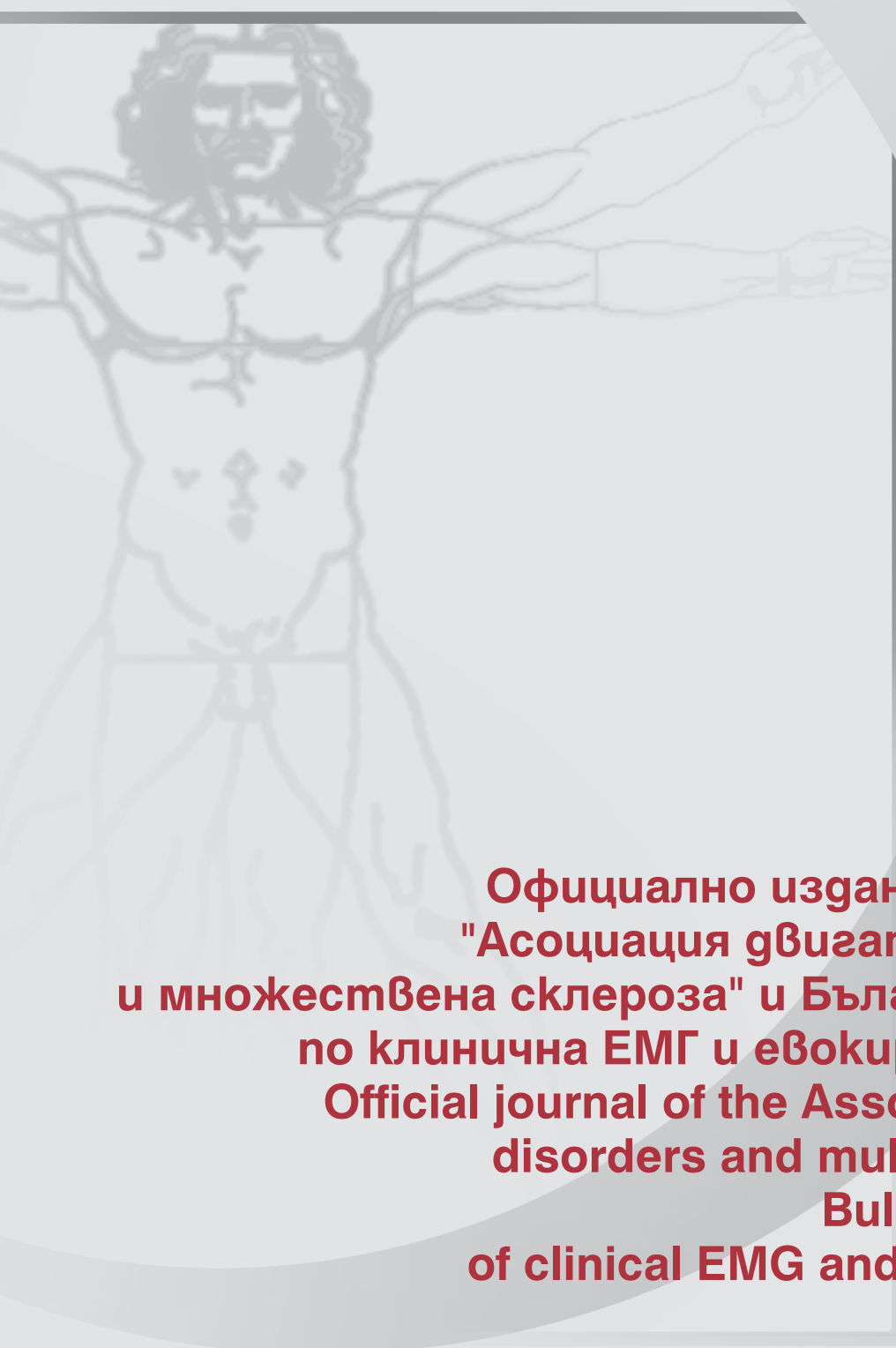


Двигателни Нарушения

България

Movement Disorders

Bulgaria



Официално издание на Сдружение
"Асоциация гдвигателни нарушения
и множествена склероза" и Българска асоциация
по клинична ЕМГ и евокирани поменциали
Official journal of the Association movement
disorders and multiple sclerosis and
Bulgarian Association
of clinical EMG and evoked potentials

**Editorial board:**

Alberto Albanese, Milan, Italy
Angelo Antonini, Padova, Italy
Carlo Colosimo, Roma, Italy
Dirk Dressler, Hannover, Germany
Giancarlo Comi, Milan, Italy
Nikolaos Grigoriadis, Thessaloniki, Greece
Vladimir Kostic, Belgrade, Serbia

