

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ГЛАВОБОЛИЕ

CERHALGIA

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE BULGARIAN HEADACHE SOCIETY

VOLUME 4

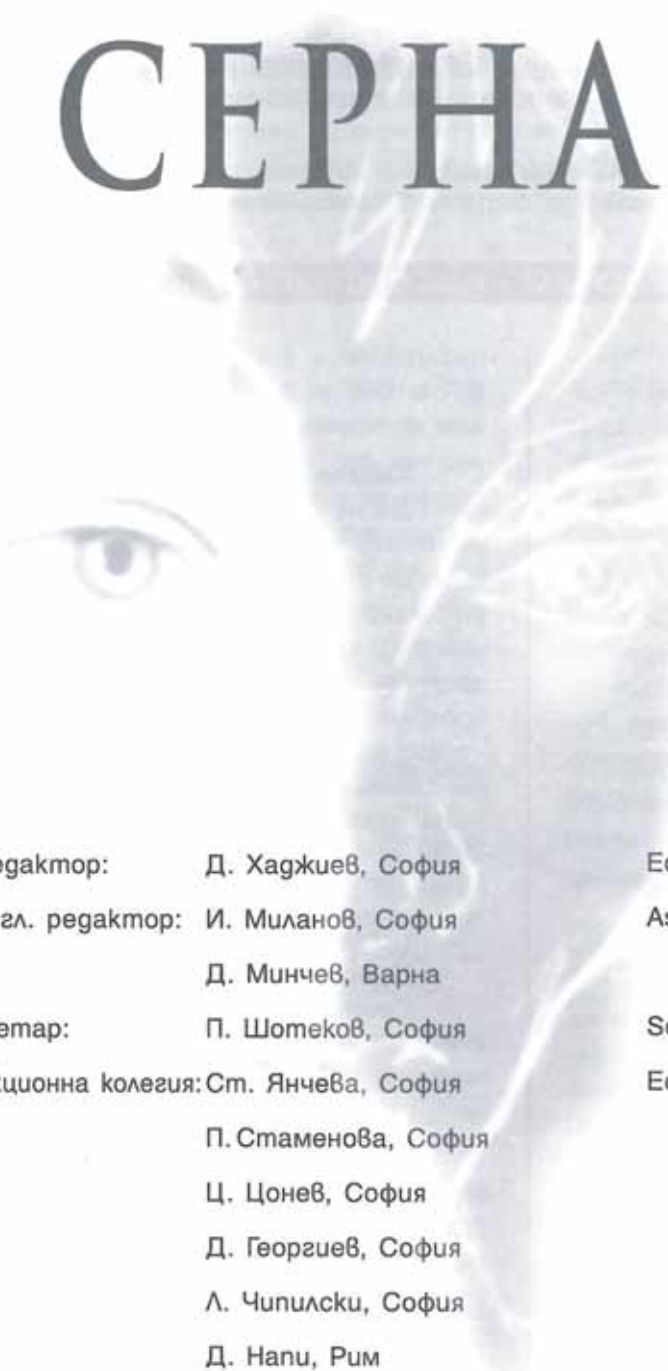
NUMBER 2

DECEMBER 2002



BULGARIAN
HEADACHE
SOCIETY

CERHALGIA



Гл. редактор: Д. Хаджиев, София

Зам. гл. редактор: И. Миланов, София

Д. Минчев, Варна

Секретар: П. Шотеков, София

Редакционна колегия: Ст. Янчева, София

П. Стаменова, София

Ц. Цонев, София

Д. Георгиев, София

Л. Чипилски, София

Д. Напи, Рим

Д. Сандрини, Павиа

К. Тасорели, Павиа

Г. Бузи, Венафро

Д. Шоенен, Лиеш

О. Шьостаг, Трондхаим

Д. Гербер, Кил

Тех. секретар: С. Иванова, София

Editor-in-chief: D. Hadjiev, Sofia

Associate Editors: I. Milanov, Sofia

D. Mintchev, Sofia

Secretary: P. Shotekov, Sofia

Editorial Board: St. Yancheva, Sofia

P. Stamenova, Sofia

Tz. Tzonev, Sofia

D. Georgiev, Sofia

L. Tchopilski, Sofia

G. Nappi, Roma

G. Sandrini, Pavia

C. Tassorelli, Pavia

G. Buzzi, Venafrò

J. Schoenen, Liege

O. Sjaastad, Trondheim

D. Gerber, Kiel

Technical secretary: S. Ivanova, Sofia

ИНСТРУКЦИИТЕ КЪМ АВТОРИТЕ НА БЪЛГАРСКИ И АНГЛИЙСКИ

Българското дружество по главоболие издава списание "Cephalgia", два броя годишно. В него ще се публикуват оригинални статии, обзори, кратки научни съобщения, нови диагностични методи и новости в терапията, свързани с проблемите на главоболието и болката. Приемат се само непубликувани материали. В списанието ще се помещава актуална информация, рецензии на статии и книги.

Статиите трябва да бъдат отпечатани на компютър на двоен интервал на лист със стандартен размер – А4. Всяка страница трябва да съдържа 30 машинописни реда, с 60 знака на ред.

НАЧИН НА ОФОРМЯНЕ НА СТАТИИТЕ:

Заглавна страница

Пълно заглавие, имената на авторите, институцията, в която работят, означена с цифра зад името им, ако авторите работят на различни места, пълен адрес за кореспонденция.

Резюме

Трябва да е отпечатано на отделна страница, на английски език и дължина 30 реда. Трябва да съдържа заглавие, имената на авторите, въведение, целите на проучването, контингент, методики и получени резултати, обсъждане. Резюмето завършва с ключови думи, подредени по азбучен ред и адрес за кореспонденция, също на английски.

Оригинални статии и кратки научни съобщения

Те трябва да съдържат: въведение, контингент и методики, резултати, обсъждане и книгопис. Те се разграничават с подзаглавия на всяка една от тези части. Оригиналните статии трябва да бъдат до 8 стандартни страници, а кратките научни съобщения - до 4 страници, включително илюстрации, таблици, резюме и книгопис. На отделна страница се поставя легендата за илюстрациите, включваща заглавията и обяснение на съкращенията. Таблиците и илюстрациите са номерирани с арабски цифри.

Обзорни статии

Те трябва да съдържат резюме и книгопис и да бъдат до 10 страници.

Таблицы и илюстрации

Всяка таблица или илюстрация да се поставя на отделен лист. На гърба им да се отбелязват с молив авторите и заглавието на материала, както и вертикалната посока със стрелка. За публикуване на снимки, същите трябва да бъдат ясни и гъвкави черно-бели гледки фотографии. Публикуването на цветни снимки се заплаща от автора.

В текста на ръкописа трябва точно да бъдат обозначени местата за включване на

таблиците и фигурите. Мерителните единици да се представят по SI-система и да се изписват на латиница.

Книгопис

Да не съдържа повече от 20 заглавия за научните съобщения и до 30 за обзорите, като се отпечатват на отделен лист, на двоен интервал. Авторите се подреждат по азбучен ред, като се изписват фамилиите и инициалите на всички автори. В началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях - тези на латиница. Заглавията на цитираните статии се представят изцяло, а съкратените названия на списанията - както в Index Medicus. В текста цитираните автори се означават с поредния номер от книгописа.

Пример**Научна статия**

Couch, J.R., Zienger, D.K., Hassanein, R.S. Evaluation of the relationship between migraine headache and depression. Headache, 1975, 15, 41-50.

Глава от книга

Ferrari, M.D., Haan, J. Drug treatment of migraine attacks. In: Headache. Goasdsby, P.J., Silberte, S.D., eds. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997, 117-131.

Книга

Cummings, J.L. and Benson D.F. Dementia: A Clinical Approach. Second ed. Boston: Buterworth-Heinemann, 1992, pp. 348.

Два отпечатани екземпляра от материалите, придружени от текста, записан на 3.5"-дискета, набран на Word for Windows; графики, фигури, илюстрации - всяка отпечатана на отделен лист, да се изпращат на адрес:

проф. д-р Иван Миланов, гмн
ДУБНП "Св.Наум"
бул. Цариградско шосе - 4-ти км
София 1113

INSTRUCTION FOR AUTHORS

"CEPHALGIA" publishes original articles in every aspect of the headache and pain. Manuscripts are considered for publication with the understanding that they have not been published elsewhere except in abstract form. Articles undergo peer review. The journal publishes the following types of articles: reviews, scientific articles, short communications, case reports and letters to the editor. Papers must be written in English. Reviews should not exceed 10 standard type-written pages (30 lines, 60 characters per line). The limit for scientific articles is 8 pages, for short communications and case reports is 4 pages, including the title page, abstract, tables, figures and references; and for letters to the editor is 1 page.

AUTHORS ARE KINDLY ASKED TO PREPARE THE MANUSCRIPTS IN THE FOLLOWING WAY:**Title page:**

The title; the name(s) of the author(s); the name(s) of the institution(s) where they work was carried out. If there are more than two authors from different institution, please mark their names with a superscript index. A detailed official mailing address. Second page (not for letters to the editor). A brief abstract (30 lines) arranged under Introduction, Materials and methods, Results, Discussion and Conclusions. Key words (no more than 6) in alphabetic order

The articles should have the following sections:

Introduction, Materials and Methods, Results, Discussions, Conclusions, References and Legends. The measures should be given according to SI-system. All abbreviations should be explained when appeared for the first time.

Figures All figures should be numbered consecutively throughout and submitted on separate sheets without legends (all legends should be on a separate sheet). All figures should bear the first author's name and the figure number and the top of the figure should be indicated on the back in soft pencil.

Pictures Please, submit only well-contrasted black and white high-quality glossy photographic prints. Colored illustrations will be accepted if the author pays the extra costs.

Tables All tables should be numbered consecutively throughout and submitted on separate sheets including appropriate headers and legends with a minimum explanatory text, if necessary at all.

The place of location for the figures, pictures and tables should be pointed out with a pencil in the text.

References

Citation of works in the text should be by

numbers in brackets. The list should be numbered in alphabetical order according to the first author's name. Works by 2 or 3 authors should be listed alphabetically according to the second or third author's name. The names of all authors should be included. References may contain up to 30 sources for reviews, up to 20 for articles and no more than 10 for short communications. The journals should be abbreviated according to Index Medicus. References should be styled as follows:

Examples:

Couch, J.R., Zienger, D.K., Hassanein, R.S. Evaluation of the relationship between migraine headache and depression. *Headache*, 1975, 15, 41-50.

Ferrari, M.D., Haan, J. Drug treatment of migraine attacks. In: *Headache*. Goasdsby, P.J., Silbertein, S.D., eds. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997, 117-131.

Cummings, J.L. and Benson D.F. *Dementia: A Clinical Approach*. Second ed. Boston: Buterworth-Heinemann, 1992, pp. 348.

Offprints may be purchased, provided the order is received with the corrected proof.

Please submit your manuscript and illustrations in duplicate accompanied by the text on a 3.5" diskette written on Word for Windows. Identify first author's name, file name and program version on the diskette label. Please send the papers to the following address:

Prof. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc.
Vice Editor-in-chief of "Cephalgia"
University Hospital "St. Naum"
Department of Neurology,
Tzarigradsko shosse Blvd, IV kilometer,
1113 Sofia, Bulgaria

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО НЕВРОЛОГИЯ

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ГЛАВОБОЛИЕ

**БЪЛГАРСКИ АЛГОРИТЪМ ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА:
“КЪСНАТА ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ”**

под редакцията на:
Миланов И., Георгиев Д.

ИНИЦИАТИВЕН КОМИТЕТ

проф. г-р Иван Миланов
доц. г-р Димитър Георгиев
проф. г-р Параскева Стаменова
проф. г-р Пенко Шотеков
г-р Т. Петрова
г-р С. Иванова

хотел “Палм Бийч”, комплекс “Златни пясъци”
18 – 20 октомври 2002 г.

До проф. Миланов

*Председател на организационния комитет
На "Национална Конференция за приемане на
български консенсус за диагностика и лечение
на късната Паркинсонова болест"*

Уважаеми проф. Миланов,

Благодаря за поканата да присъствавам на "Национална Конференция за приемане на български консенсус за диагностика и лечение на късната Паркинсонова болест".

Приветствам актуалната тема за диагностиката и лечението на Паркинсоновата болест; изключителната медико-социална значимост на това заболяване произтича както от естеството на заболяването – прогресивната загуба на автономията на болните, така и от спецификата на необходимите грижи, изискващи изключителни здравни, морални и финансови разходи. Уверен съм, че разискванията и обменения опит по поставената тема ще спомогнат за облекчаване на състоянието на засегнатите пациенти и осигуряването им на по-добро качество на живот.

Пожелавам на Вас и на всички участници в конференцията здраве, спорна работа и много професионални успехи.

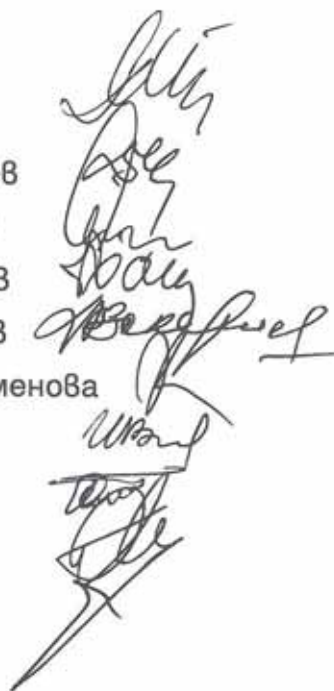
Доц. д-р Божидар Финков

Министър на Здравеопазването

ПРОТОКОЛ**за постигнато съгласие за диагностика и лечение на
"КЪСНА ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ"**

Днес, 19.10.2002 г. на консенсус конференция проведена в хотел "Палм Бийч", Златни пясъци, долуподписаните постигнахме общо съгласие за диагностика и лечение на "Късна Паркинсонова болест", подробно отразени в Приложение 1 към настоящия протокол.

1. Проф. Д-р Иван Миланов
2. Доц. Д-р Димитър Георгиев
3. Проф. Д-р Пенко Шотеков
4. Проф. Д-р Стоян Байкушев
5. Проф. Д-р Захари Захариев
6. Проф. Д-р Параскева Стаменова
7. Доц. Д-р Ирена Велчева
8. Доц. Д-р Стоян Божинов
9. Доц. Д-р Иван Минчев
10. Доц. Д-р Надежда Делева



АЛГОРИТЪМ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА КЪСНАТА ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

Под редакцията на Проф. Д-р Иван Миланов, д.м.н. и Доц. Д-р Димитър Георгиев, д.м.

След поставяне на диагнозата Паркинсонова болест 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. Формата на заболяването определя скоростта на прогресия, докато лечението определя времето за възникване на усложнения от леводопатерапията. Паркинсоновата болест е бавно прогресиращо невродегенеративно заболяване, поради прогресивната загуба на нигростриарни неврони. Изразеността на симптомите нараства с около 8-9% годишно и инвалидността приковава към леглото болните средно след 14 години. Прогресията е неравномерна във времето, тя е по-бърза през първите 4 - 8 години и по-бавна през следващите години от началото на заболяването. Прогресията е индивидуална и формата на заболяването определя скоростта на прогресия. Прогресията е бавна при начало на заболяването под 50 годишна възраст и когато първоначалният симптом е тремор. Прогресията е бърза при по-късно начало на заболяването, при преобладаващ ригидно-брадикинетичен синдром и при придружаваща деменция.

Лечението определя времето за възникване на усложнения от леводопатерапията. Приетият в България консенсус за лечение на ранната Паркинсонова болест прилага стратегията за отлагане на започване на лечението с леводопа. В ранните стадии на заболяването се прилагат МАО-В инхибитори, амантадин, или допаминови агонисти за да се отложи включването на леводопа и съответно възникването на усложненията. Повечето прилагани медикаменти за лечение на ранната Паркинсонова болест имат и невропротективен ефект, поради което се очаква да се забави и прогресията на заболяването. Клиничния ефект от тези медикаменти обикновено е достатъчен през първите

3-4 години от началото на заболяването.

