и серотонин и е подходящ при пациенти с ортостатична хипотония, защото повишава кръвното налягане.

Mirtazapine 30 mg дневно потиска обратния захват на норадреналин и серотонин и е подходящ при пациенти с нарушения на съня.

Селективните инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRI) засилват тремора и влошават другите паркинсонови симптоми. Повишават риска от възникване на серотонинов синдром при пациенти лекуващи се със *selegiline*.

Депресията се повлиява и от повишаване на дозите на антипаркинсоновата терапия. *Pramipexole*, *ropinirole* и *selegiline* имат и антидепресивен ефект

VI. Препоръчва се дъвигателен режим с умерено натоварване. Прилагането на физиотерапевтични процедури, иглотерапия, лазертерапия, мокса и диетичен режим нямат отношение към ранната Паркинсонова болест.

Няма място в лечението на заболяването прилагането на съдоразширяващи, антиагреганти и ноотропни медикаменти, както и миорелаксанти.

Общопрактикуващият лекар трябва да презледжда пациента веднъж месечно и при всяко влошаване. Пациентът трябва да се наблюдава за:

- симптоми на предозиране на терапията (неволеви дъвигения свързани с пика на дозата
- поява на халюцинации и обърканост (особено при възрастни хора)
- поява на дъвигателни флукутации или дискинезии
- влошаване на симптомите поради недостатъчна доза. При интеркурентно заболяване или хирургична интервенция нараства дневната нужда от медикаменти.

При поява на някои от тези симптоми пациента се насочва за спешна консултация с невролог. По никакъв повод не бива да се препоръчват медикаментозни паузи. Не се допуска изписване на терапия без личен преглед на пациента.

Пациентът трябва да бъде прегледан от невролог на всеки 6 месеца и при всяко влошаване за корекция на терапията.

- При предозиране на медикаментите, което се проявява с дискинезии и дистонии свързани с пика на дозата се намалява дозата на леводопа медикаментите.

- При поява на халюцинации и обърканост, редът за изключване на медикаментите до изчезване на халюцинациите е както следва: антихолинергични, глутаматни антагонисти, MAO-B инхибитори, допаминови агонисти, леводопа. Това не бива да става внезапно, изключването става по групи медикаменти през 3-4 дни.

- Появата на двигателни флукуации или дискинезии означава, че пациента е навлязъл във фазата на усложнената Паркинсонова болест и се прилагат съответните правила за лечение.

При влошаване на симптомите поради недостатъчна доза се включва нова група медикаменти или се повишава внимателно дозата. Задължително се прилагат възможно най-ниските дози от медикамента, които повлияват достатъчно симптомите.

II. Късна (усложнена) Паркинсонова болест

След поставяне на диагнозата и започване на съответното лечение, симптомите се повлияват добре в продължение на различно дълъг период от време. Този период е индивидуален и зависи както от формата на заболяването, така и от провежданото лечение. Първоначалният клиничен ефект е продължителен (над 4 часа), въпреки краткият серумен полуживот на леводопа (60-90 минути) и пациентите не усещат влиянието на всяка единична доза. В този период, ако леводопа бъде спряна е необходима 1 седмица, за да се върне състоянието на пациента до нивото преди започване на лечението. Дълготрайният фармакодинамичен ефект, далеч надминаващ фармакокинетичния профил се дължи на пресинаптичното съхранение на синтезирания от леводопа допамин и продължителният фармакодинамичен постсинаптичен ефект, които допринасят за по-дългия и гладък терапевтичен отговор. Постепенно ефектът от всяка доза леводопа става все по-кратък и първоначалното добро повлияване от лечението се променя. Пациентите получават двигателни флукуации

след поемане на всяка единична доза от лекарството. В този момент те навлизат в стадия на **късната Паркинсонова болест**, която се характеризира с възникване на различни усложнения. Веднъж възникнали, те постепенно прогресират и не се повлияват от леводопа терапия. Усложненията се разделят на две големи категории:

1. Усложнения свързани с прогресията на заболяването:

- епизоди на замръзване
- дизавтономии
- геменция
- падания

2. Усложнения от дълготрайната терапия с леводопа:

- *двигателни*: двигателни флукуации и дискинезии
- *невропсихични*

Формата на заболяването определя индивидуалната скорост на неговата прогресия. Паркинсоновата болест е прогресиращо невродегенеративно заболяване, поради прогресивната загуба на nigrostriарни неврони. Изразеността на симптомите нараства с 8-9% годишно. Прогресията е неравномерна, тя е по-бърза през първите 4 - 8 години и по-бавна през следващите години от началото на заболяването. Тя е бавна при начало на заболяването под 50 годишна възраст и когато първоначалният симптом е тремор. Бърза е при по-късно начало на заболяването, при преобладаващ ригидно-брадикинетичен синдром и при придружаваша геменция.

Лечението определя времето за възникване на усложнения от леводопа терапията. Тежестта на усложненията е по-голяма и тяхното начало е по-рано, когато пациента е лекуван с високи дози леводопа. Пулсионното освобождаване на леводопа и допамин в мозъка е причина за възникването на дискинезии и двигателни флукуации. Обикновено

след 5 годишно лечение с леводопа медикаменти 50% от болните развиват усложнения на Паркинсоновата болест, като до 10 години от започване на лечението 80% развиват усложненията. Освен двигателни флукуации лечението с леводопа предизвиква оксидативен стрес и ускорява дегенерацията на невроните в substantia nigra, поради генериране на свободни радикали.

За диагностициране на късната Паркинсонова болест неврологът трябва чрез целенасочена анамнеза да установи продължителността на ефекта от единична доза леводопа, наличие на колебания в двигателната активност на пациента през денюнощието и появата на дискинезии или дистонии, както и тяхната връзка с приема на медикаменти. Необходимо е също да се изясни времетраенето на намалената двигателна активност и/или дискинезиите и дистониите.

Неврологът трябва да се убеди, че появата на дискинезии и дистонии не е свързана с предозиране на лечението с леводопа, като за тази цел внимателно и бавно намали прилаганите дози.

Двигателни усложнения

Двигателни флукуации и дискинезии

Най-чести са двигателните флукуации и дискинезии.