Dessislava Bogdanova, Sofia
Dimitar Maslarov, Sofia
Ivailo Tournev, Sofia
Ivo Raichev, Sofia
Lachezar Traikov, Sofia
Nikolay Topalov, Sofia
Paraskeva Stamenova, Sofia
Sonia Ivanova, Sofia
Veneta Bojinova, Sofia

Editor-in-chief:

Ivan Milanov

Secretary:

Nevena Kamenova

Редакционна колегия:

Алберто Албанезе, Милано, Италия
Анджело Антонини, Падуа, Италия
Владимир Костич, Белград, Сърбия
Джанкарло Коми, Милано, Италия
Дирк Дреслер, Хановер, Германия
Карло Колосимо, Рим, Италия
Николаос Григориадис, Солун, Гърция

Венета Божинова, София
Десислава Богданова, София
Димитър Масларов, София
Ивайло Търнев, София

Иво Райчев, София
Лъчезар Трайков, София
Николай Топалов, София
Параскева Стаменова, София
Соня Иванова, София

Главен редактор:

Иван Миланов

Секретар:

Невена Каменова

СЪДЪРЖАНИЕ**CONTENTS**

Инструкции към авторите3

Instructions for the authors.....3

Етични принципи5

Ethical principles5

Под редакцията на
Акад. проф. Д-р И. Миланов, д.м.н.
НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС
ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА
ПАРКИНСОНОВАТА БОЛЕСТ.....9

Edited by
Acad. Prof. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc
NATIONAL CONSENSUS ON
THE DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF
PARKINSON'S DISEASE9

ИНСТРУКЦИИ КЪМ АВТОРИТЕ

Българската Асоциация за Двигателни Нарушения издава списание „Двигателни нарушения България“, 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 двигателните нарушения (Паркинсонизъм, Дистонии, Хорея, Множествена склероза, Невро-мускулни заболявания, Заболявания на периферната нервна система и др.). Приемат се само непубликувани материали. В списанието ще се помества актуална информация, рецензии на статии и книги. Списанието публикува и статии, изписани изцяло на английски език.

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. Графиките, фигурите и илюстрациите трябва да бъдат отпечатани всяка на отделен лист.

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, както на английски така и на български 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.

Оригинални статии и кратки научни съобщения

Те трябва да съдържат: въведение, контингент и методики, резултати, обсъждане и литература. 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 литература. Таблиците и илюстрациите са номерирани с арабски цифри.

Обзорни статии

Те трябва да съдържат резюме и литература и да бъдат до 10 стандартни страници.

Таблицы и илюстрации

Всяка таблица или илюстрация да се представя на отделен лист. На гърба им да се отбелязва с молив авторите и заглавието на материала, както и вертикалната посока със стрелка. За публикуване на снимки, същите трябва да бъдат ясни и черно-бели 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 в SI и да се изписват на латиница.

Литература

Да не съдържа повече от 20 заглавия за научните съобщения и до 30 за обзорните, като се отпе-

чатват на отделен лист, на двоен интервал. Авторите се подреждат по азбучен ред, като се изписват фамилията и инициалите на всички автори. В началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях – тези на латиница. Заглавията на цитираните статии да се представят изцяло, а съкратените названия на списанията – както в Index Medicus. В текста цитираните автори се означават с поредния номер от литературата. Латиницата е задължителна. Ако оригиналната публикация в литературата е на кирилица, тя трябва да бъде транслитерирана на латиница, непосредствено след оригиналното изписване. Транслитерацията на латиница се извършва съгласно Закона за транслитерацията, обнародван на 9 март 2009 г.

Примери

Статия на кирилица

Каменова, Н., Миланов, И. Фармакологично лечение на спастичност при множествена склероза – инжекционни методики. Българска неврология, 2021, 22, 1, 1-5. [Kamenova, N., Milanov, I. Farmakologichno lechenie na spastichnost pri mnozhestvena skleroza – inzhektionsionni metodiki. Balgarska nevrologia, 2021, 22, 1, 1-5.]

Научна статия

Jahanshahi, M., Rowe, J., Fuller, R. Cognitive Executive Function in Dystonia. Movement Disorders, 2003, 18, 1470-1481.

Глава от книга

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

Книга

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

Публикациите трябва да се изпращат на e-mail: nevena_kamenova@yahoo.com или записани на диск на адрес:

Акад. проф. д-р Иван Миланов, д.м.н.
УМБАЛНП „Св. Наум“
ул. „Любен Русев“ №1; София 1113

INSTRUCTIONS FOR THE AUTHORS

"Movement Disorders Bulgaria" is a journal, publishing original articles on various movement disorders topics (Parkinsonism, Dystonia, Chorea, Multiple Sclerosis, Neuromuscular Diseases, Peripheral Nervous System diseases, etc.) twice a year. Manuscripts are considered for publication provided they have not been published elsewhere. All articles undergo peer review. The journal publisher reviews, scientific articles, short communications, case reports, and letters to the editor. All materials must be submitted 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 – 4 pages, including the title page, abstract, tables, figures, and references; and for letters to the editor – 1 page.