Когато клиничната ефективност на тези медикаменти се изчерпи и при пациента е наличие двигателен дефицит, се преминава към лечение с леводопа. Въвеждането и утвърждаването на леводопа, която и досега остава златния стандарт в терапията на Паркинсоновата болест, постави начало на нова епоха в лечението на това хронично прогресиращо заболяване. Дълготрайното лечение с леводопа обаче създаде други проблеми, които наложиха да се ограничи приложението на леводопа. Съвременната терапия включва лечение на Паркинсоновата болест с комбинация от невропротективен медикамент, който ще забави прогресията на заболяването и препарат с контролирано освобождаване на леводопа, който ще осигури добро симптоматично повлияване и ще отложи появата на двигателни флукуации и дискинезии. Смята се, че пулсионното освобождаване на леводопа и допамин в мозъка е причина за възникването на дискинезии и двигателни флукуации. В тази връзка се предпочита прилагането на препарати с контролирано освобождаване на леводопа. По този начин те ще осигурят стабилни плазмени концентрации на леводопа и биха могли да отложат появата на двигателни флукуации и дискинезии. Следва един различно дълъг период, обикновено между 2 и 3 години, през който леводопа повлиява много добре паркинсоновите симптоми. Пациентите се чувстват добре и ефектът от приеманата доза леводопа е равномерен през денонощието. Първоначалният клиничен ефект от приложението на леводопа 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 са необходими 1 до 2 седмици, за да се върне състоянието на болния на 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 първоначалното добро повлияване от лечението се променя и една голяма част от пациентите, особено тези в по-млада възраст, получават значителни двигателни флукутации след поемане на всяка единична доза от лекарството. В този момент пациентите навлизат в стадия на **късната Паркинсонова болест**, която се характеризира с възникване на различни усложнения, които веднъж възникнали, постепенно прогресират и не се повлияват от леводопа терапия. Усложненията могат да бъдат разделени на две големи категории:

1. Усложнения от дълготрайната терапия с леводопа:

- двигателни усложнения: двигателни флукутации и дискинезии

- невропсихични усложнения

2. Усложнения свързани с прогресията на заболяването:

- епизоди на замръзване

- дисавтономии

- деменция

- падания

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 денонощието 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 ФЛУКТУАЦИИ И ДИСКИНЕЗИИ

Най-чести са двигателните флукутации и дискинезии. Тези нарушения се явяват при 50% от пациентите след 5 годишно лечение и при 80% от тях след 10 годишно лечение.

За възникване на двигателните флукутации основно значение имат централните фармакокинетични и фармакодинамични механизми. Нигростриарната допаминергична система у здрави хора осигурява постоянното отделяне на медиатор към стриарните рецептори. По-голямата част от мозъчния допамин, синтезиран от екзогенната леводопа се получава от допа-декарбоксилазата в допаминергичните неврони на стриатума, които имат малък капацитет да складира и освобождават медиатора. От друга страна складирането на леводопа е намалено при Паркинсонова болест пропорционално на тежестта на заболяването, поради което периодичното орално приемане на леводопа предизвиква бързо покачване и намаляване на нейното ниво в мозъка. Това води до пулсионна синтеза на допамин в мозъка. В началото на заболяването, когато около 80% от нигростриарните допаминергични неврони са регенерирани, това състояние може да бъде буферирано от допаминните 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 флукутации. Известно е, че стандартните леводопа препарати имат кратък полуживот, с бързо покачване и последващо спадане на плазмените леводопа концентрации. Този фармакодинамичен профил е донякъде причина за намалената ефективност и флукутиращата двигателна активност. Само това обаче не е достатъчно да обясни появата на двигателни флукутации по време на лечението с леводопа.

Промените в централните фармакодина-

мични ефекти модифицират отговора на базалните ганглии към допамин. Прогресивната загуба на нигростриарни неврони води до генерационна 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 транслационни механизми. Също така те изменят и невроналната активност на стрииарните неврони, носещи допаминови рецептори. Като резултат от въздействието на тези фактори настъпва промяна на централните фармакодинамични отговори към леводопа. Плагът, 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. По-нататък кривата на подобренето, в зависимост от дозата на леводопа, се променя по характер. Отначало има повече или по-малко линейно повишаване на подобренето с покачване на дозата, но по-късно тази крива придобива сигмоиден 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. По-високи дози, достигащи прага за подобрене 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.

Точният механизъм, предизвикващ дискинезиите, остава неясен, но изглежда, че промяната в постсинаптичната чувствителност и нарушения баланс между активността на D1 и D2 допаминовите рецептори в стриатума, са причина за тяхната поява. Предполага се, че нарушеният балансът между потискащия невротрансмитер допамин и възбудния невротран-

смитер глутамат в посока на относително високото ниво на глутамата, поради намаленото ниво на допамин, допринася за възникването на дискинезиите. Въпреки, че дискинезиите и флуктуациите са тясно свързани, неволевите абнормни движения могат да се появят по-рано от флуктуациите.

Освен двигателни флуктуации лечението с леводопа предизвиква оксидативен стрес и ускорява дегенерацията на невроните в substantia nigra, поради генериране на свободни радикали.

Двигателните флуктуации представляват нарушаване на оп-периодите, през които пациентите имат добър ефект от прилаганата терапия от off-периоди, през които медикаментозното повлияване на симптомите е субоптимално.

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

С продължаване на лечението и напредване на заболяването, двигателните флуктуации стават внезапни, непредсказуеми и несвързани с времето на приемане и плазмената концентрация на леводопа. Те се явяват по всяко време, като се оформят нар. "непридвигими off-периоди" или "феномен на включване и изключване" ("on-off" феномен). Тези непридвигими off-периоди настъпват внезапно, траят от няколко секунди до минути и се манифестират с тежко влошаване на паркинсоновата симптоматика. Обикновено при тези пациенти по време на оп-периодите се наблюдават тежки дискинезии

и те са тежко инвалидизирани, защото или имат дискинезии, или са акинетични.

Понякога пациентите могат да останат за по-дълго време в off-период и тогава се говори за **акинетични кризи**, които са изключително опасни за пациентите.

Други болни получават забавен ("delayed on") или отслабен до **липсващ** ("po-on") двигателен отговор след поемане на единична доза леводопа. Това може да е свързано с лошата абсорбция на леводопа. 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.

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

Двигателните флукуации почти винаги са придружавани и от поява на дискинезии или дистонии. Те са особено изразени през on-периодите. Трябва да се има предвид, че появата на дискинезии или дистонии може да бъде проява на предозиране на леводопа терапията.

Дискинезиите представляват неволеви движения, които са хореоформени, или наподобяват дистония, тикове, или миоклонус. Обикновено в началото се получават дистонии ангажиращи дисталните части на крайниците, а по-късно се появяват хореичните дискинезии. Появяват се по-често при млади пациенти. Те най-често са свързани с леводопа или антихолинергична терапия, но могат да се получат и при прилагане на всеки един антипаркинсонов меди-

камент, ако пациентът е бил лекуван преди това с леводопа. Могат да засегнат всяка част на тялото, но тези причинени от леводопна ангажира предимно главата, врата, крайниците и респираторните мускули, докато антихолинергичните медикаменти ангажира предимно oro-фацио-лингвалните мускули.

Най-често и най-рано се появява **"дискинезия в периода на пиковата доза"** (peak dose dyskinesia), която има предимно 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 даване на доза леводопа, която повлиява паркинсоновите симптоми се предизвикват и дискинезии.

По-рядко се срещат **"двуфазни дискинезии"** (biphasic dyskinesias), които се появяват в началото и в края на "on" фазата. Обикновено те се появяват по-късно в прогресията на заболяването, след като пациентите вече са имали дискинезия в периода на пиковата доза. Двуфазната дискинезия е по-тежка и по-трудно се понася от пациентите. Може да има хореичен или дистоничен характер и засяга предимно долните крайници. Появява се, когато плазменото ниво на леводопа се покачва след приемане на единична доза. С достигане на пиковата концентрация за поява на "on" фазата дискинезията намалява или изчезва, за да се появи отново, когато плазменото ниво на лекарството намалява.

Дистониите могат да бъдат предизвикани от леводопа или от прогресията на заболяването. Болестните дистонии на палеца при събуждане са характерен симптом при нелекувани пациенти.

Може да се наблюдава **дистония в периода на изчерпването** на ефекта на единичната доза (off-period dystonia) или **сутрешната дистония** (early morning dystonia) при събуждането на пациента, преди приема на първата сутрешна таблетка, които се появяват, когато плазменото ниво на леводопа е ниско. Проявяват се като болезнена и мъчителна дистония обхващаща палеца на крака.

ДИЗАВТОНОМИИ

Дизфункцията на автономната нервна система е често усложнение на Паркинсоновата болест. Обикновено нарушенията са умерени и само при малък процент пациенти са налице изразени нарушения. Автономните нарушения се манифестират като запек, уринарни нарушения, сексуални нарушения, ортостатична хипотония, нарушена терморегулация, болки, сетивни нарушения и дизфагия.

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

Уринарните нарушения най-често и най-рано се манифестират с никтурия, 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 може да 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 вероятно се дължат на дисрегулация на централните допаминергични системи. Най-често

се наблюдава ексцесивно изпотяване, но може да има абнормни усещания за студено и топло, както и хипотермия. Често тези нарушения се появяват по време на двигателните флукуации, при някои пациенти по време на оп, а при други по време на off фазата.

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

Дизфагията се среща при 40% от пациентите, в зависимост от тежестта на заболяването. Тя се наблюдава 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 често срещани нарушения. Блефаритът се дължи на рядкото мигане и може да доведе до кератит.

ПАДАНИЯ

Паданията при пациентите с Паркинсонова болест могат да бъдат 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, но къси стъпки, но не успява и често пада. При всеки конкретен пациент причината може да бъде различна и трябва да бъде установена.

НЕВРОПСИХИЧНИ ПРОБЛЕМИ

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

Когнитивните нарушения със, или без

придружаваща деменция, се срещат при около 19% от пациентите още в ранния етап на заболяването. Включват забавена обработка на информацията (брадифрения), нарушени ексекутивни функции, паметови нарушения, нарушено внимание, неадекватно поведение.

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

Халюцинации и делир могат да възникнат при около 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 предимно зрители и рядко са слухови. В началото са нощни и незаплашителни, докато по-късно са заплашителни за пациента. Халюцинациите могат да прерастнат в делир с дезориентация, импулсивност, неадекватно поведение, нарушения на съня, внимание 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 най-често в тревожност, панически атаки, ажитираност и депресия. При някои пациенти нарушенията се наблюдават само през off периода.

Депресията се наблюдава при около 40% от пациентите. Тя може да бъде ендегенна – 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. Около 40% от пациентите имат тревожност, самостоятелно, или в комбинация с депресия. Тревожността може да бъде част от Паркинсоновата болест, вследствие на загубата на стволови допаминергични, норадренергични и серотонинергични неврони и генерация на субкортикално-кортикалните кръгове. Тревожността може да бъде и реакция

към инвалидизиращото заболяване. Паническите атаки се проявяват с разнообразни психични, автономни и соматични симптоми. В някои случаи тревожността и паническите атаки могат да се проявяват само по време на off периодите.

Ажитираността може да бъде предизвикана от антипаркинсоновата терапия. Характеризира се с неспокойствие, раздразнителност и дисфория и може да бъде част от тревожността.

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

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

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

Нощните кошмари или ярки сънища могат да бъдат идиопатични, или да са причинени от деменция, или медикаменти, най-често от допаминови агонисти или леводopa.

REM поведенческото нарушение се характеризира с агресия, извършване на някакви прилично целенасочени действия през нощта, ставане на сън. Дължи се на нарушено двигателно потискане по време на REM фазата на съня. Бурните движения по време на сън могат да наранят пациента, или неговия партньор.

Синдромът на неспокойните крака се среща много често и се проявява с парестезии, болки, мускулни крампи и необходимост от движение, или ходене. Симптомите се влошават вечерно време и в ранните часове на нощта и се подобряват след движение. При около 50% от пациентите се наблюдават и периодични движения на краката през нощта. Тези движения

наподобяват рефлекс на Бабински, продължават около 6 секунди и се появяват на всеки 20-40 секунди. Те могат сериозно да нарушат съня на пациента, както 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, гизав-тономииите, нарушенията на съня или пада-нията.

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

Обикновено в стадия на усложнената Паркинсонова болест диференциалната диагноза е вече направена и диагнозата е сигурна. Все пак трябва да се има в предвид, че някои пациенти, които са диагностицирани с Паркинсонова болест, по-късно развиват симптоми, характерни за множествена системна атрофия или прогресивна супрануклеарна парализа. В някои случаи пациентите с Паркинсон-плюс синдроми 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 компютърна томография или магнитно-резонансно изследване на главен мозък, невропсихологични, невроофтальмологични и неврофизиологични тестове.

ЛЕЧЕНИЕ

През късната Паркинсонова болест монотерапията обикновено не е достатъчно ефективна. **Комбинирането** на леводопа с допаминови агонисти, amantadin и selegeline може да подобри състоянието на пациентите. Освен това комбинираното 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. Загължително 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 със стандартните форми на леводопа, уместно е сега да премине на формите с контролирано освобождаване. На по-късен етап, когато комбинацията от леводопа и допаминов агонист изчерпи своите възможности може да се добави към комбинацията и COMT инхибитор. Добавянето на selegeline и амантадин рядко подобрява контрола върху дигителните флукуации. Амантадин обаче повлиява добре дискинезиите.

ЛЕЧЕНИЕ НА ДВИГАТЕЛНИТЕ ФЛУКУАЦИИ

При наличие на **феномен на изчерпване** (wearing off effect) първата възможност за въздействие 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 дигителното подобрене. Дори и когато прагът е достигнат, по-малките дози и по-ниските плазмени концентрации водят до по-къс период на подобрене.

По-добрата възможност е замяната на стандартните форми на леводопа с такива с контролирано освобождаване (леводопа/бензеразид и леводопа/карбидопа), които поддържат по-стабилни плазмени концентрации на леводопа. При двата медикамента са използвани съвършено различни технологии за контролиране на освобождаването на леводопа, но целта и в двата случая е да се осигурят по-стабилни и продължителни плазмени концентрации с оглед да се редуцират дигителните флукуации. Прилагането на тези медикаменти значително удължава клиничния ефект от приема на единична доза медикамент. Оптималният клиничен ефект след единична доза се удължава с 60 до 90 мин. и продължава средно 4 часа. По-бавната абсорбция обаче, довежда до по-бавно нарастване на пиковата плазмена концентрация на леводопа, което естествено забавя клиничното подобрене. Ефектът от медикамента настъпва след около 1 час от приема му, поради което пациентите не усещат бързото подобрене, на което са свикнали при стандартните медика-

менти. Това обикновено налага към първата сутрешна доза да бъде добавен и стандартен медикамент или дисперсна форма на леводопа. Обикновено се започва с 3 пъти дневно по 125 мг леводопа с контролирано освобождаване. Загължително се прилагат възможно най-ниските дози от медикамента, които повлияват достатъчно симптомите. Преминването от стандартните препарати към препаратите с контролирано освобождаване може да стане изведнъж или за период от няколко дни. При постепенно преминване се започва със заместване на последната дневна доза стандартен медикамент. Оформянето на индивидуалната доза през следващите дни 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 или вечерта. При преминване към препаратите с контролирано освобождаване индивидуалните дози трябва да бъдат с 30% (леводопа/карбидопа) до 50% (леводопа/бензеразид) по-високи, за да се постигне същата плазмена концентрация на леводопа. Това се налага поради по-ниската бионаличност на медикаментите с контролирано освобождаване (50% до 70%), в сравнение със стандартните леводопа медикаменти. Като цяло това довежда до нарастване на общото дневно количество приемана леводопа. Максималната дневна доза не бива да надвишава 1500 мг.

Сутрешната дистония (early morning dystonia), също се повлиява при заменяне на вечерната доза стандартна леводопа с такава с контролирано освобождаване, а сутрешната доза се взема още преди пациента да е станал от леглото.

Дисперсната форма на леводопа (леводопа/бензеразид) има предимството на бързия ефект (след 15 – 20 минути), поради бързото достигане на терапевтична плазмена концентрация. Това прави тази форма особено подходяща за повлияване на сутрешната акинезия, феномените на замръзване, акинетичните кризи и нарушенията в гълтането.

Лечение с допаминов агонист може да

намали 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 дегенерираните 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. Също така те не образуват свободни радикали и не предизвикват оксидативен стрес. Допаминовите агонисти стимулират селективно D2 и D3 рецепторите и имат по-малко странични ефекти. Неерготаминовите допаминови агонисти (pramipexol) имат съществено предимство пред ерготаминовите (бромокриптин), защото нямат страничните ефекти на ерготаминовите, имат невропротективен и по-добър симптоматичен ефект. Невропротективният ефект се осъществява чрез редуциране на свободните радикали, генерирани от допаминовия метаболизъм. Те имат и директен антиоксидантен ефект, като редуцират азотно-окисните радикали. Дозата на pramipexol се повишава бавно (от 0,5 мг до 4,5 мг дневно максимално) до достигане на желания ефект. Титриращият период продължава 3-4 седмици. Използва се минималната ефективна доза. При пациенти с преобладаващ тремор медикаментът е особено предпочитан, защото го повлиява изключително добре. Комбинираното лечение с допаминов агонист и леводопа дава възможност да се намали дозата на леводопата.