Двигателните флукуации представляват нарушаване на "on" периодите (през които пациентите имат добър ефект от прилаганата терапия) от "off" периоди (през които медикаментозното повлияване на симптомите е субоптимално). Възникват чрез централните фармакокинетични и фармакодинамични механизми. Нигростриарната допаминергична система у здрави хора осигурява постоянното отделяне на медиатор към стриарните рецептори. Мозъчния допамин, синтезиран от екзогенната леводопа се получава от допадекарбоксилазата в допаминергичните неврони на striatum, които имат малък капацитет да складираат и освобождават медиатора. От друга страна складирането на леводопа е намалено при Паркинсонова болест пропорционално на тежестта на заболяването, поради което периодичното перорално прие-

мане на леводопа предизвиква бързо покачване и намаляване на нейното ниво и пулсионна синтеза на допамин в мозъка. В началото на заболяването, когато 80% от нигростриарните допаминергични неврони са дегенерирани, това състояние може да бъде буферирано от допаминовите запаси в останалите нигростриарни неврони. С прогресивната загуба на нигрални неврони, когато повече от 90% от тях не функционират, тази буферна способност намалява. В резултат на това се получава пулсионно освобождаване на допамин към стриарните рецептори. При тези обстоятелства времетраенето на действието на леводопа намалява и вариациите в плазмената концентрация на леводопа предизвикват двигателни флукуации. Леводопа медикаментите имат кратък полуживот, с бързо покачване и последващо спадане на плазмените леводопа концентрации. Този фармакодинамичен профил е донякъде причина за намалената ефективност и флукуиращата двигателна активност.

Промените в централните фармакодинамични механизми модифицират отговора на базалните ганглии към допамин. Прогресивната загуба на нигростриарни неврони води до денервационна свръхчувствителност на допаминовите рецептори. От друга страна пулсионното освобождаване на допамин уврежда рецепторите. Тези два фактора променят чувствителността на допаминовите рецептори, баланса между D₁ и D₂ рецепторите и постсинаптичните трансляционни механизми. Също така те изменят и активността на стриарните неврони, носещи допаминови рецептори. Като резултат от въздействието на тези фактори настъпва промяна на централните фармакодинамични отговори към леводопа. Прагът, при който се получава клинично подобрене от леводопа остава относително непроменен, но този за поява на дискинезии прогресивно се снижава. По този начин

дозата на леводопа, която подобрява паркинсоновата симптоматика, доближава дозата, която предизвиква абнормните неволеви движения. Понататък кривата на подобрението, в зависимост от дозата на леводопа, се променя по характер. Отначало има линейно повишаване на подобрението с покачване на дозата, но по-късно тази крива придобива сигмовиден вид - болният е или подвижен (в "on" период) или почти неподвижен (в "off" период) или между двете състояния, в зависимост от плазмената концентрация на леводопа и нивото на мозъчния допамин.

В този стадий дозата на леводопа става критична, като ниски дози не водят до достатъчно плазмено ниво за преминаване в "on" фазата. Повисоки дози, достигащи прага за подобрение на състоянието, също биха могли да не действат поради намеса на странични фактори. Забавеното стомашно изпразване или богатата на протеини храна, нарушава абсорбцията и преминаването на леводопа в мозъка, което може да предизвика бързо превключване от "on" в "off" фазата.

Двигателните флукутации отначало имат формата на "ефект на изчерпване" ("wearing off") или "краткотраен отговор" който се определя като флукутация в двигателната активност, свързана с поемането на всяка доза леводопа. Ефектът на медикамента се изчерпва преди поемането на следващата доза. Намалената двигателна активност в края на дозата корелира с ниските серумни нива на леводопа. Дневните двигателни флукутации стават клинично изяви, когато терапевтичната активност на всяка доза леводопа е по-къса от 4 часа. Първоначално двигателните флукутации се появяват в сутрешните и следобедни часове. Постепенно ефектът от единичната доза леводопа се скъсява толкова, че се доближава до времето на плазменния полуживот на медикамента.

"Феноменът на включване и изключване" ("on-off" феномен) или "непредвидими off периоди" се появяват по всяко време. С продължаване на лечението и напредване на заболяването, двигателните флукутации стават внезапни, непредсказуеми и несвързани с времето на приемане и серумната концентрация на леводопа. Настъпват внезапно, траят от секунди до минути и се манифестират с тежко влошаване на паркинсоновата симптоматика. Периодите на липса на ефект от леводопа могат да достигнат до 50% от времето през деня, а по време на "on" периодите се наблюдават тежки дискинезии.

Акинетичните кризи са изключително опасни и настъпват когато пациентите останат за по-дълго време в "off" период. Могат да възникнат поради интеркурентно заболяване, спиране на лечението или без ясна причина. Характеризират се със засилени до крайност паркинсонови симптоми и нарушено гълтане.

Забавената ("delayed on") или отслабена до липсваща ("no-on") двигателна реакция след единична доза леводопа е свързана с нейната лоша абсорбция. Протеините в храната се разграждат до големи аминокиселини, които се конкурират с леводопа за абсорбция в червата и транспорт към мозъка. Това довежда до минимално, но достатъчно намаляване на стриарните допаминови нива, тъй като с напредването на заболяването възможността за складиране на допамин е много намалена или липсваща.

Двигателните флукутации почти винаги се придружават от дискинезии и дистонии, свързани или не с приема на медикамента.

Дискинезиите представляват абнормни неволеви движения, които са хореоформни или наподобяват дистония, тикове или миоклонус. Възникват поради промяната в постсинаптичната чувствителност и нарушения баланс между активността

на D₁ и D₂ допаминовите рецептори в striatum. Нарушеният баланс между потискащия невротрансмитер допамин и възбудния невротрансмитер глутамат в посока на относително високото ниво на глутамата, поради намаленото ниво на допамин, допринася за възникването на дискинезиите. Дискинезиите и флукуациите са тясно свързани, но неволните движения могат да се появят по-рано от флукуациите. Трябва да се има предвид, че появата на дискинезии или дистонии може да бъде проява на предозирание на леводопа терапията.

Появяват се по-често при млади пациенти и са особено изразени през "он" периодите. Най-често са свързани с леводопа или антихолинергична терапия, но могат да се получат и при прилагане на всеки един антипаркинсонов медикамент, ако пациентът е бил лекуван преди това с леводопа. В началото се получават дистонии ангажиращи дисталните части на крайниците, а по-късно се появяват хореичните дискинезии. Могат да засегнат всяка част на тялото, но тези причинени от леводопа ангажират главата, врата, крайниците и респираторните мускули, докато тези от антихолинергичните медикаменти - орофациолингвалните мускули.