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

Title page should include:

- a. Title
- b. Name(s) of the author(s).
- c. Name(s) of the institution(s) where work was carried out. If there are more than two authors from different institutions their names should have a reference superscript index.

d. Detailed mailing address

Second page should include a brief abstract (30 lines) organized in Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, and Keywords (no more than 6) in an alphabetical order.

The articles should have the following sections:

Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, References, and Legends. All data should be given in SI. All abbreviations should be explained when appearing for the first time.

Figures:

All figures should be numbered and submitted on separate sheets. The first author's name and the number of the figure should be placed on the back of each figure sheet.

Pictures:

Only black and white, high contrast, high quality glossy photographic prints should be submitted. Colored illustrations will be included in the journal at extra cost.

Tables:

All tables should be numbered and submitted on separate sheets including appropriate headers and captions with a minimum explanatory text. The location of the figures, pictures, and tables should be indicated with a pencil in the text.

References:

Citations of articles in the text should be supplemented by reference numbers in brackets. The list of ci-

tations should be organized in an alphabetical order according to the first author's last name. References may contain up to 30 titles for reviews, up to 20 for articles, and up to 10 for short communications. The journal should be abbreviated according to Index Medicus. Latin script is obligatory. If the original publication is in Cyrillic script, it should be transliterated immediately after the original. Transliteration into Latin script is done according to the respective rules of languages written in Cyrillic.

Examples of references:

Каменова, Н., Миланов, И. Фармакологично лечение на спастичност при множествена склероза – инжекционни методики. Българска неврология, 2021, 22, 1, 1-5. [Kamenova, N., Milanov, I. Farmakologichno lechenie na spastichnost pri mnozhestvena skleroza – inzhektionni metodiki. Balgarska nevrologia, 2021, 22, 1, 1-5.]

Jahanshahi, M., Rowe, J., Fuller, R. Cognitive Executive Function in Dystonia. Movement Disorders, 2003, 18, 1470-1481.

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

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

Please submit the manuscript to email:
nevena_kamenova@yahoo.com.

Acad. Prof. Dr. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc,
Editor-in-chief of "Movement Disorders"
University Hospital "St. Naum"
Department of Neurology,
Ljuben Russev str. 1
1113 Sofia, Bulgaria

Сдружение Асоциация Двигателни нарушения и МС издава списание Двигателни нарушения България два пъти годишно. В него се публикуват оригинални статии, обзори, кратки научни съобщения, нови диагностични методи и новости в терапията, свързани предимно с болести с двигателни нарушения и Множествена склероза. Приемат се само непубликувани материали.

Етични принципи на Двигателни нарушения България

Двигателни нарушения България избира висококачествени научни статии, след рецензиране от специалисти в Неврологията. Рецензирането и целият процес по публикуване са изчерпателни, обективни и честни. Репутацията на списанието се дължи на доверието на читателите, авторите, учените, рецензентите, редакторите, обекта на изследване, спонсорите и администраторите на националната здравна политика.

Дизайн на научната работа и Етика

Научните изследвания трябва да се провеждат при високи стандарти за контрол както на качеството, така и на анализа на данните. Записът на пълните данни трябва да се съхранява и да може да се предостави за разглеждане при поискване. Фалшификацията, укриването на данни, докладването на лъжливи данни и изопачаването им представляват научно нарушение. Изисква се документирано одобрение от етичната комисия на дадена структура, когато в научното изследване са включени хора, медицинска документация и човешки тъкани.

Авторство

Авторството представлява значим интелектуален принос към научната работа, определена роля в писането на статията и ревизирането на крайния ѝ вариант; но то може да варира в известна степен. Кой ще са авторите и в каква последователност, трябва да бъде определено от участниците в научния труд сравнително рано, за да се избегнат диспути и недоразумения, които могат да забавят или да попречат на публикуването на труда. Всички автори трябва да поемат отговорността към писането и достоверността на информацията в статията и само един от тях би следвало да гарантира и да поеме отговорността за цялата статия.

Конфликт на интереси и представяне

Авторите трябва да обявят в труда си всички финансови и други значими конфликти на интереси, които са създадени, за да повлияят резултатите или интерпретацията на труда. Всички източници на финансова подкрепа към проекта трябва да бъдат представени.