Прилагането на **СОМТ инхибитори** (entacapone) дава възможност да се увеличи бионаличността и трансфера на леводопа към мозъка. СОМТ метаболизира леводопата и доamina до 3-О-метилдопа и респективно до 3-метокситирамин в периферната и централна нервна система. СОМТ инхибиторите потискат СОМТ 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 леводопата, без да нараства максималната плазмена концентрация. Тези ефекти са налице когато COMT инхибиторите се прилагат едновременно със стандартните, или с контролирано освобождаване форми на леводопата. По този начин се избягват пиковите плазмени концентрации на леводопата, които водят до двигателни флукутации. Медикаментите се прилагат само едновременно с леводопата (200 мг с всяка доза), при което нейните дози трябва да се намалят с около 30%. Медикаментът е подходящ при пациенти с двигателни флукутации, като намалява off периодите с 25 до 50%. Най-често предизвикват дискинезии около 24 часа след прилагането на първата доза, което налага намаляване на дозата на леводопата.

МАО-В инхибитора selegeline (10 мг дневно) има най-сигурно невропротективно действие, поради което е уместно прилагането му да продължи и през стадия на късната Паркинсонова болест, особено при по-млади пациенти. Медикамента блокира формирането на свободни радикали, образуващи се при оксидативния метаболизъм на допамина и има антиапоптотичен ефект. В някои случаи добавянето му към леводопата терапията може да повлияе двигателните флукутации и да удължи on периода.

Прилагането на **антихолинергични медикаменти не се препоръчва** при пациенти в стадия на напреднала Паркинсонова болест, поради множеството им странични ефекти и напредналата възраст на болните. Освен това тези медикаменти, също както леводопата предизвикват двигателни флукутации и дискинезии, подобни на късните дискинезии. Те са абсолютно контраиндирани за приложение при пациенти над 65 годишна възраст, или при данни за когнитивни нарушения и деменция, независимо от възрастта. Спирането на лечението с тази група медикаменти трябва да става постепенно.

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. Трябва да се избягват формите на леводопата с контролирано освобождаване, защото те могат да засилят дискинезиите. Освен фракцио-

ниране на дозите стандартна леводопата добавяне на допаминов агонист или COMT инхибитор може да подобри състоянието на пациента. Желателна е диетата с преразпределение на протеините в храната, които трябва да се приемат предимно вечер.

Акинетичните кризи се повлияват добре от прилагането на интравенозни инфузии amantadine sulfat (200 мг/500 мл) 2 до 3 пъти дневно бавно интравенозно.

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

Липсата на отговор, или субоптималния отговор към единична доза леводопата може да се повлияе чрез повишаване на дозата леводопата, което обаче ще предизвика дискинезии, или добавяне на COMT инхибитор, който ще стабилизира плазмените нива на леводопата. Протеиновата диета, или вземането на леводопата 1 час преди хранене може да подобри състоянието на пациентите. Медикаменти повишаващи мотилитета на червата също могат да бъдат ефективни.

ЛЕЧЕНИЕ НА ДИСКИНЕЗИИТЕ

Подобно на двигателните флукутации, дискинезиите представляват сериозен терапевтичен проблем.

Дискинезиите по време на пиковата плазмена концентрация се повлияват от намаляване на всяка единична доза леводопата. За съжаление терапевтичният прозорец при тези болни 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 може да повлияе дистонииите. Намалването на леводопа и включване на допаминови агонисти, или повишаване на тяхната доза е полезно, особено ако дискинезиите имат дистоничен характер. Амантадин може да повлияе дискинезиите. Желателно е да се спре прилагането на сележелин.

Двуфазната дискинезия може да бъде повлияна с повишаване честотата на приемите на леводопа или превключване от леводопа форми с контролирано освобождаване към стандартни форми. 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, така че да се избегнат колебанията в плазмената концентрация. За съжаление 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 сележелин. При неуспех се добавя допаминов агонист. Включването на амантадин може да повлияе дискинезиите.

Сутрешната дистония се повлиява от прилагане на леводопа с контролирано освобождаване вечер преди лягане, или включване на допаминов агонист.

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

Амантадин има добър ефект при лечение на дискинезиите. Това се дължи на факта, че амантадин намалява глутаматната трансмисия във вътрешната част на globus pallidus, тъй като е NMDA-рецепторен антагонист. Amantadine sulfat има предимство пред amantadine hydrochloride, защото може да се прилага в по-високи дози и има доказани невропротективни свойства. Прилагането му започва в доза 200 мг дневно, която може да се повиши до 400 мг.

При поява на странични ефекти спирането на лечението с амантадин трябва да става постепенно.

Лечението на Паркинсоновата болест се назначава от невролог.

Лечението на двигателните усложнения се провежда в следния ред:

1. Намаляване на единичните дози на стандартната леводопа и увеличаване на честотата на приемите.

2. Замяна на стандартните форми на леводопа с такива с контролирано освобождаване, освен при наличие на дискинезии.

3. Комбинирано лечение с добавяне към леводопа терапията на:

■ допаминов агонист

■ COMT инхибитор

■ дисперсна форма на леводопа при наличие на сутрешна акинезия, феномени на замръзване, акинетични кризи или нарушения в гълтането.

■ Амантадин при наличие на дискинезии или акинетични кризи (интравенозни инфузии).

■ Selegiline с оглед невропротекция, повлияване на двигателните флукуации и за удължаване на on-периода.

4. Прилагането на антихолинергични медикаменти не се препоръчва.

ЛЕЧЕНИЕ НА ДИЗАВТОНОМИИТЕ

При наличие на 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. Веднаж седмично могат да се използват и лаксативи.

Уринарните нарушения вследствие на хиперфункция на детрузора на пикочния мехур се повлияват добре от tolterodin 2 до 4 мг дневно. Ако се дължат на повишен тонус на външния сфинктер се повлияват от прилагане на ми-

орелаксанти (baclofen до 60 мг или tetrazepam до 100 мг дневно). Необходима е консултация с уролог за изясняване на характера на уринарните нарушения. Има значение и намаляването на приема на течности след вечеря.

Сексуалните нарушения ако се дължат на депресия се повлияват от антидепресанти. Не бива да се използват инхибитори на обратния захват на серотонина, трициклични антидепресанти и МАО-А инхибитори, които водят до импотентност. При наличие на тревожност добър ефект се постига с анксиолитици. В някои случаи повишаването на дозите на антипаркинсоновата терапия може да подобри сексуалните нарушения.

Ортостатичната хипотония може да се подобри от приемане на по-солени храни, 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.

Нарушенията в терморегулацията се повлияват от повишаване на дозите на леводopa или добавяне на допаминoви 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 леводopa или добавяне на допаминoви 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 на паданията зависи от конкретната причина за тях при пациента. Необходимо е да отстранят всички медикаменти, които биха могли да предизвикат хипотония или да засилят 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. Редът за изключване на антипаркинсоновите медикаменти до изчезване на халюцинациите е както следва: антихолинергични, amantadin, selegeline, допаминoви агонисти и накрая се намалява дозата на леводopa. При всички случаи пациента трябва да остане на стандартна леводopa, 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 мг преди лягане и дозата да се увеличи постепенно до 25 – 75 мг, в зависимост от ефекта. Медикаментът не блокира допаминoвите 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. Необходимо е да се направи консултация с невропсихолог.

Депресията в някои случаи се повлиява от повишаване на дозите на антипаркинсоновата терапия. При всички случаи е необходимо и лечение с антидепресанти. При ажитирани пациенти се предпочитат трицикличните антидепресанти (amitriptyline до 75 мг дневно), който обаче дава множество странични ефекти. При възрастни и соматично увредени пациенти

особено подходящ е moclobemide до 600 мг дневно, който обаче не бива да се комбинира със selegeline. Селективните инхибитори на обратния захват на серотонина (citalopram или fluoxetine 20-40 мг дневно и escitalopram до 20 мг дневно) имат добър ефект и повишават тонуса на пациентите. Трябва да се прилагат внимателно при пациенти лекуващи се със selegeline, въпреки че няма противопоказания за това. Добър ефект се получава и от прилагане на reboxetine 8 мг дневно.

Тревожността и паническите атаки се повлияват от кратко действащи анксиолитици (alprazolam 0,5 – 1,0 мг дневно), трициклически антидепресанти и антидепресанти от групата на селективните инхибитори на обратния захват на серотонина.

Ажитираността се повлиява чрез регулиране на антипаркинсоновата терапия в същия ред, както при поява на халюцинации и лечение с анксиолитици (alprazolam 0,5 – 1,0 мг 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 selegeline, amantadine, допаминовите агонисти и накрая на леводопа. Ако нарушенията на съня са свързани с депресия се препоръчва трициклически антидепресант (amitriptyline 25-75 мг), а ако са свързани с тревожност се включва alprazolam 0,5 – 1,0 мг или clonazepam до 2 мг преди лягане. В останалите случаи се препоръчват кратко действащи хипнотици (zolpidem 5-10 мг) преди лягане.

Дневната сънливост може да се повлияе, ако се дължи на лечението с леводопа, като пациентът премине от препарати с контролирано освобождаване към стандартни форми на леводопа. 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 мг) преди лягане.

РЕМ поведенческото нарушение се повлиява от clonazepam 0,25 до 1 г преди лягане. Трябва да се преустанови лечението с трициклически антидепресанти и МАО-инхибитори.

Синдромът на неспокойните крака се повлиява от повишаване на дозата леводопа и особено от превключване към лечение с препарати на леводопа с контролирано освобождаване, както и от включване в терапията на допаминови агонисти. Може да се добави и clonazepam 0,25 до 1 г. преди лягане.

На пациента се препоръчва режим на умерено физическо натоварване.

Неврологът трябва да прилага съответното симптоматично лечение за повлияване на невропсихичните усложнения, нарушенията на съня, дизавтономните и паданията с оглед повишаването на качеството на живот на пациентите.

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

Неврологът трябва да преглежда болния всеки 3 месеца и при всяко влошаване за корекция на терапията и да наблюдава за поява на невропсихични усложнения, влошаване на двигателните флутуации и дискинезии, състоянието на автономните функции и падания.

Общопрактикуващият лекар следи соматичното състояние на пациента

Медикаменти за лечение на късната Паркинсонова болест

Генерично наименование	Търговско наименование	Опаковки	Средна доза	Максимална доза
Levodopa/benserazide Стандартна форма Форма с контролирано действие Дисперсна форма	Madopar Madopar Madopar HBS Madopar Dispersible	Табл. 250 мг Канс. 125 мг Табл. 125 мг	750 мг 750 мг 500 мг	1500 мг 1500 мг 750 мг
Levodopa/carbidopa Стандартна форма Форма с контролирано действие	Sinemet Sinemet CR	Табл. 250 мг Табл. 250 мг	750 мг 750 мг	1500 мг 1500 мг
Pramipexol	Mirapexin	Табл. 0,25 и 1 мг	1,5 мг	4,5 мг
Entacapone	Comptan	Табл. 200 мг	600 мг	800 мг
Selegeline	Jumex	Табл. 5 мг	10 мг	10 мг
Amantadine Amantadine hydrochloride Amantadine sulfate	Viregyt PK Merz	Канс. 100 мг Инф. 200мг/500мл Табл. 100 мг	200 мг 400 мг 300 мг	300 мг 600 мг 400 мг

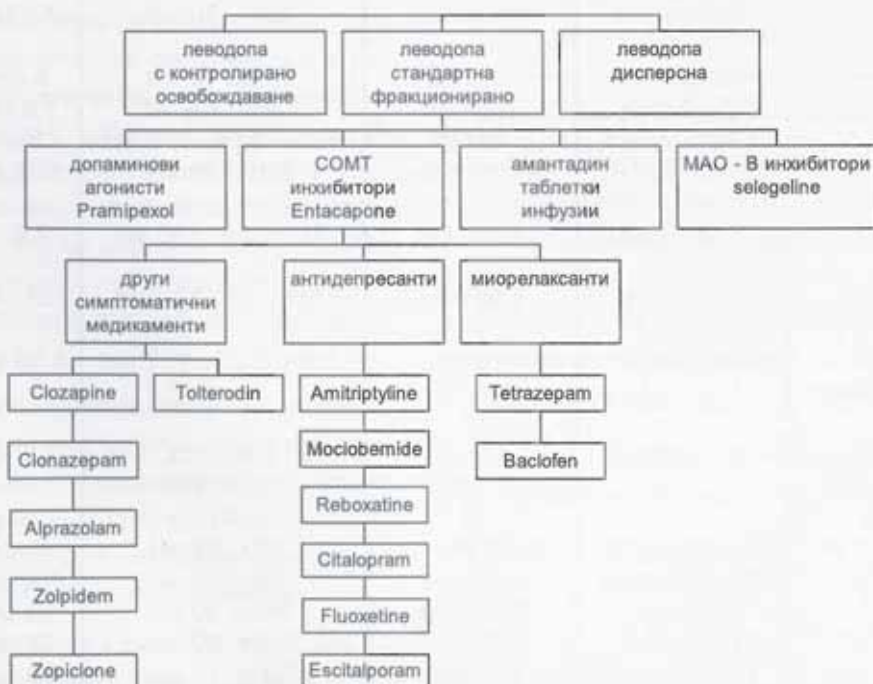
Медикаменти за симптоматично лечение на късната Паркинсонова болест

Симптом	Генерично наименование	Търговско наименование	Опаковки	Средна доза	Максимална доза
Уринарни нарушения 1. Хиперфункция на детрузора на пикочния мехур 2. Повишен тонус на външния сфинктер	Tolterodin Baclofen Tetrazepam	Detrusitol Baclofen Myolastan	Табл. 1; 2 мг Табл. 10 мг Табл. 50 мг	2 мг 30 мг 50 мг	4 мг 60 мг 100 мг
Инсомния	Zolpidem Zopiclone Clonazepam Amitriptyline	Stilnox Zopiclon Rivotril Amitriptyline	Табл. 10 мг Табл. 7,5 мг Табл. 0,25; 1; 2 мг Табл. 25 мг	5 мг 7,5 мг 1 мг 12,5 мг	10 мг 7,5 мг 2 мг 25 мг
Нощни кошмари	Clozapine	Leronex	Табл. 25, 100 мг	12,5 мг	25 мг
Халюцинации	Clozapine	Leronex	Табл. 25, 100 мг	25 мг	75 мг
Синдром на неспокойните крака	Clonazepam	Rivotril	Табл. 0,25, 1, 2 мг	0,25 мг	1 мг
Тревожност	Alprazolam	Xanax Frontin	Табл. 0,25, 0,5, 1 мг Табл. 0,25, 0,5, 1 мг	0,5 мг 0,5 мг	1 мг 0,5 мг
Депресия	Amitriptyline Moclobemide Citalopram Fluoxetine Escitalopram Reboxatine	Amitriptyline Aurorix Seropram Biflox Cipralext Edronax	Табл. 25 мг Табл. 150 мг Табл. 20 мг Табл. 20 мг Табл. 10 мг Табл. 4 мг	25 мг 300 мг 20 мг 20 мг 10 мг 4 мг	75 мг 600 мг 40 мг 40 мг 20 мг 8 мг

УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ КЪСНАТА ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ



АЛГОРИТЪМ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА КЪСНАТА ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

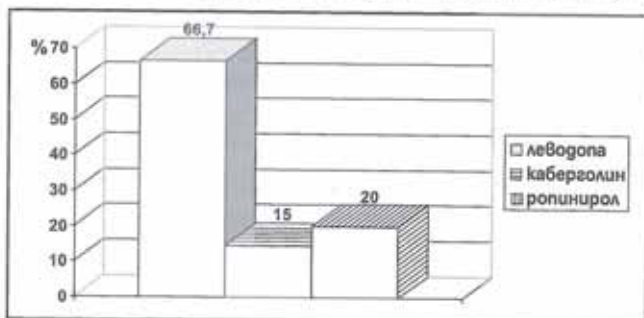


ДОПАМИНОВИТЕ АГОНИСТИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА КЪСНАТА ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

Проф. Д-р Иван Миланов, гмн

Допаминовите агонисти са медикаменти с различни физични и химични свойства. Те имат общо свойство да стимулират директно допаминовите рецептори, защото тяхната молекулярна конфигурация наподобява тази на допамина.

Първоначално, от 70-те години те са били използвани като добавъчна терапия към леводопата при късната Паркинсонова болест (1). През последните години те се използват и като монотерапия при ранната Паркинсонова болест (4), защото беше установено, че отлагат възникването на двигателни усложнения (Фиг. 1).