"Дискинезията в периода на пиковата доза" (peak dose) се появява най-често и най-рано. Има хореичен и по-рядко дистоничен характер. Появява се когато плазмената леводопа и мозъчната допаминова концентрация са високи и са над прага на подобрение на двигателната активност. При пациенти с напреднала Паркинсонова болест терапевтичният прозорец е стеснен, така че при прием на доза леводопа, която повлиява паркинсоновите симптоми се предизвикват и дискинезии.

"Двуфазните (diphasic) дискинезии" се срещат по-рядко. Появяват се по-късно в прогресията на заболяването, след като пациентите вече са имали

дискинезия в периода на пиковата доза. Може да има хореичен или дистоничен характер и засяга предимно долните крайници. Тя е по-тежка и по-трудно се понася от пациентите. Появява се в началото и в края на "он" фазата. Появява се, когато плазменото ниво на леводопа се покачва след приемане на единична доза. С достигане на праговата концентрация за поява на "он" фазата дискинезията намалява или изчезва, за да се появи отново, когато плазменото ниво на лекарството намалява.

Дистониите се предизвикат от леводопа или от прогресията на заболяването. Проявяват се като болезнена и мъчителна дистония обхващаща палеца на крака и по-рядко като блефароспазм, цервикална или дистонии на крайниците. Възникват когато плазменото ниво на леводопа е ниско.

Сутрешната ("early morning") *дистония* се появява при събуждането на пациента, преди приема на първата сутрешна таблетка. Тя е характерен симптом и при нелекувани пациенти.

Дистонията в "off" периода настъпва в периода на изчерпването на ефекта на единичната доза.

Феноменът на "замръзване" може да се появи при всеки двигателен акт, но има най-голямо значение когато ангажира ходенето. Може да бъде свързан с недостатъчна или ексцесивна доза на леводопа. При повечето пациенти не е зависим от терапията и се предполага, че не е допаминергично детерминиран феномен. Епизодите на замръзване са преходни, продължават от секунди до минути. Появяват се когато пациента започне да ходи (колебание на старта), когато сменя посоката при ходене (колебание на обръщането), преминава през тясно пространство (врата) или му се отвлеча вниманието.

Дизавтономии

Дисфункцията на автономната нервна система е често усложнение. Нарушенията са умерени и рядко са изразени. Манифестират се като запек, уринарни, сексуални и сетивни нарушения, ортостатична хипотония, нарушена терморегулация, болки и дизфагия.

Запекът се дължи на нарушена контракция на мускулите на colon, което води до забавен пасаж и дистонично нарушение в координираната контракция на rectum и релаксацията на аналния сфинктер.

Уринарните нарушения най-често и най-рано се манифестират с ноктурия, последвана от често уриниране, необходимост от спешно уриниране и затруднено уриниране. Те се дължат на хиперрефлексия на детрузора и късна и непълна релаксация на мускулите на тазовото дъно.

Сексуалните нарушения се проявяват с импотентност при мъжете, поради нарушена ерекция. Често причината е депресия. Не е известно какви са сексуалните нарушения при жените. В някои случаи лечението с високи дози антипаркинсонови медикаменти предизвиква хиперсексуалност.

Ортостатичната хипотония се дължи на нарушения на периферната и централната автономната нервна система. Основна причина е намаленият симпатиков тонус и вазоконстрикцията. Поради ексцесивната ренална загуба на натрий и леката анемия е намален и съдовият обем. Загубата на натрий се дължи на намалено освобождаване на ренин и намалена ренална реабсорбция на натрий, а анемията се дължи на намалена ренална секреция на еритропоетин. Трябва да се има в предвид, че често са налице повишени стойности на кръвното налягане в легнало положение, което може да доведе до погрешно диагностициране на артериална хипертония.

Нарушенията в терморегулацията при пациентите с напреднала Паркинсонова болест се дължат на дисрегулация на централните допаминергични системи. Най-често се наблюдава ексцесивно изпотяване, абнормни усещания за студено и топло и хипотермия. Често се появяват по време на двигателните флукутации ("on" или "off" фазата).

Сетивните нарушения се срещат при 50% от пациентите. Изразяват се с болки, парестезии, дизестезии, усещане за студ или тръпнене и дълбоки болки, предимно в долните крайници, наподобяващи полиневрит. Често са свързани с "off" периодите.

Дизфагията се среща при 40% от пациентите, в зависимост от тежестта на заболяването. Наблюдава се предимно през "off" периодите и се дължи на засягане на орофарингеалните мускули и абнормен контрол на езика, което води до затруднение в избутването на храната към фаринкса. Често се наблюдава и нарушен мотилитет на езофага. Тези промени причиняват изтичане на слюнка от устата и аспирация на храна.

Себореята, засягаща главата, лицето и врата, както и **блефарита** са чести нарушения. Блефаритът се дължи на рядкото мигане и може да доведе до кератит.

Падания

Паданията са свързани с постуралната нестабилност, феномените на замръзване, дискинезиите и ортостатичната хипотония. При ходене тежестта на тялото на пациента се измества напред, поради което той се опитва да го догони с бързи и къси стъпки, но не успява и често пада. При всеки конкретен пациент причината може да бъде различна и трябва да бъде установена.

Невропсихични нарушения

Срещат се при една трета от пациентите и могат да бъдат по-инвалидизиращи, отколкото двигателните нарушения.

Когнитивните нарушения със или без придружаваща деменция, се срещат при 19% от пациентите още в ранния етапи на заболяването. Включват забавена обработка на информацията (брадифрения), нарушени езекутивни функции, паметови нарушения, нарушено внимание, неадекватно поведение.

Деменцията се намира при 30% от пациентите, обикновено в късния етапи на заболяването, след петата година.

Халюцинации и делир могат да възникнат при 20% от пациентите спонтанно или под влияние на антипаркинсоновото лечение, анксиолитици, антидепресанти и седативни медикаменти. Халюцинациите са по-чести при възрастните хора и при тези с когнитивни нарушения. Те се зрители и рядко слухови. В началото са нощни и незаплашителни, докато по-късно са заплашителни за пациента. Халюцинациите могат да прераснат в делир с дезориентация, импулсивност, неадекватно поведение, нарушения на съня, вниманието и паметта. Делирът може да започне внезапно и да не се задълбочи повече или да настъпи постепенно и да продължи да се задълбочава.