Примери за потенциални конфликти, които

трябва да бъдат описани, включват работна длъжност, консултации, наличност на собственост, хонорари, платена експертна оценка, патентовани приложения/регистрации, стипендии или друг вид финансиране.

Потенциалните конфликти на интереси би трябвало да бъдат описани във възможно най-ранна фаза.

Основни грешки при публикуване

Когато автор установи значима грешка или неточност в труда си, негово задължение е незабавно да уведоми редактора на списанието или издателството и да асистира на редактора за оттегляне или коригиране на труда. Ако редакторът или издателят научат от трета страна, че публикуваният труд съдържа основна грешка, задължение отново на автора е незабавно да оттегли или коригира работата си или да представи на редактора доказателства за вярността на оригиналния труд.

Рецензиране

Рецензентите са експерти, избрани от редакторите на Двигателни нарушения България, за да предоставят писмена оценка на силните и слабите страни на дадена работа, с цел да се подобри докладът и да се определи най-подходящият и с най-добро качество материал за списанието. Обикновено рецензентите, избрани от списанието имат опит с оригинални научни трудове и публикуване.

Редакторски решения

Решенията за одобряване на даден материал и бъдещото му публикуване се основават на неговото значение и важност, оригиналност и яснота, както и на свързаността и с обсега и съдържанието на списанието. Ако впоследствие се установи, че в публикувана статия има грешки и/или недостатъци, редакторът поема отговорността да коригира докладите.

Оригиналност. Предпечат. Връзки с медиите

В Двигателни нарушения България се публикуват оригинални материали, които не са публикувани другаде. Повторно публикуване на друг език или едновременно публикуване в няколко различни списания с различни аудитории, може да се приеме, при условие, че е налице обявяване на оригиналния източник по време на подаването на статията към редакторския

екип. По време на подаване на статията към редакцията, авторите трябва да представят детайлно всички свои статии свързани с публикувания вече материал, дори и те да са на друг език, всички техни авторски статии публикувани по тази тема в пресата, всички техни авторски статии на тази тема, публикувани в миналото дори и тези, които са под печат.

Рекламирање

Рекламодаделите и спонсорите нямат никакъв контрол върху редакторския материал. Изискванията на Двигателни нарушения България са всички реклами да идентифицират ясно рекламоателя и неговия продукт или услугата, която предлага. Реклами не се поставят в близост до статии, дискутиращи определен рекламиран продукт, нито до статии докладващи изследване на този продукт. Рекламите са представени и оформени визуално по различен начин от редакторския материал, за да не става объркване. Рекламите се отпечатват от вътрешната страна на кориците и по изключение на последната страница на списанието. Продуктите или услугите, които се рекламират трябва да са свързани с (а) медицинската практика, (б) медицинското обучение, или (в) някакъв друг вид здравна помощ. Списанието има право да откаже всяка една реклама. Рекламирането, преиздаването и всякакви други търговски приходи не оказват влияние върху решенията на редакторския екип на Двигателни нарушения България.

Реагиране при евентуално нарушение

Всички твърдения за нарушение се изпращат до главния редактор на списанието, който преразглежда обстоятелствата и се консултира със зам. редакторите по този повод. Първоначалното изясняване на случая започва, след като всички страни бъдат помолени да предоставят своите доводи и да обяснят обстоятелствата в писмена форма. По въпросите за нарушения във връзка с представени изследователски данни (методи или технически въпроси), главният редактор може да се консултира конфиденциално с експерти, които са заслепени за идентичността на авторите; или ако твърдението е срещу главния редактор – с външен експерт. Главният редактор и зам. редакторите ще вземат решение дали има достатъчно доказателства, които да накарат разумен човек да повярва, че има възможност за извършване на такова нарушение. Тяхната задача не е да определят дали има действително нарушение, нито да установяват детайлите около това нарушение. Когато твърденията се отнасят до автори, рецензирането и публикуването могат да се преустановят за момент, докато не се проведе описаният по-горе процес.

Разследването, описано по-горе ще бъде завършено, дори авторите да оттеглят материала си. В случай на твърдения отправени към рецензентите или редакторите, тези лица ще бъдат заместени от други, докато разследването бъде завършено.

Ethical principles of Movement disorders Bulgaria journal

Movement disorders Bulgaria journal selects, through peer review, the highest quality science. We consider the entire peer review and publication process to be thorough, objective, and fair. Journal's' reputation depends on the trust of readers, authors, researchers, reviewers, editors, patients, research subjects, funding agencies, and administrators of public health policy.

Study Design and Ethics

Research should be conducted to high standards of quality control and data analysis. Data and records must be retained and produced for review upon request. Fabrication, falsification, concealment, deceptive reporting, or misrepresentation of data constitute scientific misconduct.