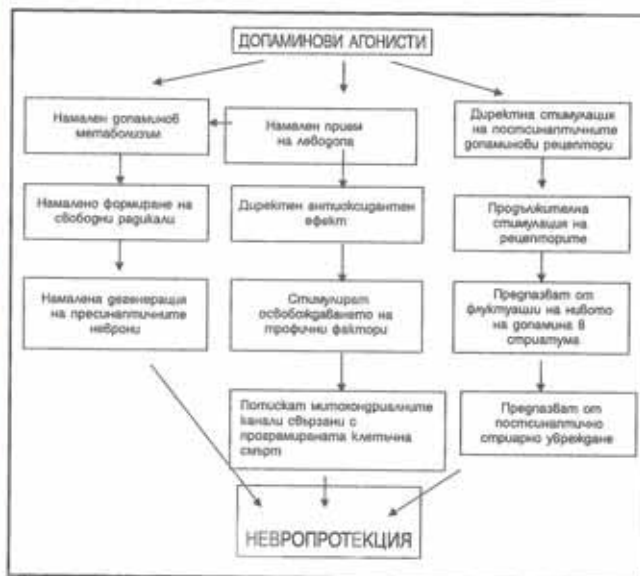
Фиг. 1. Възникване на двигателни флукутации след петгодишна терапия на паркинсоновата болест.

Допаминовите агонисти имат множество предимства (7). Те стимулират директно допаминовите рецептори и не изискват метаболитно преобразуване в активен продукт, за да осъществят фармакодинамичните си ефекти, поради което ефектът им не зависи от дегенериращите допаминергични неврони. Ефектът им не зависи от абсорбцията и транспорта към мозъка, защото за разлика от леводопата те не се конкурират с аминокиселините от храната. Имат по-дълъг полуживот, поради което предизвикват по-дълготрайна, а не пулсионна стимулация на допаминовите рецептори (Фиг.2). Стимулират селективно субпопулации на допаминовите рецептори (D2 и D3) и имат по-малко странични ефекти. Не претърпяват оксидативен метаболизъм, не образуват свободни радикали и не предизвикват оксидативен стрес (3). Поради

Допаминов агонист	Плазмен полуживот / часове
Бромокриптин	4 – 6
Лизуриг	2
Перголид	7 – 16
Каберголин	24
Ропинирол	6 – 8
Прамипексол	8 – 12
Алфа – ДХЕК	15
Леводопа	1 – 1,5

Фиг. 2. Фармакокинетичен профил на допаминовите агонисти.

тези качества допаминовите агонисти имат невропротективен ефект (Фиг. 3).



Фиг. 3. Невропротективно действие на допаминовите агонисти.

Механизмът на действие на допаминовите агонисти е свързан с директна стимулация на постсинаптичните допаминови рецептори. Те се разделят на две основни групи. Групата на D1 допаминовите рецептори включва D1 и D5 рецепторите и е свързана с продуцирането на стимулиращ G-протеин в директния стриопалидарен път. Групата на D2 допаминовите рецептори включва D2, D3 и D4 рецепторите, които са свързани с продуциране на инхибиращ G-протеин в индиректния стриопалидарен път. Допаминовите рецептори са локализирани в различни анатомични области (Фиг. 4).

Рецептор	Основна локализация	Функция
D1	Неостриатум, п. accumbens, ретикуларна част на substantia nigra, globus pallidus, tuberculum olfactorium, ектопедуларното и субталамичните ядра, горзален таламус	Директен стриопалидарен път Постсинаптично
D2	Nucleus caudatus, putamen, п. accumbens, tuberculum olfactorium, фронтална кора	Индиректен стриопалидарен път Постсинаптично Пресинаптично – авторецептори с обратна регулираща връзка на допаминовия синтез
D3	Лимбична система, п. accumbens	Депресия
D4	Фронтална кора	?
D5	Хипокамп, мамиларни ядра	?

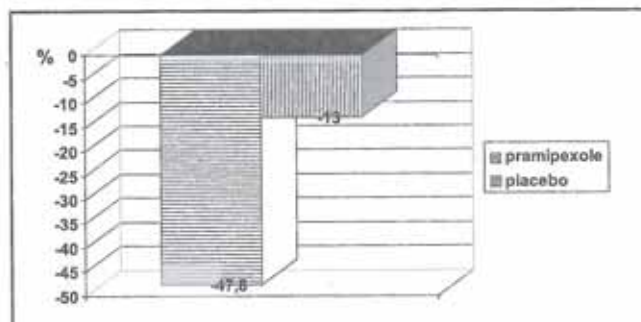
Фиг. 4. Локализация на допаминовите рецептори.

Поради селективното рецепторно въздействие на допаминовите агонисти, е възможен изборът на най-подходящ медикамент в зависимост от преследвания клиничен ефект (Фиг. 5). Стимулацията на D1 рецепторите повлиява акинезията, докато стимулацията на D2 рецепторите повлиява дискинезиите. Стимулация на D2 рецепторите не предизвиква дискинезии свързани със стимулацията на D1 рецепторите. Ефективността на допаминовите агонисти, които не стимулират D1 рецепторите е по-малка. Стимулацията на D3 рецепторите повлиява депресията. Стимулацията на D3, D4 и D5 рецепторите може да предизвика психози и халюцинации.

Медикамент	D1	D2	D3	D4	D5
Бромокриптин	-	++	++	+	+
Лизурид	+	++	?	?	?
Перголид	+	++	++++	?	+
Каберголин	-	+++	?	?	-
Ропинирол	-	++	++++	+	-
Прамипексол	-	++	++++	++	?

Фиг. 5. Активност върху допаминовите рецептори.

Допаминовите агонисти се разделят на две големи групи: ерголинови (бромокриптин, перголид, лизурид и каберголин) и неерголинови (прамипексол и ропинирол). Някои от тях (прамипексол) имат изразен ефект върху Паркинсовия тремор (6), който трудно се повлиява от друго лечение (Фиг. 6). Симптоматичният ефект на допаминовите агонисти върху паркинсоновите симптоми е по-силно изразен (2) при неерголиновите допаминови агонисти, отколкото при ерголиновите (Фиг. 7,8).



Фиг. 6. Повлияване на паркинсовия тремор с прамипексол Rogarell, O. и съпр. 2002 г.

Основно при лечението на късната паркинсонова болест се използва комбинирана терапия (5). Обикновено към леводопа терапията се добавя допаминов агонист, който повлиява двигателните усложнения. Това намалява и необходимата доза леводопа. Прамипексол намалява с 25% необходимата доза леводопа при болни с напреднала паркинсонова болест. Удължават се периодите на двигателна активност



Фиг. 7. Сравнителни клинични проучвания на ефективност на допаминовите агонисти при болни с напреднала паркинсонова болест.

Guttman M, Pramipexole-Bromocriptine study group 1997 г.

и намаляват двигателните флукуации. Повлияват се феномена на включване и изключване, феномена на замръзване, дискинезиите по време на пиковата плазмена концентрация, двуфазната дискинезия и дистонията в периода на изчерпването на ефекта на единичната доза.

Страничните ефекти на допаминовите агонисти са различни при двете групи медикаменти. Ерголиновите препарати могат да предизвикват гадене, повръщане, ортостатична хипотония, психични нарушения, засилване на дискинезиите, умора и седирание, констипация и гръдни болки, еритропелалгия, реиноподобни синдроми, белодробни инфилтрати, плевропул-



Фиг. 8. Сравнителни клинични проучвания на ефективност на допаминовите агонисти при болни с напреднала паркинсонова болест.

Guttman M, Pramipexole-Bromocriptine study group 1997 г.

монална и ретроперитонеална фиброза.

Неерголинови препарати: не предизвикват такива странични ефекти, дори и при продължително лечение с високи дози. В някои случаи може да се наблюдава повишена сънливост, но тя се среща често и при пациенти с Паркинсонова болест, които не се лекуват с допаминови агонисти.

В България са регистрирани две групи допаминови агонисти. Бромокриптин е медикамент от групата на ерголиновите препарати и има всички странични ефекти на тази група. Средната дневна терапевтична доза е от 16 до 22,5 мг. Дозата се достига бавно, чрез постепенно увеличаване с по 1,25 до 2,5 мг през 4 дни. Максималната дневна доза е 30 мг.

Прамипексол е допаминов агонист от групата на неерголинови препарати. Има много по-малко странични ефекти. Средната дневна терапевтична доза е от 1,5 до 4,5 мг. Дозата се достига постепенно, чрез увеличаване през 5 дни с по 0,125 мг. Максималната дневна доза е 6 мг.

В заключение допаминовите агонисти са медикамент на първи избор в комбинираното лечение на двигателните усложнения. Прилагането на неерголиновите допаминови агонисти има множество предимства пред ерголиновите. Допаминовите агонисти имат и неввропротективен ефект. Според експертите допаминовите агонисти ще играят много важна роля в лечението на паркинсоновата болест през 21 век.

Литература

1. Caine, D.B. Treatment of Parkinson's disease. N. Engl. J. Med., 1993, 329, 1021-1027.
2. Guttman, M., International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. Neurology, 1997, 49, 1060-1065.
3. Olanow, C.W. A rationale for dopamine agonists as primary therapy for Parkinson's disease. Can. J. Neurol. Sci., 1992, 19, 108-112.
4. Olanow, C.W. A rationale for using dopamine agonists as primary symptomatic therapy in Parkinson's disease. In: Olanow, C.W., Obeso, J.A., eds. Dopamine agonists in early Parkinson's disease. Kent, UK: Wells Medical, 1997, 37-52.
5. Olanow, C.W., Koller, W.C. An algorithm (Decision tree) for the management of Parkinson's disease: Treatment guidelines. Neurology, 1998, 50, suppl. 3.
6. Pogarell, O., Gasser, T., Van Hilten, J.J., Spieker, S., Pollentier, S., Meier, D., Oertel, W.H. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2002, 72, 713-720.
7. Uitti, R.J., Ahlskog, J.E. Comparative review of dopamine receptor agonists in Parkinson's disease. Drugs, 1996, 5, 369-388.

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА НА КЪСНАТА ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

Ст. Байкушев, Д. Христова

При болните с паркинсонизъм в началото диференциалната диагноза (dd) между Паркинсоновата болест (ПБ) и други заболявания, започващи и протичащи с паркинсонови прояви е трудна и най-често невъзможна. Това, което трябва да ни накара да мислим, че болният не е с ПБ, в началото е слабият ефект или липсата на такъв от лечението с леводопа. ДД е особено трудна със заболяванията условно наричани "Паркинсон-плюс", поради липса на специфични белези в първите години на тези заболявания и липсата на периферни маркери.

При късната ПБ, dd със заболявания от групата на Паркинсон-плюс и други дегенеративни заболявания на ЦНС, протичащи с паркинсонови прояви е трудна, но става възможна на базата на клиничните прояви. Точната диагноза е особено важна с оглед лечението, поведението и прогнозата.

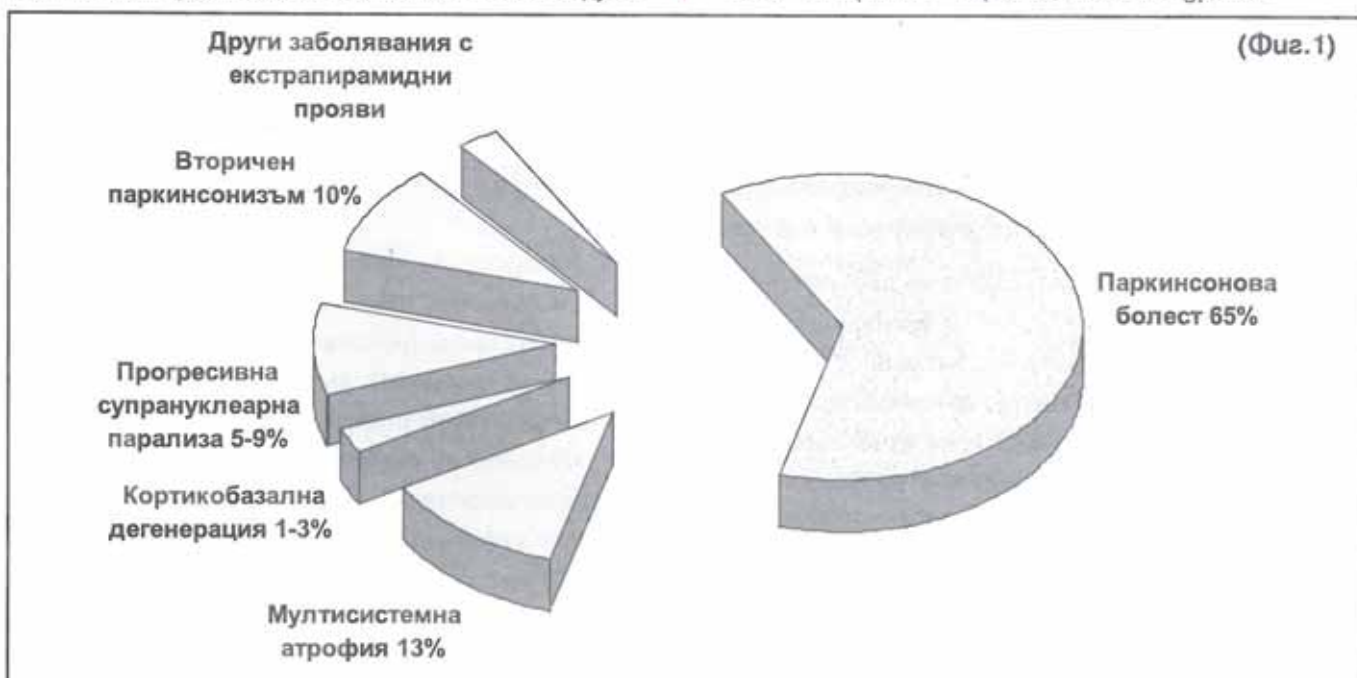
Не на последно място dd е важна и с оглед спестяване на финансови разходи, на болния или осигурителните каси, за скъпо струва-

щи лекарства за ПБ, които са неподходящи или неефективни при другите заболявания.

В групата заболявания, налагащи dd с късната ПБ, влизат мултисистемната атрофия (МСА), прогресивната супрануклеарна парализа (ПСП), кортикобазиларната дегенерация (КБД), случаи на "вторичен" паркинсонизъм, болестта на Алцхаймер (АБ), на Халерфорген-Шпатц, хепато-лентикуларна дегенерация и др.

В едно патоанатомично проучване на мозъци от 208 донори-паркинсонци в продължение на 8 г. от PD Society Brain Bank в Англия е направена оценка от група опитни специалисти. Установено е, че случаите на ПБ са 65% и на МСА са 13% (Colomino et al, 1995).

Има обективни условия за грешка в клиничната диагноза с около 35%, при което значителен процент се пада на МСА, а също и на други дегенеративни заболявания на ЦНС, протичащи с паркинсонови прояви, както и 10% на т.н. "вторични" паркинсонови синдроми.



От тази група заболявания МСА, ПСП и КБД налагат особено внимание, защото са недостатъчно диагностицирани и независимо от общите черти с ПБ, имат важни клинични различия, позволяващи диференциране (Rehman, 2000).

Приликата в клиничната картина, която е голяма в ранни стадии на отделния болен, и липсата на периферни биохимични маркери, годни да потвърдят диагнозата, затрудняват силно диагнозата *in vivo* в началото.

Ранната ПБ се характеризира с ригидност, тремор, липса на нормални синкинези, които са асиметрични, позни нарушения, евентуално брадикинезия и брадипсихия, които могат да бъдат използвани за диагнозата. Създадени са клинични диагностични критерии, както и критерии, изключващи диагнозата (Георгиев и сътр., 1996). При късната ПБ се проявяват още ОН- и ОФ- феномени, дискинези, "физинг" феномен, падания, дистонии на краката в ранната сутрин, непредсказуеми дистонии и дискинези. Тези явления са медикаментозно индуцирани и настъпват обикновено след 5 години развитие и лечение на болестта и почти никога не липсват след 8-10-та година на заболяването.

Терминът **множествена системна атрофия (МСА)** бе създаден, за да обедини синдромите стрионигрална дегенерация, Shy-Drager синдрома и спорадичната оливо-понто-церебрална дегенерация.

Тези синдроми са представени с различни комбинации от паркинсонизъм, церебеларни пирамидни и вегетативни прояви. Може да има също миоклонус на пръстите, провокиран от сетивни стимули. Трепкания от типа *square-waves* при движения на очите се откриват в 2/3 от случаите с МСА (Quin, Wenning, 1996). Заболяването възниква обикновено спорадично в средна възраст. Честотата на МСА се изчислява на около 20 на 100 000 (Albanese et al, 1996), което е значителна честота.