Поведенческите нарушения се изразяват в тревожност, панически атаки, агитираност и депресия. При някои пациенти се наблюдават само през „off“ периода.

Депресията се наблюдава при 40% от пациентите. Може да бъде ендогенна - поради дефицит на моноамини или екзогенна поради съзнанието за хронично заболяване и инвалидизация. При някои пациенти се наблюдава синдром на апатия, пасивност и намалена енергия, който не се придружава от тъга, чувство за безпомощност, разкаяние и вина и не се повлиява от антидепресанти.

Тревожността и паническите атаки се срещат често, в някои случаи само по време на "off"

периодите. Около 40% от пациентите имат тревожност, самостоятелно или в комбинация с депресия. Тя може да бъде реакция към инвалидиращото заболяване. Тревожността може да бъде и част от Паркинсоновата болест, вследствие на загубата на стболови допаминергични, норадренергични и серотонинергични неврони и генерация на субкортикално-кортикалните кръгове. Паническите атаки се проявяват с психични, автономни и соматични симптоми.

Ажитираността може да бъде предизвикана от антипаркинсоновата терапия или да бъде част от тревожността. Характеризира се с неспокойствие, разгрознителност и гизфория.

Нарушенията на съня се срещат при 75% от пациентите и могат да бъдат причинени от заболяването, депресията, когнитивните нарушения, кошмарите, болките, затрудненията за обръщане в леглото, ноктурията, синдрома на неспокойните крака и лечението с леводопа. С напредването на заболяването се нарушават много невротрансмитерни системи, като три от тях (допаминергични, серотонинергични и норадренергични) имат значение за нарушаването на съня.

Инсомнията се проявява със затруднения в заспиването и поддържането на съня.

Дневната сънливост може да се дължи на лечението, на анксиолитици, депресия, деменция с нарушение на циркадния ритъм или недоспиване през нощта.

Нощните кошмари или ярки сънища могат да бъдат идиопатични, да са причинени от деменция или медикаменти (допаминови агонисти или леводопа).

REM поведенческото нарушение се характеризира с агресия, извършване на привидно целенасочени действия през нощта, ставане на сън. Бурните движения могат да наранят пациента или неговия

партньор. Дължи се на нарушено двигателно потискане по време на REM фазата на съня.

Синдромът на неспокойните крака се среща често и се проявява с парестезии, болки, мускулни крампи и необходимост от движение. Симптомите се влошават в ранните часове на нощта и се подобряват след движение. При 50% от пациентите се наблюдават и периодични движения на краката през нощта. Те наподобяват рефлекс на Babinski, продължават около 6 s и се появяват на всеки 20-40 s. Могат сериозно да нарушат съня на пациента и на неговия партньор. Обикновено се дължат на недостатъчна терапия на Паркинсоновата болест.

Неврологът трябва чрез целенасочена анамнеза да установи наличието и характера на невропсихичните нарушения, дизавтономните, нарушенията на съня или паданията.

Диференциална диагноза

Обикновено в стадия на усложнената Паркинсонова болест диференциалната диагноза е вече направена и диагнозата е сигурна. Трябва да се има в предвид, че някои пациенти, диагностицирани с Паркинсонова болест, по-късно развиват симптоми, характерни за множествена системна атрофия или прогресивна супрануклеарна парализа. Те могат да покажат повлияване от леводопа в началото на заболяването, докато по-късно този ефект изчезва. С оглед на диференциалната диагноза могат да бъдат приложени КТ или МРТ изследване на главен мозък, невропсихологични, невроофтальмологични и неврофизиологични тестове.

Лечение

Най-важна е **профилактиката** на усложненията на Паркинсоновата болест, която се осъществява чрез ранно прилагане на леводопа щадяща терапия.

През късната Паркинсонова болест монотерапията обикновено не е достатъчно ефективна. Ком-

бинираното лечение дава възможност за намаляване на дозите на леводопа. При влошаване на симптомите поради недостатъчна доза се повишава внимателно дозата на използвания медикамент или се включва нова група медикаменти. Задължително се прилагат възможно най-ниските дози от медикамента, които повлияват достатъчно симптомите. Най-често резултатът е комбинирана терапия с леводопа и допаминов агонист, тоест ако пациентът е бил само на леводопа терапия се включва и допаминов агонист и обратното. Ако пациента се е лекувал с формите с контролирано освобождаване на леводопа, сега трябва да премине на стандартните форми. На по-късен етап, когато комбинацията от леводопа и допаминов агонист изчерпи своите възможности може да се добави и COMT инхибитор, който обаче слабо повлиява двигателните нарушения. Добавянето на MAO-B инхибитори и глутаматни антагонисти рядко подобрява контрола върху двигателните флукуации. Amantadine повлиява дискинезиите.

Лечение на двигателните флукуации

I. Медикаменти

1. Дисперсната форма на леводопа (levodopa/benserazide) има предимството на бързия ефект (след 15 - 20 минути), поради бързото достигане на терапевтична плазмена концентрация. Подходяща е за повлияване на сутрешната акинезия, феномените на замръзване, акинетичните кризи и нарушенията в гълтането.

2. Леводопа формите с контролирано освобождаване не бива да се прилагат, освен при нощни акинезии. Оформянето на индивидуалната доза е доста по-трудно отколкото при стандартните форми, тъй като поради продължителното действие на медикамента, ефектите от последователните приеми се припокриват и плазмените концентрации на леводопа бавно нарастват. В резултат на

това могат да се получат дискинезии в края на деня.

3. Лечението с допаминов агонист намалява усложненията на късната Паркинсонова болест. Те стимулират директно допаминовите рецептори и не изискват метаболитно преобразуване в активен продукт, за да осъществят фармакодинамичните си ефекти, поради което техният ефект не зависи от дегенериралите допаминергични неврони. Ефектът им не зависи от абсорбцията и транспорта към мозъка, защото за разлика от леводопа те не се конкурират с аминокиселините от храната. Повечето допаминови агонисти имат по-дълготраен ефект от леводопа, поради което осъществяват по-дълготрайна, а не пулсионна стимулация на допаминовите рецептори. Комбинираното лечение с допаминов агонист дава възможност да се намали дозата на леводопата с 30-40%. При пациенти с късна Паркинсонова болест допаминовите агонисти намаляват с около 30% "off" и удължават "on" периодите.