Documented review and approval from a formally constituted review board (Institutional Review Board or Ethics committee) is required for all studies involving people, medical records, and human tissues.

Authorship

Authorship implies a significant intellectual contribution to the work, some role in writing the manuscript and reviewing the final draft of the manuscript, but authorship roles can vary. Who will be an author, and in what sequence, should be determined by the participants early in the research process, to avoid disputes and misunderstandings which can delay or prevent publication of a paper. All authors must take responsibility in writing for the accuracy of the manuscript, and one author must be the guarantor and take responsibility for the work as a whole.

Disclosure and conflicts of interest

All authors should disclose in their manuscript any financial or other substantive conflict of interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. All sources of financial support for the project should be disclosed.

Examples of potential conflicts of interest which should be disclosed include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Potential conflicts of interest should be disclosed at the earliest stage possible.

Fundamental errors in published works

When an author discovers a significant error or in-

accuracy in his/her own published work, it is the author's obligation to promptly notify the journal editor or publisher and cooperate with the editor to retract or correct the paper. If the editor or the publisher learns from a third party that a published work contains a significant error, it is the obligation of the author to promptly retract or correct the paper or provide evidence to the editor of the correctness of the original paper.

Peer Review

Peer reviewers are experts chosen by editors of Movement disorders Bulgaria to provide written assessment of the strengths and weaknesses of written research, with the aim of improving the reporting of research and identifying the most appropriate and highest quality material for the journal. Regular reviewers selected for the journal are required to meet the minimum standards regarding their background in original research, publication of articles, formal training, and previous critical appraisal of manuscripts.

Editorial Decisions

Decisions about a manuscript are based only on its importance, originality, clarity, and relevance to the journal's scope and content. If a published paper is subsequently found to have errors or major flaws, the Editor takes responsibility for promptly correcting the written record in the journal. Ratings of review quality and other performance characteristics of editors should be periodically assessed to assure optimal journal performance, and must contribute to decisions on reappointment.

Originality, Prior Publication, and Media Relations

Movement disorders Bulgaria seeks original work that has not been previously published. Republication of a paper in another language, or simultaneously in multiple journals with different audience, may be acceptable, provided that there is full and prominent disclosure of its original source at the time of submission of the manuscript. At the time of submission, authors should disclose details of related papers they have authored, even if in a different language, similar papers in press, and any closely related papers previously published or currently under review at another journal.

Advertising

Advertisers and donors have no control over editorial material under any circumstances. Movement disorders

ders Bulgaria requires all advertisements to clearly identify the advertiser and the product or service being offered. Commercial advertisements are not placed adjacent to any editorial matter that discusses the product being advertised, nor adjacent to any article reporting research on the advertised product, nor should they refer to an article in the same issue in which they appear. Ads have a different appearance from editorial material so there is no confusion between the two. Ads are to be placed only on the rear, or inside cover pages. Products or services being advertised are germane to (a) the practice of medicine, (b) medical education, or (c) health care delivery. The journal has the right to refuse any advertisement for any reason. Advertising, reprint or other commercial revenue has no impact or influence on editorial decisions.

Responses to possible misconduct

All allegations of misconduct will be referred to the Editor-In-Chief, who will review the circumstances in consultation with the deputy editors. Initial fact-finding will usually include a request to all the involved parties to state their case, and explain the circumstances, in writing. In questions of research misconduct centering on methods or technical issues, the Editor-In-Chief may confidentially consult experts who are blinded to the identity of the individuals, or if the allegation is against an editor, an outside editor expert. The Editor-In-Chief and deputy editors will arrive at a conclusion as to whether there is enough evidence to lead a reasonable person to believe there is a possibility of misconduct. Their goal is not to determine if actual misconduct occurred, or the precise details of that misconduct.

When allegations concern authors, the peer review and publication process for the manuscript in question will be halted while the process above is carried out. The investigation described above will be completed even if the authors withdraw their paper, and the responses below will still be considered. In the case of allegations against reviewers or editors, they will be replaced in the review process while the matter is investigated.

**НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС
ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА
ПАРКИНСОНОВАТА БОЛЕСТ**

Под редакцията на акад. проф. Д-р Иван Миланов, д.м.н.

По инициатива на
сдружение „Асоциация двигателни нарушения и множествена склероза”

2023 г.