Има създадени критерии за диагнозата МСА с два подтипа и със степени възможна и вероятна (сигурна е само *post mortem*). Клиничната картина може да бъде неразличима от тази на ПБ до смъртта, при случаи протичащи само с паркинсонизъм. В първите три години

може да има повлияване от леводопа.

Наблюдението на следните признаци при един паркинсоник ясно насочва към МСА: бърз напредък на болестта, симетрично начало, липса на тремор в началото, липса на ефект от леводопа, вегетативни симптоми (Albanese et al, 1976).

Вегетативните симптоми при МСА най-често са: импотенция, незадържане на урина, синкопи, ретенция на урина, фекална инконтиненция (Quin, Wenning, 1996). Тазоворезервоарните смущения могат да се обективизират с ЕМГ на външния уретрален сфинктер, която показва дегенерация и реанервация, вследствие засягане на преднороговите клетки в S2 и S3 сегменти на гръбначен мозък (ядро на Онуф).

Макар че главните клинични прояви на ПБ са двигателните, поведенческите, психичните и вегетативните са не по-малко важни.

Вегетативните прояви при ПБ включват: кардиоваскуларни (ортостатична хипотензия, аритмии, оттоци); гастроинтестинални (запек, сialореа, разстройства на апетита, загуба на тегло); дисфункции на мехура; импотенция; смущения в терморегулацията. Ортостатичната хипотензия рядко се наблюдава в ранните стадии на ПБ. Тя не е обусловена от лечението и се дължи на хиперсензитивност на съдовите (-адренорецептори. Артериалната хипертензия се проявява главно през нощта. Другите вегетативни смущения обикновено също са късни.

Разликата в спектъра на вегетативните прояви при ПБ и МСА, както и комбинацията с церебеларни и пирамидни прояви и евентуално миоклонус при МСА, позволява диференциране между двете заболявания на определен етап от развитие на заболяването на отделен болен.

Клиничните черти, характерни за ПСП (Steele-Richardson-Olszewski, 1964), са: супрануклеарна офталмоплегия, увреждаща главно вертикалното насочване на погледа, псевдобулбарна парализа, дизартрия, симетрична дистония (ригидност) на врата и трупа (аксиална) и други непостоянни церебрални и пирамидни симптоми.

Заболеваемостта (нови случаи/милион население/година) е 3-4 и е близка до тази на заболявания като Myasthenia gr, Huntington, Tourette syndrome (Golbe, 1996).

Началото обикновено е в или след шестата декада на живот. Развитието на ПСП е по-бързо от това на ПБ и има продължителност около 5-9 години. Забавянето на диагнозата от началото на заболяването е около 3 години и се дължи на протичане с паркинсонизъм, без характерни черти (Nath et al, 2001). Заболяването представлява около 5-10% от случаите с паркинсонизъм.

При фамилни случаи, в определен период в една и съща фамилия, понякога се диагностицират болни както с ПСП, така и с паркинсонен синдром и деменция, а понякога и случаи с КБД (Brown et al, 1993; Yebens et al, 1995; Tuite et al, 2000). Унаследяването е автозомно доминантно.

Ретроспективният анализ на **патоанатомично** доказани случаи на ПСП доказва, че клиничната картина не е стереотипна и приживе се поставят диагнози ПБ и АБ Davis et al, 1993; Rojo et al, 1999).

При едни и същи **патологоанатомични** (post mortem) находки и генетични маркери клиничната картина е често различна, което говори за **различни фенотипни прояви на едно и също генетично обусловено заболяване**. Диагностицирането се затруднява от горното, както и от ниска пенетрантност, или смърт, преди да се развият характерните черти на ПСП.

И така, до между ПБ и ПСП се налага при болни със симетричен паркинсонизъм, с ригидност, падания със слабо или никакво повлияване от леводопа. Болните с ПСП развиват постепенно вертикална погледна и аксиална (на врата и торакса) дистония (ригидност), в съчетание понякога с церебрални и пирамидни знаци, гизартрия и деменция. Основно значение за поставянето на правилна диагноза е внимателното наблюдение и проследяване в годините.

Създадени са клинични критерии и скала на NINDS-SPSP (National Institute of Neurological Disorders – Society for PSP) за подобрене специфичността и сензитивността на клиничната диагностика на ПСП, очертавайки възможна, вероятна и сигурна диагноза. Набелязани са също критерии, поддържащи и изключващи ПСП (Litvan et al, 1996). Изследвани са възможностите за ползване на модифицираната скала за оценка на ПБ – UPDRSm (Cubo et al, 2000).

За да се прибегне до ползването на диагностични критерии скали, трябва да се е породило го съмнение. Това поставя на първо място неотклонното наблюдение във времето и клиничното мислене при случаи на паркинсонизъм, нереагиращи достатъчно на леводопа-терапия.

КБД, за първи път отбелязана от Rebiaz, Rolondy, Richardson (1968), е рядко заболяване, характеризиращо се с апраксия, кортикално-сензорен дефицит и асиметрични екстра пирамидни знаци, като акинезия, ригидност, дистония на крайниците, познана дистония е нарушения в движенията на очите. Описани са фамилни случаи (Gallien et al, 1998).

ПСП и КБД често се бъркат, защото се проявяват с бърза прогресия, паркинсонов синдром, слабо реагиращ на леводопа, очни двигателни аномалии, пирамидни знаци и когнитивни увреди.

ПСП пациенти показват симетричен паркинсонизъм, вертикално погледна парализа, гизартрия и увреди от фронтален тип – апатия, дезинхибиция, докато КБД – асиметричен паркинсонизъм, дистония или миоклонус и когнитивни нарушения от коров тип (идеомоторна апраксия, афазия, "чужди крайници") (Litvan et al, 1997). Понякога са налице погледни парези повече в хоризонтална плоскост.

За да бъде определена точността на клиничната диагноза при ПБ и при ПСП, КБД, MSA, болест на Pick, AD, болест на Lewy-телцата, е направено сравнение на анатомо-патологично диагностициране в случаи с експертна оценка на клиниката от специалисти (Litvan et al, 1997), което показва възможност за недооценка на много от вторите заболявания.

Най-важните показатели за **оразличаване** на КБД от късната ПБ (тъй като и при двете има асиметричен акинетично-ригиден синдром и разстройство на походката и равновесието и дистония на крайниците) остават **идеомоторната апраксия, миоклонусът и неповлияването от леводопа при КБД**. (Табл.1)

ДД между ПБ с дистония (особено чест при ювенилната ПБ) и **хередитарната прогресивна дистония** обикновено не е трудна. Осве че е хередитарна, тя започва често още пре

детството, последвана от паркинсонизъм, който има флукуиращи симптоми, засилващи се вечер, а сутрин, след нощен сън - много по-слаби. Тази дистония се повлиява драматично от леводопа (Furukawa et al, 1996).

ПБ с истинска геменция (15-25% от заболялите от ПБ) и АБ с паркинсонизъм могат да създават сериозни и затруднения. Ригидно-акинетични екстрапирамидни прояви се намират от 33 до 90% от болните с болест на Алцхаймер (Jellinger, 1996).

При АБ главният симптом е постепенно развитие на паметови смущения, докато ПБ започва с двигателни прояви и едва по-късно може да се развие геменция. Образните изследвания при АБ показват грубо разширение на вентрикули и сулци.

Все пак комбинация от двете заболявания е възможна. Доказателство за това е Гуат-синдромът и намирането в мозъка при около 10% АБ телца на Леви. Промениите на походката при АБ - малки крачки, забавяне, настъпват по-късно, а другите двигателни феномени са не така проявени. Няма отчетлив ефект на леводопа.

Т.н. "вторичен" паркинсонизъм включва такъв при лекарства и интоксикации (СО, цианиди, невролептици, МРРТ), метаболитни разстройства, вирусни инфекции, тумори и травми (вкл. енцефалопатия pugilistia на мозъка и хидроцефалус, вкл. и с нормално налягане, болестта на Fahr и представлява 10% от всички болни с паркинсонизъм (Jellinger, 1969). Мултилокуларните съдови инфаркти протичат понякога с вторичен паркинсонизъм, но съдовата етиология на паркинсонизма е оспорвана, а комбинацията от съдови увреди и паркинсонизъм не надхвърля 1-3% от паркинсониците, като при значителна част от тях патоморфичните находки (тела Леви) говорят за комбинацията с истинска ПБ.

ДД на вторичния паркинсонизъм се гради върху анамнезата (обективизирана) и някои специфични показатели вкл. и образно изследване. При невролептичния паркинсонизъм спиране на лечението с невролептици и даването на Parkisan или Akineton (вкл. и инжекционно), обикновено купира бързо паркинсонизма.

Няма да разглеждаме с болест с тел-

ца на Леви, доколкото това е патоморфично обединение.

На базата на патоморфична находка на телцата на Леви се издирват различните фенотипни прояви - ПБ без геменция, ПБ с геменция, геменция без ПБ, Shy-Drager синдром, неповлияващ се от леводопа паркинсонизъм и т.н. (Mark et al, 1996). Този подход, макар и да има значение за уточняване на нозологичната принадлежност, от гледна точка на клинициста е непродуктивен и не може да ни служи в практиката и при поставяне на диагнозата приживе. Затова не разглеждаме с такава нозологична единица.

Болестта на Hallervorden-Spatz е рядко спорадично или хередитарно заболяване (с аутозомно рецесивен начин на унаследяване). В клиничната картина доминират хореоатетоза, тремор, ригидност, пирамидни знаци, епилепсии и геменция.

Диференцирането на болестта на Hallervorden-Spatz от ПБ става клинично по началото, което е в твърде ранна възраст, липсата на връзка на дистонииите и хореоатетозата с лечение с леводопа. Намирането на аксонална дегенерация със сфероиди в биопсия от периферен нерв, конюнктива, кожа и ректум осигурява диагноза приживе.

Изобразителните методи (T2-MRI) представят палидума подчертано тъмен (хипотензивен) със светла сърцевина, което се дължи на натрупаното желязо.

Хепато-лентикуларната дегенерация обикновено не представлява голям с проблем по клинични данни. Намаленият церулоплазмин и ниското ниво на мед в серума, както и повишеното излъчване на церулоплазмин в урината са периферни маркери, достатъчни да осигурят диагнозата.

Това е наследствено аутозомно рецесивно заболяване, което започва в млада възраст. Чернодробна цироза и спленомегалия са ранни признаци. Въпреки известни прилики, неврологичният синдром се различава от паркинсонизма. Треморът е на ръцете и главата, бабен като пляскане на перки или крила, позиционен. Дизартрия до анартия и дисфагията представляват всъщност булбарен екстрапирамиден синдром. Церебеларна атаксия и интенционен

тремор се добавят в хода на заболяването. Често даже в ранните стадии има интелектуална недостатъчност, с повишени емоционални реакции и нелеп хумор.

Депресията бива наблюдавана в около половината (47%) от болните с ПБ. При късната ПБ обикновено диагнозата е сложена. ДД е необходима по-скоро (с оглед на лечението) между истинска депресия и манифестации на ПБ като забавеност, застиналост, брадипсихия, липса на енергия, лоша концентрация и разстройства на съня, които биха могли да се изтъкуват като израз на депресия.

Трябва да се спрем на стойността на някои **допълнителни изследвания** в гд.

При късната ПБ, както и при останалите дегенеративни заболявания, протичащи с паркинсонизъм, има **когнитивни смущения, деменция и психози**, затова от релативен интерес за гд могат да бъдат невропсихологични изследвания. Те могат да уточнят типа на тези смущения.

Докато при ПБ **когнитивните и психични смущения** са от моноаминергичен тип и се проявяват с психози и депресия, при ПСП те са предимно от подкоров тип и вследствие на увреда във функционирането на кръга фронтален лоб – подкорови ганглии, протичащи с дезинхибиция и апатия (Aarsland et al, 2001). При КБД те са смесени, от коров и подкоров тип, а при АБ и болест на Pick – от предимно коров тип деменция.

Истинската деменция при ПБ се оценява между 15 и 25%, докато умерените когнитивни смущения се намират почти у всеки болен. Някои автори смятат, че деменцията при ПБ е подкорова, но случаи с корови атрофии и коров тип деменция също са чести. ДД в тези случаи е трудна и се гради главно на ефекта на леводопа.

Независимо от възможността да се очертаят с помощта на невропсихологични **тестове** типът и степента на когнитивните нарушения и деменция, вариациите на находката и припокриването при различните обсъждани заболявания и различното им проявяване във времето не дават на този тип изследвания централно място в гд.

Трудоемкостта на невропсихологичните

изследвания и необходимостта от специализирани кадри прави невъзможно използването му като рутинно при всеки болен.

От **изобразителните методи** на простата R_0 графия и СТ може да се разчита само за установяване на обемен процес, болестта на Fahr, атрофия на кората на мозъка и мултиинфарктно състояние.

Магнитният резонанс (MRI) е използван за установяване на хипогензия и хипергензия при T2 MRI сигнали при ПБ, ПСП и МСА (Kraft et al, 1999). Промените в путамен са специфични за МСА (Kraft et al, 1999). Абнормални находки в T2-MRI от горните церебеларни крачета са намалени при ПСП (Oka et al, 2001).

С триизмерен MRI е установено, че стрипатум, мозъчен ствол и церебелум при ПБ и контроли са с нормален обем, докато МСА и ПСП показват редукция, без да могат да бъдат оразличени двете заболявания (Schulz et al, 1999).

При ПСП измерването с MRI показва намален диаметър на мезенцефалона и отклонения в червеното ядро. При МСА в голям процент диаметърът на понса е намален, което позволява диференциране на двете заболявания (Asato et al, 2000).

MRI е ползван за оценка на сигнали от N-ацетиласпартаза, холин-съдържащи съединения и креатин-фосфорни съединения в различни области на мозъка, което позволява диференциране на ПБ от МСА и ПСП (Federico et al, 1999).

Позитронната емисионна томография се използва за разкриване на разликите между ПБ и паркинсон-плюс заболяванията. Използваните радиоизотопи ^{11}C леводопа ^{11}C 6-флуородопа, ^{18}F флуородопа позволяват да се изследва допаминергичната система, а други да се измери ацетилхолинова и ацетилхолинестеразна активност в различни структури на мозъка. Финансовата стойност на тези изследвания не оправдава рутинното им използване.

SPECT (еднофотонна емисионна компютърна томография) с маркер ^{123}I beta-CIT е използвана за визуализация на пресинаптични допаминергични лезии, но изглежда не може да диференцира ПБ от МСА, ПСП и СБД.

Методи на клиничната неврофизиология могат да бъдат използвани в сд между ПБ и заболявания от групата Паркинсон-плюс. Вече беше споменато ЕМГ изследване на външния уретрален сфинктер при МСА.

Невроофтальмологичните изследвания са използвани за оразличаване на ПБ от МСА, ПСП и КБД. "Непълната" диплопия, поради смутена конвергенция и нестабилност на фиксирането, е честа. Вертикалната офталмопареза може да бъде както надолу, така и нагоре или и в двете посоки при ПСП, а при болни с КБД може да се открие хоризонтална. Гладкото проследяване на движещ се обект при някои болни се заменя от "зъбчато колело". Хипометрични и бавни сакади се наблюдават при проследяването. Квадратно-въннови потрепвания с малка амплитуда могат да се проследят с инфрачервено отразяване.

Електроокулографията може да установи промените в очната моторика по-точно от-

читайки скорост, амплитуда и латентност на сакадните квадратно-въннови потрепвания при проследяване на обект при ПСП, МСА и КБД (Rivaud-Pechoux et al, 2002). Square waves се намират в 2/3 от случаите на МСА, но и при 15% от тези с ПБ (Quin, Wenning, 1996). Това показва, че при определени болни може и трябва да се ползва консултация с невроофтальмолог, но заедно с това, че тези изследвания не бива да се абсолютизират.

Екстрахиране на геномна ДНК от периферна кръв или фиксирани във формалин тъкани позволява търсене на определени алелни двойки гени или доказване на мутации. Това в последните години донесе нова информация и очертава ПСП и КБД като имащи обща причина в генетичните маркери на tau-протеиновия ген, т.е. като таупатии (Houlden et al, 2001).