4. COMT инхибиторите (entacapone) дават възможност да се увеличи бионаличността и трансфера на леводопа към мозъка. COMT метаболизира леводопата и допамина до 3-О-метилдопа и респективно до 3-метокситирамин в периферната и централна нервна система. COMT инхибиторите потискат COMT и периферния катаболизъм на леводопа до 3-О-метилдопа. Намалява формирането на 3-О-метилдопа, която се конкурира с леводопата за транспорт по пътя на големите неутрални мастни киселини в кръвообращението и мозъка. По този начин се повишава бионаличността на леводопа, без да нараства максималната плазмена концентрация. Тези ефекти са налице когато COMT инхибиторите се прилагат едновременно със стандартните или с контролирано освобождаване форми на леводопа. По този начин се избягват пиковите плазмени концентрации на леводопа,

които водят до двигателни флукуации. Прилагат се само едновременно с леводопа (200 mg с всяка доза) и често предизвикват дискинезии около 24 часа след прилагането на първата доза. Това налага намаляване на дозата на леводопа с около 30%. Медикаментът може да се приложи при пациенти с двигателни флукуации, като намалява "off" периодите с 25 до 30%. Клиничната практика не показва добро повлияване на двигателните нарушения.

5. Комбинираните леводопа препарати с допа-декарбоксилазен инхибитор и COMT инхибитор в една таблетка са биоеквивалентни с отделният прием на трите съставки. При пациенти вече лекуващи се с комбинацията от леводопа и COMT инхибитор, може да се премине на лечение със Stalevo, с оглед удобството за пациента. Тройната комбинация дава възможност за намаляване на използвания брой таблетки. Тя е подходяща при пациенти приемащи много и различни медикаменти и при такива с нарушение в гълтането. От друга страна такава тройна комбинация затруднява флексибилността на леводопа терапията. Stalevo представлява комбинация от леводопа, carbidopa и entacapone в различни съотношения. Прилагат се филм-таблетки в съотношение 100/25/200 mg, 150/37,5/200 mg или 200/50/200 mg.

6. MAO-B инхибиторите рядко могат да имат ефект върху двигателните флукуации и да удължат "on" периода.

7. Антихолинергични медикаменти не се препоръчват при пациенти с напреднала Паркинсонова болест, поради множеството им странични ефекти и напредналата възраст на пациентите.

8. Препоръчва се **двигателен режим** с умерено натоварване. Прилагането на физиотерапевтични процедури и неврехабилитация подобрява двигателната активност.

II. Повлияване на отделните видове двигателни флукуации

При **феномен на изчерпване** (wearing off) първата възможност е да се намалят единичните дози на **стандартната леводопа** и да се увеличи честотата на приемите. Тази тактика е добра в началото, но по-късно става неефективна. С малките дози се постига по-ниска плазмена концентрация на леводопа, която е под прага на двигателното подобрение. Дори и когато прагът е достигнат, по-малките дози и по-ниските плазмени концентрации водят до по-къс период на подобрение. Дневната доза може да достигне до 1500 mg.

Дистонията в периода на изчерпването на ефекта на единичната доза се повлиява по същия начин, както и феномена на изчерпване на дозата.

Непредвидимият "**феномен на включване и изключване**" се повлиява по същия начин както и феноменът на изчерпване на дозата, но лечението в тези случаи е много по-трудно. Не трябва да се прилагат формите на леводопа с контролирано освобождаване, защото те могат да засилят дискинезиите. Освен фракциониране на дозите стандартна леводопа, добавянето на допаминов агонист или СОМТ инхибитор може да подобри състоянието на пациента. Желателна е диетата с преразпределение на протеините в храната, които трябва да се приемат предимно вечер.

Сутрешната дистония се повлиява чрез включването на вечерна доза допаминов агонист. Сутрешната доза леводопа трябва да се взема още преди пациента да е станал от леглото.

Липсата на отговор или субоптималния отговор към единична доза леводопа се повлиява чрез повишаване на дозата, което обаче ще предизвика дискинезии. Протеиновата диета, вземането на леводопа 1 час преди хранене или на медикаменти повишаващи мотилитета на червата

може да подобри състоянието на пациентите.

Акинетичните кризи трябва да се лекуват бързо, защото ако пациентът не бъде изведен от тях, изходът може да бъде смъртен. Ако може да поема течности, веднага се дават 125 mg от дисперсната форма на леводопа, разтворена в около 100 ml вода. При липса на ефект или при пълна невъзможност за гълтане, се започват бавни венозни инфузии на amantadine sulfate 200 mg/500 ml до 3 пъти дневно. След възстановяване на гълтането пациентът преминава на обичайната леводопа терапия, която може да се наложи да бъде повишена.

Феноменът на „замръзване“ трудно се подава на лечение. Тъй като може да бъде свързан както с недостатъчност, така и с прегозиране на терапията, трябва да се опита повишаване на дозата на леводопата или допаминовия агонист. Ако няма повлияване дозата се намалява. В случай, че няма ефект, трябва да се помогне на пациента да си изработи съзнателна двигателна програма, която да замести подсъзнателната автоматична. Пациентът трябва да се научи да прави първата стъпка към определена цел на пода или да я направи с изпълнат крак, като че ли марширува. Различни визуални и слухови (музика) стимули също могат да помогнат на пациента да преодолее замръзването.

Лечение на дискинезиите

Подобно на двигателните флукуации, дискинезиите представляват сериозен терапевтичен проблем.

I. Глутаматните антагонисти - амантадините (amantadine sulfat или amantadine hydrochloride) намаляват глутаматната трансмисия във вътрешната част на globus pallidum и повлияват дискинезиите. Осъществяват симптоматичния си ефект чрез нормализиране на съотношението допамин/глутамат, като намаляват нивото на глутамата.

Няма данни за тяхната ефективност като монотерапия в ранната фаза на заболяването, но повлияват дискинезиите в късната фаза.

1. Amantadine sulfate може да се прилага в високи дози (до 600 mg). Прилага се в средна дневна доза 400 mg. Дозата се повишава през няколко дни със 100 mg до получаване на желания ефект, с минималната ефективна доза. При поява на странични ефекти спирането на лечението трябва да става постепенно.