Национален консенсус за диагностика и лечение на Паркинсоновата болест

Днес, 18.09.2023 г., ние долуподписаните специалисти достигнахме до консенсус за диагностика и лечение на Паркинсоновата болест:

Акад. проф. Ив. Миланов

Акад. проф. Л. Трайков

Проф. И. Търнев

Проф. Л. Хараланов

Проф. Е. Василева

Проф. Д. Масларов

Проф. П. Атанасова

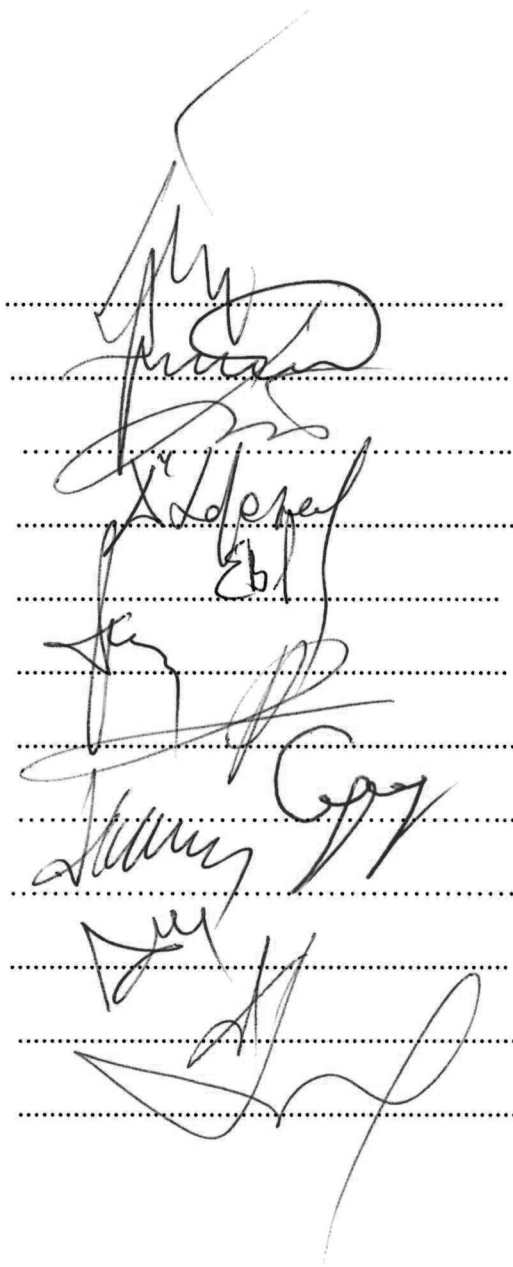
Проф. А. Капрелян

Проф. К. Генов

Доц. С. Иванова

Доц. Д. Богданова

Доц. М. Дановска

The image shows a series of handwritten signatures in black ink, each placed on a horizontal dotted line. There are ten signatures in total, corresponding to the list of names on the left. The signatures are written in a cursive, somewhat stylized manner. The first signature is at the top, and the last is at the bottom. The lines are evenly spaced and extend across the width of the page.

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

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

Паркинсоновата болест е хронично прогресиращо невродегенеративно заболяване. Причинява се от прогресивна дегенерация на допаминергичните неврони в substantia nigra. Причината не е известна, предполага се значението на наследствените фактори и на токсични вещества от околната среда. Намалването на броя на тези неврони довежда до намаляване на съдържанието на допамин в нигростриарните пътища. Нарушава се балансът допамин/ацетилхолин и допамин/глутамат на нивото на допаминергичните стритарни рецептори. Невромедиаторният дисбаланс

довежда до основните симптоми на Паркинсоновата болест. Няма сигурни данни, които биха дали възможност да се провежда профилактика на Паркинсоновата болест.

Диагноза

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

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

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

Клинично вероятна болест се приема при наличие на 2 от основните симптоми или 1 от тях, ако е асиметричен.

Клинично възможна Паркинсонова болест се приема при наличие на 1 от основните симптоми и постурални нарушения.

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

1. *Наблюдение на походката*, като пациентът се

инструктира да се движи бързо с отпуснати ръце покрай тялото. Наблюдава се намалена физиологична синкинезия на болната ръка и походка с къси крачки.

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

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

4. *Жестовите* на пациента намаляват.

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

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

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

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

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

10. *Рядкото мигане* е ранен симптом.

11. *Симптомът на Meyerson* е положителен –

при почукване върху носа или глабелата, болният мига всеки път, докато при здравия човек рефлексът бързо се изчерпва.

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

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

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

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

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

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

6. *Сухожилните рефлекс* на съответната страна са леко усилены поради повишения мускулен тонус.