Разчленяването на групата Паркинсон-плюс на базата на патоморфични различия ве-

Сравнителна ДД таблица на проявите на късна ПБ и напредналите Паркинсон-плюс заболявания

Клинични прояви	ПБ	Асиметричен паркинсонов синдром с двигателни флукуации и незадоволителни вегетативни и психопатологични	МСА	Симетричен паркинсонов синдром без тремор и началото	ПСП	Симетричен паркинсонов синдром	КБД	Асиметричен паркинсонов синдром
	Бавна еволюция 10-15г. Добър отговор на L-Dopa		Бърза еволюция 3-4г. Липсва отговор на L-Dopa		Еволюция 5-9г. Задоволителен отговор на L-Dopa		Бърза еволюция 3-4г. Незадоволителен отговор на L-Dopa	
			+перибеларни прояви + пирамидни прояви + ранни вегетативни прояви + миоклонус на пръстите		+супрануклеарна офталмоплегия +псевдобулбарна парализа +дистонии на врата и трупа +непостоянни церебеларни и пирамидни прояви		+идеаторна апраксия +кортико-сензорен дефицит +нарушени движения на очни ябълки +миоклонус	
Невропсихологични изследвания	Когнитивни нарушения моноаминергичен тип с брадифрения, депресии и психози		Тежки когнитивни нарушения коров и подкоров тип		Когнитивни нарушения от подкоров тип от хрига фронтален лоб- подкорови ядра с деминхиция и апатия		Когнитивни нарушения от смесен коров и подкоров тип	
Невроофтальмологични изследвания	Square-waves при 15% от болните		Трепкания тип Square-waves при движения на очите при 2/3 от болните		Вертикална офталмопареза, Square-waves		Хоризонтална офталмопареза, Square-waves	
Неврофизиологични изследвания			ЕМГ на външен уретрален сфинктер- денервация и реинервация					
Невроизобразителни методи (СТ, MRI, PET)	Промени в допаминергичната система (PET)		Корова атрофия (СТ), Намален обем на стриатум, мозъчен ствол, церебелум и специфични промени в путамен (MRI) Промени в допаминергична, ацетилхолинова и ацетилхолинестеразна активност (PET)		Намален обем на стриатум мезенцефалон и специфични промени в п. ruber и brachia cerebelli superior (MRI) Промени в допаминергична и ацетилхолинова активност (PET)		Корова атрофия Намален обем на стриатум, мозъчен ствол (MRI) Промени в допаминергична, ацетилхолинова и ацетилхолинестеразна активност (PET)	
Генетични и имунобиохимични изследвания					Дефект в tau-протеиновия ген (таупатии)		Дефект в tau-протеиновия ген (таупатии)	

роятно ще отстъпи място на обединяването им в по-големи групи (Mark, 2001). Съществуват все пак мнения, че тау-генотипът няма значение за протичането на ПСП (Litvan, Hutton, 2001).

Модерните имунохимически техники и нови генетични данни несъмнено в бъдеще ще имат значение за гд на ПБ от някои от разглежданите заболявания приживе, но засега са още научно дирене.

При гд на пациентите с паркинсонизъм в късните стадии трябва да се разчита на не-отклонното точно и периодично наблюдение във времето.

Слабото или никакво повлияване от лево-допа, както и някои особености на клиничната картина, са основното съображение за корекцията на диагнозата ПБ, тъй като за повечето от обсъжданите заболявания няма периферни маркери.

Изобразителните методи с лиганди не са пригодни за масово скениране. Същото се отнася и за генетичните методи, още повече че засега стойността на определени находки не е сигурна. Някои неврофизиологични методи могат да се ползват при определени съмнения.

За разлика от ранната ПБ, при късната може да се разчита много повече на клиничната картина, тъй като както за ПБ, така и за другите заболявания тя е вече много по-проявена и различна.

Забележка: Приложена е литература от 30 източника до 2001 г. Включително.

БИБЛИОГРАФИЯ

- Георгиев Д, Миланов И, Чипилски А: Актуални проблеми на някои екстрапирамидни заболявания. ИК "Ив. Вазов" София 1996.
- Aarsland D, Litvan I, Larsen JP: Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001 Winter; 13(1):42-9.
- Albanese A, Colosimo C, Lees A et al: The clinical diagnosis of MSA presenting as pure parkinsonism. *Adv Neurol*, 1996; 69:393-398.
- Brown J, Lantos P, Stratton M, Roques P, Rossor M: Familial progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1993; 56:473-476.
- Colosimo C, Albanese A, Hughes AJ et al: Some specific clinical features differentiate multiple system atrophy (striatonigral variety) from Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1995; 52:294-298.
- Cubo E, Stebbins GT, Golbe LI, Nieves A, Leurgans S, Goetz CG, Kompoliti K: Application of the Unified Parkinson's disease Rating Scale in progressive supranuclear palsy: factor analysis of the motor scale. *Mov-Disord* 2000 Mar; 15(2):276-9.
- Davis PH, Bergeron C, MacLachlan DR: Atypical presentation of progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1985; 17:337-343.
- Furukawa Y, Mizuno Y, Narabayashi H: Early onset parkinsonism with dystonia. *Adv Neurology* 1996; 69:327-337.
- Gallien P, Verin M, Rancurel G, de Marco O, Edan G: First familial cases of corticobasal degeneration. *Neurology* 1998; 50(April)S 65:004, A428.
- Golbe LI: The epidemiology of progressive supranuclear palsy. *Advances in Neurology*, 1996; v.69:25-31.
- Houlden H, Baker M, Morris HR et al: Corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy share a common tau haplotype. *Neurology* 2001 Jan 26; 56(12):1702-6.
- Jellinger KA: The neuropathologic diagnosis of secondary Parkinsonian syndromes. *Advances in Neurology* 1996; v.69:293-303.
- Kraft E, Schwarz J, Trenkwalder C, Vogl T, Pfluger T, Oertel WH: The combination of hypointense and hyperintense signal changes on T2 weighted magnetic resonance imaging sequences: a specific marker of multiple system atrophy? *Arch Neurol* 1999 Feb; 56(2):225-8.
- Litvan I, Agid J, Calne D et al: Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). Report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology* 1996 Jul; 47:1-9.
- Litvan I, Agid J, Goetz C et al: Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration. A clinicopathological study. *Neurology* 1997; 48:119-25.
- Litvan I, Baker M, Hutton M: Tau genotype: no effect on onset, symptom severity, or survival in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2001 Jul 10; 57(1):138-40.
- Mark MH: Lumping and splitting the Parkinson Plus syndromes: dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and cortical-basal ganglionic degeneration. *Neur Clin* 2001 Aug; 19(3):607-27.
- Mark MH, Dickson DW et al: The clinicopathologic spectrum of Lewy body disease. *Adv Neurol* 1996; 69:315-318.
- Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, Morris HR, Wood NW, Lees A, Burn DJ: The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK. *Brain* 2001 Jul; 124(Pt 7):1438-49.
- Oka M, Katayama S, Imon Y, Ohshita T, Mimori Y, Nakamura S: Abnormal signals of proton density-weighted MRI of the superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy. *Acta Neurol Scand* 2001 Jul; 104(1):1-5.
- Quin N, Wenning G: Multiple system atrophy. *Adv Neurol* 1996; 69:411-420.
- Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP: Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol* 1968; 18:20-33.
- Rehman HU: Progressive supranuclear palsy. *Postgrad Med J* 2000 Jun; 76(896):333-6.
- Rivaud-Pechoux S, Vidalihet M, Gallouedec G, Litvan I, Gaymard B, Peirrot-Deselligny C: Longitudinal ocular motor study in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2000 54:1029-32.
- Rojas A, Pernaute RS, Fontan A et al: Clinical genetics of familial progressive supranuclear palsy. *Brain* 1999 Jul; 122(Pt 7):1233-45.
- Schulz JB, Skalej M, Wedekind D et al: Magnetic resonance imaging based volumetry differentiates idiopathic Parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 1999; 45(1):65-74.
- Steele JC, Richardson JC, Olszewski J: Progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 1964; 10:333-359.
- Tuite PJ, Knopman DS, Matthias-Hagen V et al: Familial "CBD" in twins: one with CBD; the other with PSP pathology. Personal communication.
- Valdeolmillos F, Tolosa E, Valls-Sole J: Differential diagnosis and clinical diagnostic criteria of progressive supranuclear palsy. *Advances in Neurology* 1996; v.69:405-12.
- Yebens JG de, Sarasa JL, Daniel SE, Lees AJ: Familial progressive supranuclear palsy. Description of a pedigree and review of the literature. *Brain* 1995; 118:1095-1103.

СИМПТОМАТИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА КЪСНАТА ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

Д-р Т. Петрова, д.м. СБАЛНП "Св. Наум" – Катедра по неврология при МУ, София

Освен двигателните нарушения, късната Паркинсонова болест /ПБ/ се съпътства от много други проблеми, като дисавтономни, невропсихични нарушения, разстройства на съня. За повече от пациентите, дисавтономните са леки и са засенчени от доминиращите моторни дисфункции. Обаче, част от паркинсоновите пациенти имат тежки и инвалидизиращи автономни нарушения.

АВТОНОМНИ НАРУШЕНИЯ

Автономните разстройства при късната ПБ включват: констипация, дисфагия, уринарни нарушения, сексуални нарушения, ортостатична хипотония, нарушения в терморегулацията, болка, дисестезии и себорея /6/.

Констипация

Влошеният чревен мотилитет е често срещано явление на автономна дисфункция при ПБ. Етиологията е мултифакторна и включва: липса на груба храна, неадекватен прием на течности, липса на физическа активност, остаряване, употреба на някои антипаркинсонови средства. В механизмите на възникване на констипацията участват увредените контракции на мускулите на колона, дистоничния характер на контракциите на пелвичната мускулатура, наличието на телца на Lewy в дегенериращите неврони на plexus mesenteries.

Лечението на констипацията включва на първо място модификация на диетата с намаляване на въглехидратите, употреба на зеленчуци с високо съдържание на целулоза, увеличаване на количеството на течностите – поне 8 чаши вода дневно, повишаване на физическата активност.

От фармакологичните средства за лечение на констипацията могат да се използват: Lactosa – 20-30 g разтворена в чаша топла вода /суприн на гладно/ или лаксативи съдържащи магнезий – 1 път седмично; Metoclopramid – 3 пъти по 10 mg преди хранене. При неуспех се препоръчва клизма 1 път седмично, или подкожно инжектиране на Aramorphin /5/.

Дисфагия

Дисфагията при пациентите с ПБ е обикновено, но не винаги, свързана с тежестта на заболяването и може да се срещне при около 40% от болните. Дължи се на прякото участие на орофарингеални мускули, езофагеален дисмотилитет и недобро контролиране на езика. Пациентите с тежки затруднения в гълтането трябва да употребяват мека храна и трябва да бъдат посъветвани да се хранят по време на "on"-периода. Тъй като дисфагията е обикновено по-лека по време на "on"-периода необходимо е да бъдат направени усилия за утължаване на "on"-периода с допълнителна допаминергична медикация. В краен случай може да се стигне до гастростомия /5/.

Уринарни нарушения

Уринарните нарушения включват честите появи за уриниране, задръжка на урина и затруднено уриниране.

Пациентите с напреднала ПБ се оплакват от често нощно уриниране – никтурия и последваща полакиурия. Тези нарушения се дължат на хиперфункция на детрузора. Налице е също съпътстваща забавена и непълна релаксация на пикочния мехур с инконтиненция. При честите позиви за уриниране се препоръчва ограничаване на течностите вечер и включване на Tolterodin /Detrusitol/ 1-2 пъти дневно по 2 mg. Затруднено уриниране и задръжка на урина са по-рядко сре-

щани нарушения при ПБ. Дължат се на хипоактивност на детрузора и хиперактивност на сфинктера. При хипоактивност на детрузора се използва (-адренергичен блокатор. Prazosine – 3 пъти по 1 mg, а при хиперактивност на сфинктера – Baclofen 3 пъти по 10 mg или Tetraseram /Myolastan/ – 50 mg вечер.

При неповлияване на уринарните смущения е необходимо да се проведат консултация с уролог, детрузометрия, сфинктерна ЕМГ, изследване на остатъчна урина и др. /10/.

Сексуални нарушения

Свързват се предимно с импотентност при по-млади пациенти с ПБ. При наличие на такива оплаквания трябва да се направи ревизия на прилаганите медикаменти, тъй като някои лекарства като (-блокери, антихипертензивни средства /клонидин, метил-допа, гванатидин, тиазидни диуретици/, кардиотоници, дигоксин, H2-блокери /Симетидин/ могат да доведат до импотентност. Трябва да се лекуват урологичните нарушения и депресията. Уместно е да се избягват трицикличните антидепресанти, които могат да бъдат честата причина на сексуалните нарушения.

Може да се припори лечение с Iochimbin 3 пъти дневно по 5 mg или Viagra. Увеличаването на дозата на Levodopa при някои пациенти може да подобри сексуалните им възможности.

Оростатична хипотония

Оростатичната хипотония се причинява от дефекти в централната и периферната нервна система. Свързва се с увреда на адренергични структури в мозъчния ствол, увреда на централните звена на барорецепторния рефлекс, наличие на норадренаргичен дефицит, наличие на мелани на Lewy в автономните ядра на хипоталамуса, мозъчния ствол, симпатиковите ганглии, мезентериума и др. При ПБ с автономни смущения е увредена вазоконстрикцията поради намалена симпатикова функция, която представлява главната причина за оростатичната хипотония. Интерваскуларният обем също е намален. Това се обуславя от голямата загуба на ренален Na и често наличието на лека анемия, придружена с намаление на еритроци-

тите. Екстензивната загуба на Na настъпва като резултат от намалено освобождаване на ренин, намалена реабсорбация на ренален Na и увеличаване освобождаването му с урината.

За лечението на оростатичната хипотония се прилагат редица нефармакологични средства, от които по-важните са: постепенен ставане от леглото, изпиване на голяма чаша вода сутрин, увеличаване количеството на солта и течностите през деня, носене на високо еластични чорапи, спане с повдигната на 30-40° глава, увеличаване на дневната активност.

Фармакологичните средства за лечение на оростатичната хипотония включват Fludrocortisone /Cortineff/ 3 пъти дневно по 0.1 mg, Midodrine /Gutron/ 2 пъти по 5 mg, Domperidone /Motilium/ 3 пъти по 10 mg, Indomethacin 3 пъти по 25 mg /1, 7/.

Нарушения в терморегулацията

Анатомичната и неврохимичната база за регулацията на температурата и потенето са комплексни и лошо изучени. Предполага се, че преоптични и хипоталамични структури са отговорни за терморегулаторната функция.

Потенето се медира от еферентни симпатикови влакна, които са увредени при ПБ. Счита се, че абнормностите в потенето са дължат от мелани на Lewy и загуба на клетки на хипоталамуса. При пациенти с ПБ могат да се наблюдават ненормално усещане за топлина и студ, хипотермия и неадекватни потни реакции. Ненормалното усещане за топлина и студ са повлияват от лечението с Levodopa и ДА-агонисти. Когато пациентите имат повишено изпотяване в "он" -периода могат да се повлияват добре от прилагането на (-адренергични блокери. Намаляването на дискинезиите също може да повлияе на изпотяването. Тежката хиперпирексия след спиране на Levodopa може да наподобява злокачествен невролептичен синдром и трябва да се лекува с бързо възстановяване на допаминергичната терапия /10/.

Болка и гизестезии

Болката при болните с ПБ е неспецифична и може да се срещне при около 50%. Механизмите причиняващи болка не са напълно ясни.

не са еднакви при всички пациенти. Тъй като много от тези симптоми често се съпътстват с дистония възможно място на паркинсон-асоциираната болка са фибрите на аферентния нерв в дистоничните мускули. Честото възникване на болковите синдроми по време на "off" периода предполага, че роля за тяхната поява могат да имат ДА-съдържащи клетки в диенцефалона, чиито нервни окончания завършват в рецепторите на задния рог и медулатералните стълбци на гръбначния мозък. Сетивните симптоми имат често невритен и радикулерен характер и включват парестезии, парене, ступенина, изтръпване, дълбока болка особено в краката и по-рядко в ръцете, лицето и врата. Болката е често, но не винаги по-тежка на страната на по-изразените паркинсонови симптоми. Паркинсон-асоциираната болка често се повлиява от подходящо оптимизиране на допаминергичната терапия. Артралгии болки, бурсити в рамото или дистонична болка в стъпалото са честата проява на утежняване на ПБ и също отговарят добре на лечение с допаминергични средства [6, 10].

Себорея и блефарит

Повишеното отделяне на масти от себорейните жлези се среща често при ПБ. Обхваща главата, лицето и врата. Блефаритът също е проблем на паркинсоновите пациенти.

За повлияване на себореята е желателно използване на шампоани, съдържащи катран и селен. Локално приложение на хидрокортизон е с много добър ефект, но изисква ежедневното му приложение, което крие опасност от странични ефекти. При блефарит се използват натурални сълзи, топли компреси, 3-4 пъти дневно, а в по-тежките случаи стероидни кремове.