2. Amantadine hydrochloride се прилага в дневни дози 100 до 400 mg.

Дискинезиите по време на пиковата плазмена концентрация се повлияват от намаляване на всяка единична доза леводопа. Терапевтичният прозорец при тези пациенти е твърде тесен и даже незначителното намаляване на леводопата води до влошаване на двигателната активност. Ако пациента се лекува с леводопа форми с контролирано освобождаване, превключването към стандартни форми повлиява дистонииите. Намаляването на леводопа и включване на допаминови агонисти или повишаване на тяхната доза е полезно, особено ако дискинезиите имат дистоничен характер. Трябва да се спре прилагането на MAO-B инхибитори.

Двуфазната дискинезия може да бъде повлияна с повишаване честотата на приемите на леводопа или превключване от леводопа форми с контролирано освобождаване към стандартни. Може да се опита с повишаване на дозата на леводопа. При повишаване на честотата на приемите времето трябва да бъде избрано така, че отделните дози да се застъпват, за да се избегнат колебанията в плазмената концентрация. След застъпване на 4-5 дози дискинезиите се появяват отново, но този път в предвидимо време, което пациентът знае и може да прекара в къщи.

Желателно е да се спре прилагането на MAO-B инхибитори. При неуспех се добавя допаминов агонист или глутаматни антагонисти.

III. Терминален стадий на Паркинсонова болест

Независимо от провежданото лечение, инвалидността приковава към леглото пациентите средно след 14 години. Те са тежко инвалидизирани, защото или имат дискинезии или са акинетични и трудно се подават на контрол чрез медикаменти. Смъртният изход настъпва поради залежаването на легло и последващите соматични усложнения. Една част от тези пациенти, при които заболяването е започнало в по-млада възраст са соматично здрави и все още сравнително млади.

Лечение

1. Дълбоката мозъчна стимулация (високочестотна >100 Hz) на субталамичното ядро двустранно чрез имплантирани електроди осигурява продължителна допаминергична стимулация в базалните ганглии. Прилага се при пациенти с тежък тремор или с двигателни усложнения от леводопа. Регуцира с 60% медикаментозното лечение. Най-честият страничен ефект е интракраниална хеморагия (3,9%). Не се прилага при възраст над 70 години.

2. Apomorphine hydrochloride hemihydrate 10 mg/ml инжекционен разтвор под формата на непрекъсната подкожна инфузия чрез мини помпа е подходящ в този стадий на заболяването.

3. Duodopa е ентерален гел суспензия на levodopa/carbidopa, която се прилага чрез портативна помпа през постоянна сонда чрез перкутанна ендоскопска гастростома. Ежедневно се използва по една касета от 100 ml (2000 mg levodopa/500 mg carbidopa). Медикаментът се подава директно в

гуоденума, избягвайки проблемите със стомашния пасаж и конкуренцията с аминокиселините. Избягва се и пулсионното подаване на леводопа, която се дозира и подава непрекъснато от компютър. Прилага се когато всички други възможности са изчерпани и двигателните усложнения застрашават живота на пациентите. Подходящ е при пациенти с ясни "on-off" периоди, продължителност на "off" периодите под 3 часа и липса на ефект от перорална терапия. Предварително се тества повлияването на симптоматиката от леводопата приложена чрез временна назогуоденална сонда. Медикаментът е ефективен и възвръща двигателната активност на пациентите.

Лечението на двигателните усложнения се провежда от невролог в следния ред:

1. Намаляване на единичните дози на стандартната леводопа (125 mg) и увеличаване на честотата на приемите до 5-6.
2. Замяна на леводопа с контролирано освобождаване със стандартните форми.
3. Преди нощният сън може да се назначи еднократно допаминов агонист или леводопа с контролирано освобождаване.
4. Ако ефектът е незадоволителен, се започва комбинирано лечение с добавяне към леводопа терапията на:
 - неерготаминов допаминов агонист
 - COMT инхибитор
 - дисперсна форма на леводопа 125 mg при нужда, при акинезия, акинетични кризи, феномени на замръзване или нарушения в гълтането.
 - дисперсна форма на леводопа 125 mg вместо стандартен медикамент при ежедневна сутрешна акинезия.
 - Глутаматни антагонисти при дискинезии или акинетични кризи (интравенозни инфузии).
 - При недобро повлияване на дискинезиите и дистонииите към терапията може да се добави baclofen до 60 mg дневно.
 - MAO-B инхибитори с оглед повлияване на двигателните флукутации и за удължаване на „on“ периода.
 - при липса на достатъчен отговор към леводопа медикаменти се препоръчва прием на гладно и консумация на бедна на протеини храна.
5. Прилагането на антихолинергични медикаменти не се препоръчва.
6. Лечението на депресията продължава, както и през ранния етапи на заболяването.
7. Препоръчва се двигателен режим с умерени натоварвания.
8. Duodopa или Amorphine hydrochloride, когато двигателните усложнения не могат да бъдат повлияни по друг начин.

Лечение на гизавтономиите

При хроничен **запек** се препоръчва пациента да повиши физическата си активност, да употребява повече течности (поне 8 чаши вода дневно) и да увеличи количеството на зеленчуците и обема на приеманата храна. Веднъж седмично могат да се използват и лаксативи.

Уринарните нарушения вследствие на хиперфункция на детрузора на пикочния мехур се повлияват от tolterodine 2 до 4 mg дневно. Ако се дължат на повишен тонус на външния сфинктер се прилагат миорелаксанти (baclofen до 60 mg или tetrazetam до 100 mg дневно). Намалява се приема на течности след вечеря. Необходима е консултация с уролог за изясняване на характера на уринарните нарушения.

Сексуалните нарушения ако се дължат на депресия се повлияват от антидепресанти. Не бива да се използват трициклични антидепресанти, SSRI и MAO-A инхибитори, които водят до импотентност. При тревожност добър ефект се постига с анксиолитици. Повишаването на дозите на антипаркинсоновата терапия може да подобри сексуалните нарушения.

Ортостатичната хипотония може да се подобри от приемане на по-солени храни, по-често приемане на по-малко количество храна и повдигане на горната част на леглото с 30-40°. В легнало положение се губи по-голямо количество натрий, поради намалено освобождаване на ренин. Domperidone 10 mg трикратно дневно може да предотврати появата на ортостатична хипотония и постпрандиален синдром.