Треморът в покой е налице при 70% от пациентите, но не винаги се манифестира клинично още в на-

чалото на заболяването. Той се появява най-често в ръката при покой и изчезва при нейното движение. При заемане на нова поза на крайника отново се появява (отново появяващ се тремор) след латентен период от няколко секунди. Необходимо е да се отдиференцира треморът в покой (статичен) от постуралния тремор при протегнати пред тялото ръце, от кинетичният тремор, който се появява в началото на движението при изпълнение на носопказалечната проба и от интенционният тремор, който се проявява с приближаване на целта. В напредналите стадии на заболяването към статичният тремор може да се добави и постурален, но винаги амплитудата на статичният е по-висока. Изключително рядко заболяването може да започне с постурален тремор. Използват се тестове за провокиране на тремора:

1. При *ходене* треморът на ръката се засилва.
2. При *отвличане на вниманието* на пациента, когато той брои бавно в обратен ред от 20 към 1 треморът се засилва.
3. При *стискане в юмрук* на здравата ръка статичният тремор се засилва.

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

1. Пациентът, който ходи, се инструктира внезапно да се обърне и да тръгне в обратна посока, при което той губи равновесие.
2. Лекарят застава зад болния, който стои с прибрани крака, и поставя ръцете си на неговите рамене. Лекарят внезапно се опитва да изведе пациента (като внимава да не падне) от равновесие, чрез бутане напред, назад или встрани. Здравият човек запазва равновесие, докато при постурални нарушения пациентът залита с дребни крачки (повече от две) на съответната страна и губи равновесие.

Симптомите от страна на автономната нервна

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

Психологичните симптоми включват депресия, тревожност, брадифрения и леки паметови нарушения. При 50-80% от болните е налице депресия, поради допаминовия и норадренергичен дефицит. Депресията влошава сериозно качеството на живот на болните и трябва да бъде диагностицирана и лекувана.

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

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

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

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

Диагностични методи

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

- **Тестът с дисперсната форма на леводопа се**

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

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

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

- **Тестът с amantadine sulfat** половин инфузия 200 mg/500 ml приложена интравенозно за 1 час дава отчетлив ефект. Проблемът е, че теста отнема време и е необходимо помещение за прилагане на инфузията.

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

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

3. Функционалните невроизобразяващи методи дават информация за функцията на допаминер-

гичните терминали, серотониновите клетки, норадренергичната и холинергична функция. Те включват позитронната емисионна томография (PET) и еднофотонната емисионна компютърна томография (SPECT).

SPECT има по-малка пространствена резолюция в сравнение с PET, но позволява по-точна оценка на невродегенеративния процес и се осъществява чрез стандартна гама камера с високо резолюционен колимактор. Радиолигандът [¹²³I]-FP-CIT (DatScan) съдържа кокаиновият аналог ioflupane (¹²³I), който се свързва селективно със стриарния допаминов транспортен протеин (DAT), в пресинаптичните мембрани на нигростриарните допаминергични терминали. Концентрацията на DAT корелира със стриарния допамин, тоест с пресинаптичната допаминергична система и функциониращите нигростриарни допаминергични неврони. Методът се използва рутинно за ранна диагностика на Паркинсоновата болест и отдиференциране от есенциален тремор. Чрез този метод не могат да се отдиференцират Паркинсоновата болест от множествена системна атрофия, прогресивна супрануклеарна парализа и кортикобазална дегенерация. Установяването на нормален образ не отхвърля категорично наличието на паркинсонов синдром и в тези случаи е необходимо след известно време изследването да се повтори.

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

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

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

6. Невроизобразяващи методи компютърна томография (КТ) и магнитно-резонансна томография

(МРТ) не се прилагат за диагностика на Паркинсоновата болест. Прилагат се при съмнение за мозъчен тумор, инсулт или паркинсон-плюс синдроми. Насочването за тези изследвания може да става само от невролог при наличие на достатъчно клинични данни пораждащи съмнения за някое от горепосочените заболявания.

7. Транскраниалната невросонография се прилага за отдиференциране на съдово обусловени паркинсонови синдроми. Съдовата етиология на паркинсоновият синдром е възможна само в около 3% от пациентите.

8. Лабораторните методи за изследване на серум и урина не намират приложение за диагностика на заболяването. При пациентите със съмнение за болест на Wilson неврологът трябва да изследва концентрацията на мед в серума и урината и церулоплазминът в серума.