НЕВРОПСИХИЧНИ ПРОБЛЕМИ

Невропсихичните разстройства се срещат при около 1/3 от болните с ПБ и могат да бъдат повече инвалидизиращи за пациентите и техните семейства, отколкото моторните флуктуации. Някои от невропсихичните проблеми като когнитивни нарушения, обърканост,

тревожност, халюцинации са част от антипаркинсоновите медикаменти. Други, като безпокойство, депресия, възникващи в "off" периода, могат да се подобрят от антипаркинсоновото лечение. Рационалният подход при лечението на невропсихичните нарушения, понякога изисква да се добави /редуцира невропсихичната медикация или да се добави редуцирана антипаркинсонова терапия или комбинация от двете [2].

Когнитивни нарушения

Когнитивните нарушения при ПБ могат да присъстват като частично увреждане на когнитивната функция при около 19% или деменция – с честота 16-32%. Частичните когнитивни нарушения могат да включват нарушение или забавеност на информационния процес /брадифрения/, загуба на памет, намаление на обхвата на вниманието. Тези прояви нарастват със смъртта на допаминергичните неврони в Substantia nigra, норадренергичните неврони в locus ceruleus и холинергичните неврони в базалните ядра на Майнерт.

Деменцията представлява пълно когнитивно нарушение и се задълбочава с възрастта и прогресията на заболяването. Обикновено при пациенти по-млади от 50 години, както и в първите 1-5 години на ПБ, деменцията не е характерна. В тези случаи може да се касае за дифузна Lewy body болест /DLBD/, FTD /фронтотемпорална деменция/ или AD /болест на Алцхаймер/. Има данни, които показват, че демиелинизацията при ПБ и тази при DLBD, FTD и AD могат да имат обща етиология и да бъдат свързани [3, 9].

Поведението при когнитивни нарушения с или без деменция включва определянето на следващите стъпки в последователен ред:

1. Диагноза и лечение на други проблеми, включващи дехидратация, електролитен дисбаланс, инфекции, метаболитни нарушения.

2. Преглед на лекарствата и елиминиране на ненужните. По възможност трябва да бъдат спрени седативните средства и анксиолитиците.

3. Постепенно намаляване или спиране на антипаркинсоновите лекарства в реда – антихолинергични, Amantadin, Selegiline и ДА-агонисти.

4. Ако въпреки това пациентът има нарушени когнитивни функции трябва да се намали дозата на Levodopa. Трябва да се балансира между подобрението от намаляването на дозата на Levodopa и проблемите възникващи с влошаването на паркинсонизма /10/.

Халюцинации и делири

Халюцинациите при ПБ могат да се появяват спонтанно или да бъдат предизвикани от антипаркинсоновите лекарства.

Срещат се при около 20% от болните и се увеличават с възрастта и степента на когнитивното нарушение. Първоначално халюцинациите започват като доброкачествени и незаплахващи и са повече обезпокояващи за семейството, отколкото за пациента. Могат да бъдат предвестник на делир и да се съчетават с дезориентация, загуба на памет, импулсивност, тревожност, нарушение в съня.

Халюцинациите могат да възникнат на всеки стадий на болестта, но са по-чести при късната ПБ и при комбинираното ѝ лечение. Те са типично зрителни и рядко слухови. Първоначално са необезпокоителни, като пациента може да вижда приятел, член от семейството, куче, котка. По-късно халюцинациите могат да станат тревожни.

Лечението на пациенти с халюцинации и делир включва успокояващи средства, запазване на течния баланс, спиране на анксиолитици, трициклически антидепресанти, мускулни релаксанти и спазмолитици. Необходимо е елиминиране на лекарствата с висок халюциногенен риск и малък антипаркинсонов ефект като антихолинергични средства, Amantadin, Selegelin, DA-агонисти. Уместно е да се редуцира вечерната доза Levodopa. Добавката на бързодействащи бензодиазепини може да бъде полезна. При неуспех може да се включи Clozapine /Leropen/ – 12.5 – 25 mg вечер. Максималната дневна доза на Clozapine е 75 mg. Clozapine може да намали тремора при някои болни. Той не е ефективен при лечение на деменции. При 1-2% от болните може да предизвика агранулоцитоза, поради което се налага периодичен контрол на кръвната картина /11/.

Поведенчески разстройства

Разстройствата в поведението при ПБ могат да бъдат различни форми като: ажитация, тревожност, страх, панически кризи и депресия. Те могат да се появяват синхронно с моторните флукутации само по време на "off"-периода. При тези случаи поведението трябва да бъде насочено към редуциране на моторните флукутации. При болни с ПБ и голяма депресия лечението трябва да включва психотерапия, антидепресанти и при по-тежките случаи, резистентни на медикаменти – електроконвулсивна терапия.

При ажитация /безпокойство, напрегнатост, възбуда/ се прилагат следните анксиолитици: Diazepam 2-4 пъти/дневно по 2-10 mg, Alprazolam /Xanax/ – 3 пъти дневно по 0.25-0.5 mg, Bromazepam /Lexotan/ – 3 пъти дневно по 1.5-3 mg, Medazepam /Rudotel/ – 2 пъти дневно по 0.5-2 mg. Ажитацията може да бъде и медикаментозно предизвикана. Тогава се изисква корекция на антипаркинсоновата терапия в реда посочен при когнитивните нарушения.

Потиснатост и панически кризи се срещат приблизително при 40% от пациентите с ПБ, самостоятелно или в комбинация с депресия. Потиснатостта може да е реакция при ПБ или да бъде част от болестния процес, свързан със загуба на допаминергични, норадренергични и серотонинергични неврони в мозъчния ствол, придружени с генерация на субкортикални-кортикални кръгове. Паническите атаки се характеризират с комбинация от психически, автономни и соматични симптоми, включващи страх от умилане, невъзможност за дишане, изпотяване, задушаване, виене на свят и др. Когато симптомите настъпват главно по време на "off"-периода, трябва да се контролират със стратегии, целящи да увеличат "on"-периода и да намалят тежестта на ПБ. Когато потиснатостта и паническите кризи са налице непрекъснато е необходимо лечение с анксиолитици и антидепресанти.

Депресията се среща при около 40% от пациентите с ПБ. Дължи се на дефицит и нарушено равновесие между трите моноамини – серотонин, норадреналин и допамин. Характеризира се с чувство на вина, безпомощност, угризения на съвестта и тъга. Депресията може да бъде преходна, свързана с двигателните флукутации. В такива случаи се налагат мерки за

овладяване на флукуациите и оптимизиране на антипаркинсоновото лечение. Когато депресията е постоянна, тя не зависи от възрастта, продължителността и тежестта на заболяването, както и от адекватността на антипаркинсоновата терапия. Тези пациенти се нуждаят от психотерапия и лечение с антидепресанти [12].

За лечението на депресията при ПБ се използват следните групи антидепресанти:

1. SSRI – инхибитори на обратното захващане на серотонин:

■ Fluoxetine /Biflox/ – средна доза 20 mg сутрин

■ Citalopram /Seropram/ – средна доза 20 mg сутрин

■ Escitalopram /Cipralext/ – средна доза 10 mg сутрин

SSRI са ефективни антидепресанти с по-слабо седативно действие, без холинолитична активност, с по-малка кардиотоксичност и по-малка обща токсичност. Не се препоръчва комбинираното им приложение с MAO-инхибитори, тъй като могат да провокират серотонинов синдром или тежки хипертонични кризи [4].

1. NRI – инхибитори на обратното захващане на норадреналин:

■ Reboxetin /Edronax/ – средна доза 2 x 2.0 mg.

Има благоприятен профил на поносимост и безопасност, малко странични ефекти.

1. RIMA – селективно обратно инхибиране на MAO A-typ:

■ Moclobemid /Aurorix/ – средна доза 2 x 150 mg

Увеличава концентрацията и възстановява равновесието на серотонин, норадреналин и допамин. Няма седативни свойства. Ефективен е в старческа възраст и при ажитация.

1. TCA – трициклически антидепресанти:

■ Amitriptylin – средна доза 50-75 mg

Има по-изразени седативни и анксиолитични свойства, поради което се прилага вечер за подобряване на съня. Централните и холинолитични ефекти могат да ограничат неговата употреба.

РАЗСТРОЙСТВА НА СЪНЯ

Разстройствата на съня включват безсъние, разстройство в REM-фазата на съня, кошмари и дневна сънливост. Повече от 75% от пациентите с умерен и напреднал паркинсонизъм се оплакват от различни разстройства на съня и промяна в неговия цикъл.

Преди да се започне лечение на безсънието трябва да се определи вида на разстройството и неговата причина. Да се посъветват пациентите да съблюдават режим на редовно лягане и ставане.

При първично, идиопатично безсъние се прилагат:

■ Zolpidem /Stilnox/ – 5-10 mg вечер;

■ Clonazepam /Rivotril/ – 0.5-1 mg

■ Diazepam – 1-5 mg

■ Amitriptylin – 12.5-25 mg

■ Chloralhydrate – 250-750 mg

При безсъние свързано с влошаване на паркинсоновите симптоми може да бъде полезно включването вечер на Madopar HBS или DA-агонисти, поради тяхното по-дълго време на полуживот. Понякога дискинезиите могат да пречат на нормалния сън. В такива случаи нощните допаминергични дози трябва да се намалят. Ако пациентите получават Selegiline, последната доза трябва да се дава не по-късно от обяд, за да се избегне безсънието, свързано с неговите метаболити. Amantadine също може да предизвика безсъние, поради неговия стимулиращ ефект. Пациенти с безсъние трябва да се разпитат за възможна депресия и ако такава се установи, трябва да се започне лечение с психотерапия, увеличаване на физическата активност през деня и антидепресанти със седативно действие.

REM поведенческото нарушение на съня включва необичайно поведение /безсмислени действия, учудване, агресия/ в REM фазата на съня. Среща се при по-възрастни пациенти. Повлиява се от ниски дози Clonazepam /0.25-1 mg/ вечер. Трициклическите антидепресанти и MAO-инхибитори могат да влошат или демаскират REM поведенческото нарушение и трябва да се спрат.

Кошмарите могат да бъдат идиопатични, медикаментозно обусловени или могат да се развиват като следствие от деменция. Идео-патичните видения трябва да се разграничат от REM поведенческите нарушения. Първите обикновено се разказват от пациента, а вторите се съобщават от близките. Допаминаргичните средства често индуцират кошмари. Пациенти с ПБ, които са на лечение с Levodopa, често съобщават за сънища и след няколко години лечение с по-високи дози виденията стават проблем.

Намаляването на допаминаргичните средства преди лягане може да премахне кошмарите при много пациенти. Елиминирането или намалението на TCA също може да е полезно. При неуспех се използва Clozapine /Леропех/ в доза 12.5-25 mg вечер, като седмичното проследяване на кръвната картина е задължително, поради макар и минимален риск /1-2%/ от агранулоцитоза.

Повишената дневна сънливост е общ проблем при ПБ. Най-честата причина за дневната сънливост е използването на анксиолитици или лекарства със седативно действие и те трябва да се намалят или спрат през деня.

Индуцираната от Levodopa сънливост е характерен, но не често срещан феномен. Известно е, че стимулирането на допаминовите рецептори предизвиква сънливост. Пациенти с умерен или напреднал стадий на паркинсонизъм описват непреодолима нужда от сън, когато дозата на Levodopa започва да действа. Това настъпва по-често при Levodopa с контролирано освобождаване /Madopar HBS/ и в такъв случай е уместно да се замени с директно действаща.

Увеличената сънливост през деня гължаща се на нощно безсъние, изисква лечение на последното. Други първични разстройства на съня, като сънна апнея или нарколепсия трябва да се диагностицират с полисомнография или изследвания на сънната латентност.

За лечението на идиопатичната дневна сънливост може да се използва Selegiline 5 mg сутрин и обед, или Methylphenidate hydrochloride /Ritalin/ 1-2 пъти по 5-10 mg. Кофеин, даван като кафе, чай, Кока-Кола или таблетки по 100-200 mg може също да бъде полезен /10/.

Синдром на неспокойните крака /RLS – Restless legs syndrome/

Среща се често при пациенти с ПБ и се изразява в променена чувствителност на краката, като парестезия, тъпа продължителна болка и една непреодолима нужда от движения. Настъпва често вечер и през нощта. RLS може да бъде идиопатичен, симптом на ПБ или да е медикаментозно обусловен. Повлиява се от Clonazepam /Rivotril/ – 0.25-0.5 mg и често изисква увеличаване на дозата на Levodopa и добавка на допаминови агонисти вечер /8/.

Приблизително 50% от пациентите с RLS имат асоциирани периодични движения на крайниците по време на сън /PLMS – period limb movements of sleep/. Движенията наподобяват фрагменти от трайна флексия или рефлекс на Бабински. Траят 0.5 до 6 sek. и настъпват всеки 20-40 sek. Тези движения могат значително да разтърсят съня, да предизвикат безсъние и увеличена сънливост през деня. Повлияват се от допаминаргични лекарства и ниски дози Clonazepam. Трицикличните антидепресанти могат да влошат RLS и PLMS и трябва да се избягват.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хаджиев, Д., Иванова, Л. Ортостатична хипотония на мозъчното кръвообращение. Медицина и физкултура, 1994, 60.
2. Aarsland, D., Larsen, J.P., Lim, N.G. et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1999, 67, 492-496.
3. Boller, F., Mizutani T., Roesmann, U., Gambett, P. Parkinson disease, dementia and Alzheimer disease; clinicopathological correlations. Ann. Neurol. 1980, 7, 329-335.
4. Dell'Aglio, G., Ceravolo, R., Nuti, A., Dellini, G. SSRI Do Not Worsen Parkinson's Disease: Evidence from an Open-Label, Prospective Study. Clin. Neuropharmacology, 2001, 24 /4/, 221-227.
5. Edwards, L.E., Quigley, M.M., Hofman, R. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. 18-month follow up study. Mov. Disor., 1993, 8, 83-86.
6. Goetz, C.G., Lulge, W., Tanner, C.M. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. Neurology, 1986, 36, 73-75.
7. Low, P.A., Gilden, J.L., Freeman, R., Sheng, K.N., McElligott, M.A. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic, orthostatic hypotension. A randomized double multicenter study. Midodrine Study Group. JAMA, 1997, 277, 1046-1051.
8. Montplaisir, J., Nicolas, A., Denesle, R. and Gomez-Mancilla, B. Restless legs syndrome improved by pramipexole. Neurology, 52, 5, 38-43.
9. Morris, J.C., Drazner, M., Fulling, K., Grant, E.A., Goldring, J. Clinical and pathological aspects of parkinsonism in Alzheimer's disease. Arch. Neurol., 1989, 46, 651-657.
10. Olanow, C.W., Koller, W.C. An algorithm /Decision Tree/ for the management of Parkinson's Disease: Treatment guidelines. Neurology, 1998, 50 /Suppl. 3/, S30-S50.
11. The Parkinson Study Group. Low dose Clozapine for the treatment of drug – induced psychosis in Parkinson's disease. N. Engl. J. Med., 1999, 340, 757-763.
12. Poewe, W., Luginger, E. Depression in Parkinson's disease: impediments to recognition and treatment options. Neurology, 1999, 52 /Suppl./, S2-S6.

ЛЕЧЕНИЕ С AMANTADINE НА КЪСНАТА ПАРКИСОНОВА БОЛЕСТ

П. Шотеков, Клиника по неврология, Университетска болница "Александровска",
Медицински университет-София

Паркинсоновата болест (ПБ) е първото невродегенеративно заболяване за което съществува ефективна симптоматично лечение. Въвеждането преди повече от 35 години лечение с Levodopa (Birkmayer и Hornykiewicz-1961) се прилага широко и се използва, като "златен стандарт" за терапевтична ефективност. Поради прогресирането на нигралната дегенерация постепенно ефекта на Levodopa се изчерпва и настъпва развитието на двигателни флуктуации, неволеви движения и когнитивен дефицит. Ето защо съвременните изследвания на ПБ са насочени към установяване на патогенетичния механизъм на невродегенеративния процес и неговото ранно терапевтично повлияване.