Нарушенията в терморегулацията се повлияват от повишаване на дозите на леводопа или добавяне на допаминови агонисти, ако те се проявяват през "off" периода и от намаляване на дозите на антипаркинсоновото лечение, ако

нарушенията се проявяват през "on" периода.

Сетивните нарушения се повлияват от повишаване на дозите на леводопа или добавяне на допаминови агонисти, ако се проявяват през "off" периода.

Дизфагията се повлияват от повишаване на дозите на антипаркинсоновото лечение.

Себореята и блефаритът се повлияват от локална апликация на стероидни кремове.

Лечение на паданията

Лечението зависи от конкретната причина за паданията. Необходимо е да отстранят всички медикаменти, които предизвикват хипотония или засилват постуралната нестабилност. Често използването на инвалидна количка е единственото решение на проблема.

Лечение на невропсихичните усложнения

При поява на **халюцинации и делир** или обърканост на първо място се изключват всички миорелаксанти, трициклични антидепресанти, анксиолитици, седативни и антиспазмолитични медикаменти. Коригират се при нужда дехидратацията, електролитния дисбаланс, метаболитните нарушения и се лекува инфекцията, ако има такава. Ако няма ефект се преминава към изключване на антипаркинсоновите медикаменти, като се внимава да не се влоши драстично паркинсоновата симптоматика. При всички случаи пациента трябва да остане на стандартна леводопа, а препаратите с контролирано освобождаване да се спрат. Това не бива по никакъв повод да става внезапно, изключването става по групи медикаменти през 3-4 дни, като при липса на ефект се преминава към следващата група. Внезапното изключване може да доведе до малигнен невролептичен синдром. В случай, че тези мерки не са достатъчни е необходимо да се започне

антипсихотична терапия с clozapine 12,5 mg преди лягане и дозата да се увеличи постепенно до 25 - 75 mg, в зависимост от ефекта. Медикаментът не блокира допаминовите рецептори и не влошава Паркинсоновата болест. Всяка седмица трябва да се изследва кръвната картина, тъй като агранулоцитозата е най-сериозното усложнение.

При изразени **когнитивни нарушения и гемения** се редуцират всички трициклични антидепресанти, анксиолитици, седативни и антипаркинсонови медикаменти до възможния минимум. Необходима е консултация с невропсихолог.

Депресията в някои случаи се повлиява от повишаване на дозите на антипаркинсоновата терапия. Необходимо е и лечение с антидепресанти.

Тревожността и паническите атаки се повлияват от кратко действащи анксиолитици (alprazolam 0,5 - 1,0 mg дневно) и трициклични антидепресанти.

Ажитираността се повлиява чрез редуциране на антипаркинсоновата терапия в същия ред, както при поява на халюцинации и лечение с анксиолитици (alprazolam 0,5 - 1,0 mg дневно).

Лечение на нарушенията на съня

В случай, че **инсомнията** е предизвикана от трудно обръщане в леглото, добавянето на леводопа с контролирано освобождаване преди лягане или включването на допаминов агонист решават проблема. Ако се дължи на антипаркинсоновото лечение трябва да се намали дозата на MAO-B инхибиторите, глутаматните антагонисти, допаминовите агонисти и накрая на леводопа. Ако нарушенията на съня са свързани с депресия се препоръчва трицикличен антидепресант (amitriptyline 25-75 mg), а ако са свързани с тревожност се включва alprazolam 0,5 - 1,0 mg или clonazepam до 2 mg

преди лягане. В останалите случаи се препоръчват кратко действащи хипнотици (zolpidem 5-10 mg) преди лягане.

Дневната сънливост ако се дължи на лечението, се повлиява, като пациентът премине от препарати с контролирано освобождаване на леводопа към стандартни. Ако се приемат анксиолитици, тяхната доза през деня трябва да се намали.

Нощните кошмари се повлияват от намаляване на вечерната доза трициклически антидепресант, допаминови агонисти и леводопа. При неповлияване се добавя антипсихотик (clozapine 12,5-25 mg) преди лягане.

REM поведенческото нарушение се повлиява от clopazerat 0,25 до 1 mg преди лягане. Преустановява се лечението с трициклически антидепресанти и MAO-инхибитори.

Синдромът на неспокойните крака се повлиява от повишаване на дозата и превключване към препарати на леводопа с контролирано освобождаване, както и от допаминови агонисти. Може да се добави clopazerat 0,25 до 1 g преди лягане.

Общопрактикуващият лекар трябва да преглежда пациента 1 път месечно и при всяко влошаване. Трябва да се наблюдава за:

- Поява на халюцинации и обърканост
- Влошаване на паркинсоновата симптоматика
- Рязко влошаване на заболяването с нарушения на гълтането (акинетични кризи)
- Соматичното състояние на пациента

При поява на някои от тези симптоми пациентът се насочва за спешна консултация с невролог. По никакъв повод не бива да се препоръчват медикаментозни паузи. Не се допуска изписване на терапия без личен преглед на пациента.

Пациентът трябва да бъде прегледан от невролог на всеки 3 месеца и при всяко влошаване за корекция на терапията.

Неврологът трябва да наблюдава за влошаване на двигателните функции и да прилага симптоматично лечение на пациентите.

- Пациентите се хоспитализират в неврологично отделение от невролог при акинетична криза, влошаване на двигателните флукуации и дискинезии и при наличие на други, застрашаващи симптоми.

- При поява на халюцинации и обърканост се постъпва както при ранния стадий на заболяването

- При влошаване на симптомите се повишава внимателно дозата

- При акинетична криза се прилага спешно лечение.