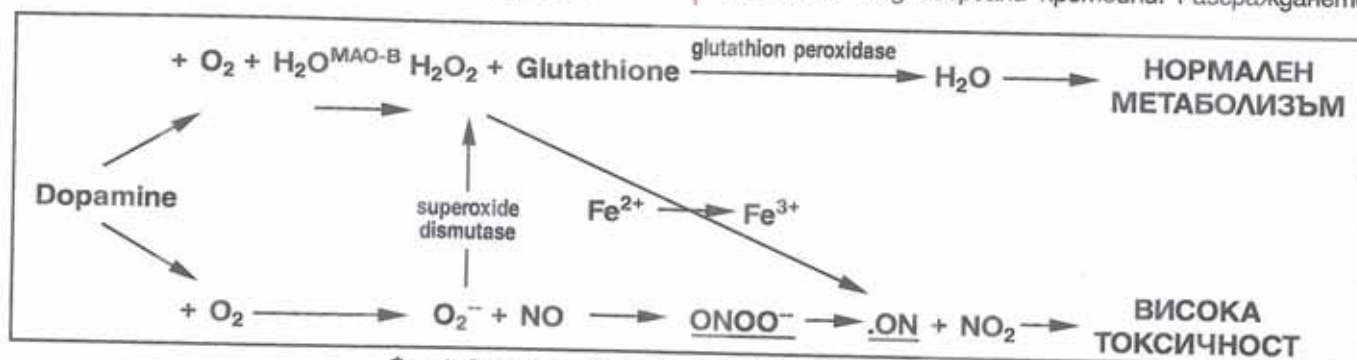
При здрави хора, с нарастване на възрастта, съществува постепенно намаляване на невроните в pars compacta на substantia nigra и Dopamin в базалните ганглии с около 5% на десет години. ПБ се появява, когато нигралните клетки намаляват с около 50%, а стриарния Dopamin с около 70-80% спрямо здрави лица на същата възраст или с около 2/3 в сравнение с млади индивиди. Симптоматика започва около 5 години след началото на процеса на невродегенерация. Когато болестта прогресира се наблюдава бърза експоненциална прогресия на клетъчна нигрална смърт с около 45% за 10 години или 5,8% за година. С PET е доказано, че при ПБ стриарния допамин намалява с около 12% годишно.

Тези данни показват, че **невропротективна терапия**, която може да забави невродегенеративния процес и намаляването на стриарния Dopamin, може да има решаващо значение за лекуване на ПБ.

До сега са разкрити следните патогенетични звена на невродегенерацията на стрио-нигралните клетки:

1. Оксидативен стрес. Той се дължи на формирането на излишък от свободни радикали, които не могат да бъдат неутрализирани от естествените антиоксидативни процеси на организма. Нормално, между процесите на синтез и неутрализиране на свободните радикали съществува равновесие. Свободните радикали са водородния пероксид (H_2O_2), супероксиден радикал (O_2^-) и хидроксиден радикал ($\cdot OH$). Те са енергетично нестабилни, защото съдържат нечифтен електрон и по пътя на оксидацията отнемат електрони от големите молекули, които изграждат клетките, като ненаситените мастни кисели в клетъчната мембрана, белтъците, рибонуклеиновите киселини. Този процес уврежда невроните и предизвикват тяхната смърт.

Свободни радикали се образуват в малки количества при всички нормални оксидативни процеси и се неутрализират от биологичните антиоксидантни ензими, като catalase, superoxide dismutase и glutathione reductase, аскорбинова киселина, желязо и мед свързани протеини. Разграждането



Фиг. 1. Синтеза на свободни радикали в норма и патология

на Dopamine по химичен път (автооксидация) или по ензимен път с MAO (моноаминооксидаза) също генерира свободни радикали. (Фиг. 1.) Според тази хипотеза за оксидативния стрес намаляване на синтеза на свободни радикали или тяхното неутрализиране от антиоксиданти е важно за поддържане на невродегенеративния процес. Поради това отлагането във времето на прилагането на L-Dopa и по-малката доза на препарати забавя процеса на невродегенерация. Това може да се постигне и с даването на медикаменти с допаминомиметичен ефект, както е Amantadine.

Митохондриални дисфункции. Тя се изразява в увреда на I-комплекс от известните пет оксидативни вериги свързани със синтеза на АТФ в substantia nigra. Намаления синтез на АТФ предизвиква нарушение на функциите на натриевите и калциевите помпи, увеличен Ca^{++} инфлукс, оксидативен стрес и клетъчна смърт. Не ясно дали се касае за първичен митохондриален дефект (придобит или вроген) или вторична увреда предизвикана от оксидативния стрес.

Ексайтотоксична увреда. Този термин означава увреда на нервната клетка вследствие на нефизиологична свръхвъзбуда (ексцитация). Тя се дължи на невротоксичното действие на аминокиселината Glutamate, който е важен ексайтоторен невротрансмитер на ЦНС. Приблизително 70% от невроните и всички пътища от кортекса са глутаматергични. Главното място на действие на Glutamate са N-methyl-D-aspartate (NMDA) рецептори, чрез които се регулират йонните канали през, които навлиза (influx) Ca^{++} йони в невроните. (Фиг. 2) Калциевите йони играят роля в реализирането на различни метаболитни процеси в клетката. При физиологични условия инфлукса на Ca^{++} през тези канали се регулират чрез свързване на Glutamate с рецептора, а метаболитните процеси се регулират в резултат на навлизането на Ca^{++} в клетките. Глутаматната стимулация на допаминергичните неврони в substantia nigra се осъществява от неокортекса и n. subthalamicus. При допаминергичните неврони има нарушения в митохондриалния оксидативен комплекс-I. Поради това, дори физиологична глутаматна стимулация, може да се окаже токсична и да провокира дегенеративния процес. При здрави лица съществува баланс в глутаматергичната и

допаминергичната стимулация на невроните на стриатума. Намалената допаминергична активност, от страна на нигралните неврони, при ПБ довежда до нарушаване на този баланс и увеличаване на глутаматната стимулация на NMDA-рецептори и засилено отделяне на Acetylcholin, който предизвиква кортикална активация и е в основата на Паркинсоновия тремор. Нефизиологичното стимулиране на NMDA-рецептори от Glutamate и екцесивното навлизане на Ca^{++} в клетките има изразено невротоксично въздействие и води до активиране на катаболитни ензими, като фосфолипази, липази, протеази, ендонуклеази, кинази и др. Образуват се много свободни радикали и азотен окис, които предизвикват оксидативен стрес. В резултат и на допълнителен Na^{+} инфлукс настъпва нефизиологична деполяризация и постепенно увреждане на клетъчните мембрани и загиване на клетката. Освободената при този процес в интрацелуларното пространство арахидонова киселина и простагландини предизвикват допълнително образуване на свободни радикали и задълбочаване на оксидативния стрес и процеса на невродегенерация. С развитието на дегенеративния процес се намалява броя на невроните в палеостриатума. Това довежда до различните двигателни флукутации и дискинезии при приемането на Levodopa. Те се дължат на намалените възможности за складиране и отделяне на Dopamine от малкия брой запазени нигрални неврони, бързите флукутации в нивото на Dopamina и променената чувствителност на допаминергичните рецептори. От увредените глутаматергични неврони се отделя Glutamate, който отново се включва в по-горния процес и засилва процеса на ексайтотоксичност.

Деструкцията на глутаматергичните неврони е в основата на патогенезата на исхемията, гърчове и други невродегенеративни заболявания, като болест на Alzheimer, болест на Huntington, които се съпровождат от моторни увреди и нарушение на когнитивните функции. При късната Паркинсонова болест медикаментозно въздействие може да се постигне както с добавянето на Levodopa, така и с използването на допаминови агонисти, а за предотвратяване на ексайтотоксичното въздействие на Glutamate с

блокатори на NMDA-рецептори. За тази цел се използва медикамента Amantadine. (Фиг. 2)

Действие на Amantadine:

■ Допаминамиметичен ефект – подходящ при късната Паркинсонова болест:

1. Amantadine блокира некомпетитивно NMDA-рецептори и възстановява нарушеното равновесие между ограниченото допаминергичното подтискане и релативно повишеното глутаматергичното възбуждане на стриарните неврони. По този механизъм той подобрява Паркинсоновите симптоми;

2. Възстановява равновесието между инхибитаторните и екситаторни системи в стриатума;

3. Регулира се повишената ацетилхолинергична функция на невроните и активацията на кортекса;

4. Намалява сенсебилизацията към Glutamate и се подтиска развитието на моторни флукутации при късната Паркинсонова болест.

5. Подобрява вижланса на болните.

■ Невропротективен ефект – подходящ във всички стадии на болестта:

1. Amantadine подтиска повишеният инфлукс на Ca^{++} в невроните, намалява екситотоксичността и се постига невропротективен ефект;

2. Amantadine увеличава средно с 2 години преживяемостта на болните чрез забавяне на прогресията на болестта и акинезията. Той е подходящ за дълготрайна терапия.

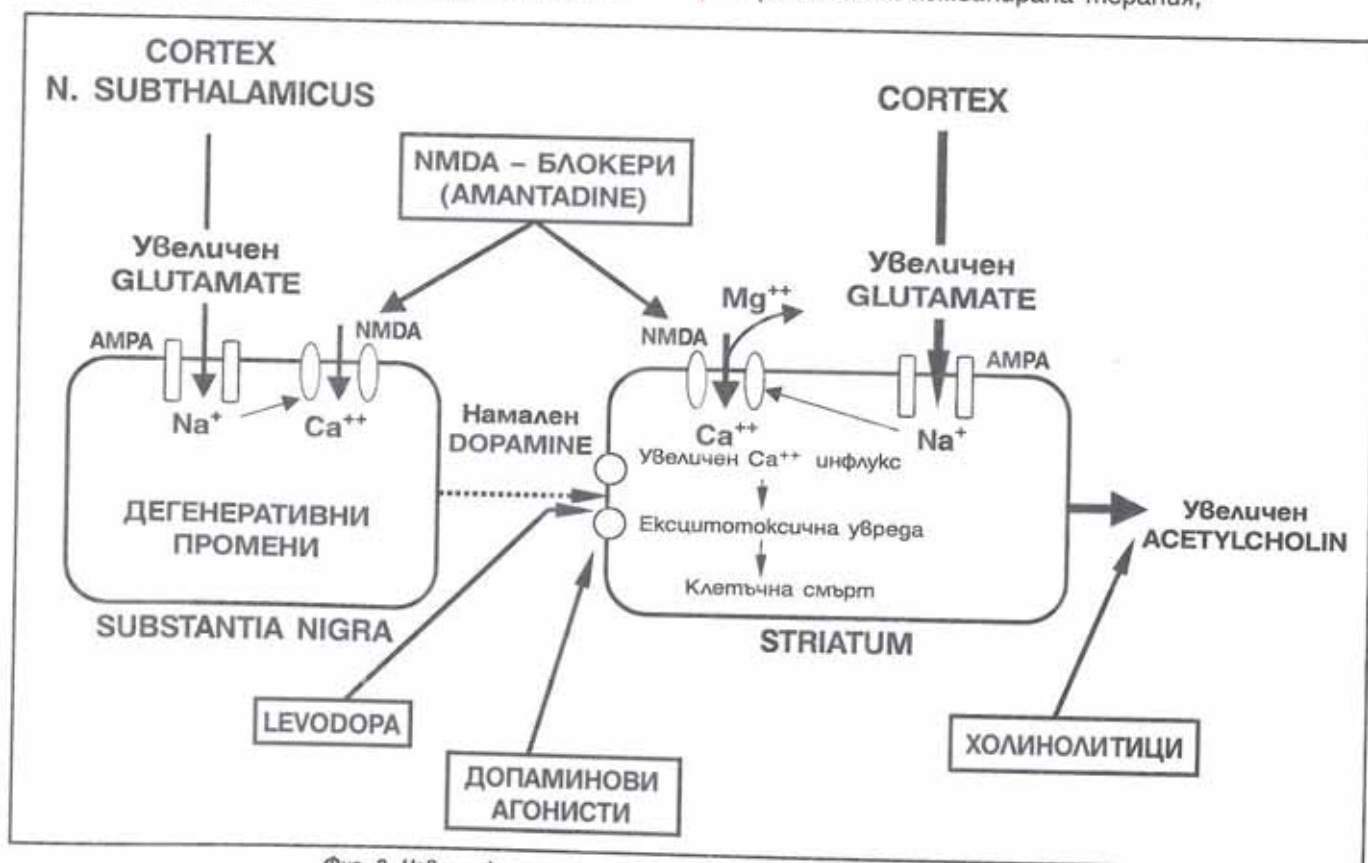
■ Приложение при ранен Паркинсонизъм, като монотерапия (I и II фаза по Hoehn&Yahr):

1. Най-удачно е започване на терапията в ранните стадии на заболяването, като монотерапия. Доказано е, че това довежда до изразено подобрение на моториката, вижланса и отлагане на приложението на Levodopa с около 1 до 2 години.

2. Умерено изразена хипокинезия и ригидност;

3. По-късно включване на Levodopa;

4. Започване с по-ниски дози Levodopa при начална комбинирана терапия;



Фиг. 2. Невротоксично действие на GLUTAMATE и ефект на AMANTADINE

5. Ефекта от приложението на Amantadine се установява още в първите часове след неговото приложение

■ Приложение при късен Паркинсонизъм като комбинирана терапия (III фаза по Hoehn&Yahr):

1. Amantadine стабилизира и оптимизира ефекта на Levodopa;

2. Постига се намаляване на дозата на Levodopa;

3. Препарата се комбинира добре с всички други антипаркинсонови средства;

4. Профилактика и намаляване на страничните явления от използването на Levodopa – моторни флукутации с 65%, дискинезии, on-off приоди и др.

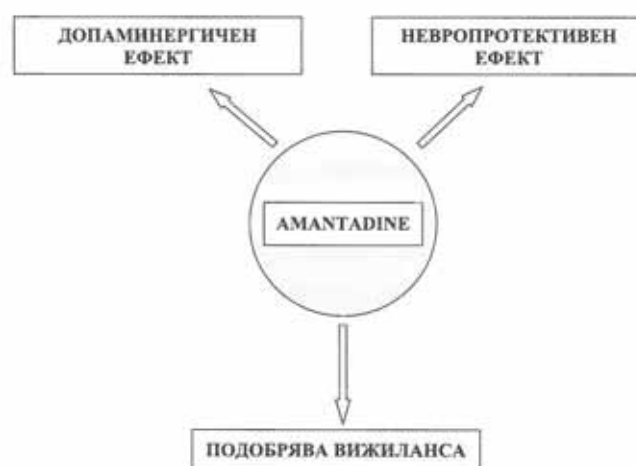
5. Акинетични кризи са важна индикация при използването на Amantadine инфузия. Положителен резултат се постига до няколко часа, а явно подобрение след 4-5 инфузии.

Странични действия: 1. Обърканост; 2. Психическа възбуда; 3. Безсъние; 4. Моторна възбуда; 5. Ретенция на урината при хипертрофия на простатата; 6. Оток на долните крайници; 7. Livedo reticularis; 8. Ортостатична дисрегулация; 9. При високи дози - епилептични пристъпи.

Дозироване: 1. Дозата се покачва постепенно през 4-5 дни, според индивидуалната нужда на пациента; 2. Започва се с 1 табл.(100 mg), рано сутрин до 400-600mg. Дозата се разделя на два или три приема -рано сутрин, късно сутрин, обяд; 3. При комбинация с други антипаркинсонови средства дозата трябва да е адаптирана според нуждите на болния; 4. Медикамента не трябва да се прекъсва внезапно, поради възможности за влошаване на състоянието; 5. По време на терапия с Amantadine трябва да се приемат достатъчно течности; 6. Дозата се редуцира при бъбречна недостатъчност; 7. Инфузиите се прилагат 2 дневно по 200mg i.v. за около 3 часа в продължение на 7-14 дни.

Заклучение: Amantadine е некомпетативен блокатор на NMDA рецептори. В резултат на това той има невропротективен ефект подходящ за дълготрайно приложение в ранната и късна Пар-

кинсонова болест. Освен това той възстановява равновесието между инхибитаторните и екситаторни системи в стриатума и с това има по-краткотраен допаминергичен ефект. Поради това той може да се използва като монотерапия в ранния Паркинсонизъм или в комбинация с други медикаменти в късния Паркинсонизъм и особено при състояния на акинезии и късни дискинезии.



Фиг. 3. Действие на AMANTADINE

ЛИТЕРАТУРА

1. Aminoff, M. Pharmacologic Management of Parkinsonism & Other Movement Disorders. In: Basic & Clinical Pharmacology, Ed: B. Katzung. Prentice-Hall International Inc. London, 1992.
2. Davis, Th. COMT Inhibitors in Parkinson Disease. CNS Drugs, 10, 1998, 4, 239-246.
3. Dunnett, St., A. Bjorklund. Prospects for new restorative and neuroprotective treatments in Parkinson's disease. Nature, 399, 1999, supp. 24, 6.
4. Hueber, R. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Amantadin-sulfat in der Behandlung des Morbus Parkinson. Die Medizinische Welt, 47, 1996, 2, 79-84.
5. Verthagen, M.L., P. Del Dotto, P. Van den Munckhof, J. Fang, M.M. Mouradian, T.N. Chase. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. Neurology, 10, 1998, 50, 1323-1326.

Терапия на дискинезиите с дълготраен ефект



PK-Merz[®]

Глутаминовият антагонист



ЛИБРА АД