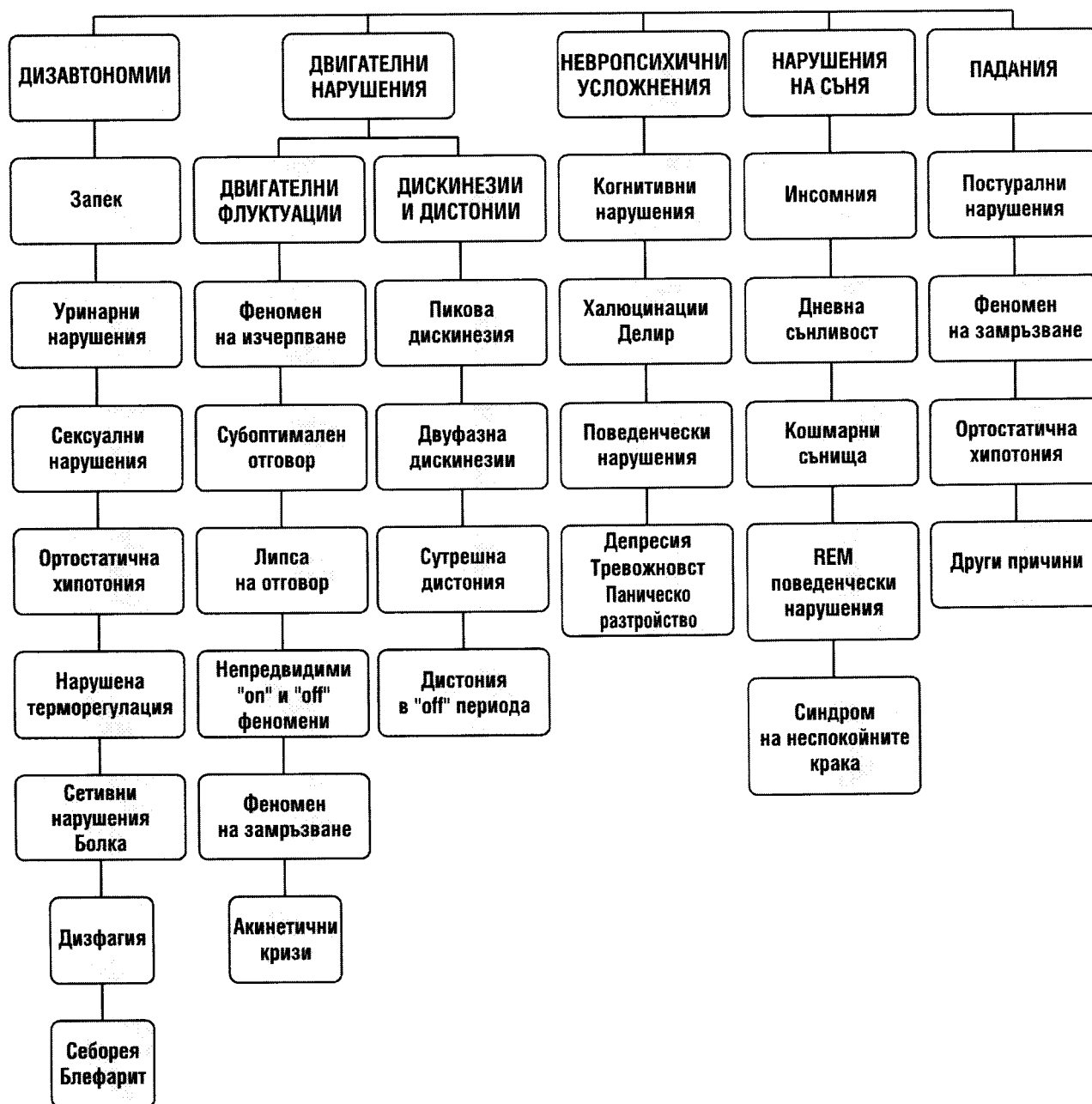
Медикаменти за лечение на Паркинсонова болест

Генерично наименование	Опаковки tabl. mg	Средна доза mg	Максимална доза mg
Levodopa/benserazide		750	1500
Стандартна форма	125, 250		
С контролирано действие	caps. 125		
Дисперсна форма	125		
Levodopa/carbidopa		750	1500
Стандартна форма	250		
С контролирано действие	250		
Гел суспензия за дуоденално приложение	касета 100 ml (2000 mg Levodopa)	2000 mg	
Pramipexol		1,5	4,5
Стандартна форма	0,25 и 1		
С удължено действие	0,52; 2,1; 3,15		
Ropinirole		9	24
Стандартна форма	0,25; 0,5; 1; 2		
С удължено действие	4		
Cabergoline	1; 2	2 - 5	5
Rotigotine	Трансдермален пластир 2-8 mg/ 24 ч.	8 mg/ 24 ч.	16 mg/24 ч.
Apomorphine hydrochloride hemihydrate	amp. 10 mg/ml		100 mg
Entacapone	200	600	800
Levodopa/ carbidopa/entacapone	100/25/200, 150/37,5/200 200/50/200		
Selegiline	5	10	10
Rasagiline	1	1	1
Amantadine hydrochloride	caps. 100	200	300
Amantadine sulfat	Инф. 200 mg/500 ml 100 mg	400 300	600 400
Biperiden	tabl. 2 mg	6	16
Trihexyphenidyl	tabl. 2 mg	6	15

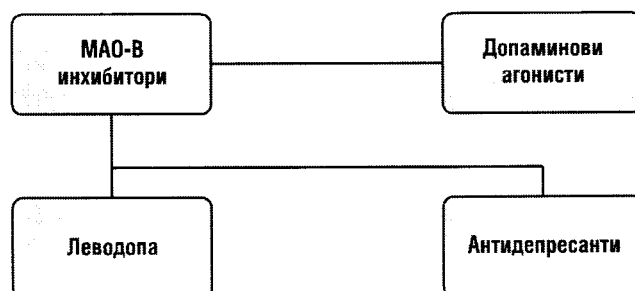
Медикаменти за симптоматично лечение на Паркинсоновата болест

Симптом	Генерично наименование	Опаковки tabl. mg	Средна доза mg	Максимална доза mg
Уринарни нарушения 1. Хиперфункция детрузора на пикочния мехур 2. Повишен тонус на външния сфинктер	Tolterodine	1 и 2	2	4
	Baclofen	10	30	60
	Tetrazepam	50	50	100
Инсомния	Zolpidem	10	5	10
	Zopiclone	7,5	7,5	7,5
	Clonazepam	0,25; 1; 2	1	2
	Amitriptyline	25	12,5	25
Нощни кошмари	Clozapine	25; 100	12,5	25
Халюцинации			25	75
Синдром на неспокойните крака	Clonazepam	0,25; 1; 2	0,25	1
Тревожност	Alprazolam	0,25; 0,5; 1	0,5	1
Депресия	Amitriptyline	25	25	75
	Moclobemide	150	300	600
	Venlafaxine	75 и 150	150	300
	Mirtazapine	30 и 45	30	60

Усложнения при късната Паркинсонова болест



Алгоритъм за лечение на ранната Паркинсонова болест



Алгоритъм за лечение на късната Паркинсонова болест