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

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

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

Диференциална диагноза

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

2. Есенциалният тремор е най-сериозният диференциално диагностичен проблем. Той може да бъде наследствен (фамилен), да се появи без данни за наследственост (спорадичен) или да възникне след

60-годишна възраст (сенилен). При всички случаи се касае за един и същ тремор, който се появява за първи път в рода поради генна мутация или възниква в късна възраст поради различната генна експресивност. Най-важна за диагнозата е внимателната анамнеза с изясняване на наличието на данни за родственици с тремор, независимо от възрастта на възникването му. Вторият важен факт от анамнезата е дали треморът се потиска за кратко време от прием на малки количества (до 100 g) концентриран алкохол, което е типично за 50% от пациентите с есенциален тремор. От клиничното изследване се намира тремор, който преобладава при протегнати пред тялото ръце (постурален), може да продължи при движение на ръката към носа (носопоказалечна проба) и да се засили при достигане на ръката до носа (интенционен). Тремор на ръката в покой може да се получи в напреднали стадии на заболяването, когато останалите видове тремор, са силно изразени. При всички случаи треморът в покой е с по-ниска амплитуда от останалите видове тремор.

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

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

3. **Усиленият физиологичен тремор**, който се проявява при протегнати пред тялото ръце, се дължи на депресия, тревожност, абстинентен синдром, някои интоксикации или тиреотоксикоза. Треморът трябва да се отдиференцира клинично по високата си честота (10-12 Hz), ниската амплитуда, засягането на двете ръце и специфичната поза в която се появява (при протегнати пред тялото ръце). При несигурност в диагнозата неврологът насочва пациента за ЕМГ изследване на тремора.

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

4. **Дистоничният тремор** може да протече клинично неразлично от паркинсоновия. Засяга ръцете и има добавени симптоми на дистония, като лека дистония на ръката, тремор при екстензия на палеца, тремор зависим от позицията на крайника, тремор на главата, дистония на гласа и липса на брадикинезия. С прогресията на заболяването не възникват паркинсонови симптоми.

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

6. **Мозъчен тумор или мозъчен инфаркт** могат много рядко да предизвикат паркинсонови симптоми. Тези заболявания трябва да се подозират когато освен паркинсоновите симптоми са налице и симп-

томи на едностранна увреда на пирамидната система. Едностранно оживените сухожилни рефлексии, без други белези на увреда на пирамидната система се дължат на ригидно повишеният мускулен тонус и не бива да се приемат за пирамидни симптоми. При ясни белези на увреда на пирамидната система неврологът трябва да насочи пациента за КТ на главен мозък, която ако е негативна може да се последва от МРТ.

7. **Паркинсонизъм-плюс синдромите** трябва да се подозират при наличието на паркинсонови симптоми и белези на двустранна пирамидна увреда, координационни нарушения и недостатъчност при отвеждане на очните ябълки във вертикална посока. Характерна е бързата прогресия на заболяването и неповлияване на паркинсоновите симптоми от препарати на леводопа. Необходимо е провеждането на фармакологичният тест с леводопа. При диагностични трудности неврологът насочва пациента за МРТ на главен мозък.

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

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

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

11. **Пациентите без данни за допаминергичен дефицит** при DATSCAN изобразяване на пресинап-

тичните нигростриарни допаминергични транспортери са 20% от пациентите с вероятна диагноза Паркинсонова болест. В тази сборна група се включват пациенти с погрешно поставена диагноза, с дистоничен тремор и с Паркинсонова болест с преобладаващ тремор, при които в ранните стадии на заболяването DATSCAN е негативен.

Лечение

I. Ранна (неусложнена) Паркинсонова болест

Лечение на Паркинсоновата болест се назначава от невролог, когато е диагностицирана като **клинично сигурна**, съобразно диагностичните критерии и пречи на ежедневната активност на пациента. В останалите случаи пациента се наблюдава от невролог на всеки 3 месеца, без да се провежда лечение.

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

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

ропротективно действие и забавят прогресията на заболяването.

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

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

2. Selegiline е първо поколение селективен, необратим MAO-B инхибитор. Може да се прилага като монотерапия в доза 10 mg дневно, но на практика не намира вече широко клинично приложение.

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

Разделят се на ерготаминови (bromocriptine, pergolide и cabergoline) и неерготаминови (pramipexole, ropinirole, apomorphine и rotigotine) допаминови аго-

нисти. Неерготаминовите имат предимство пред ерготаминовите, защото нямат техните странични ефекти (гадене и повръщане). Най-сериозните странични ефекти, поради които тази група допаминови агонисти вече почти не се използва са белодробните инфилтрати, плевропулмоналната и ретроперитонеална фиброза.

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

1. Pramipexole е неерготаминов допаминов агонист, който действа селективно на D₂ и D₃ рецепторите в доза до 4,5 mg сол (3,3 mg база) дневно, повлиява паркинсоновите симптоми и за разлика от другите допаминови агонисти има изразен ефект върху тремора в покой, който безпокои пациентите и трудно се повлиява от други медикаменти. Дозата се повишава бавно до достигане на желаният ефект с минималната ефективна доза. Титриращият период продължава 3-4 седмици. Могат да се използват и таблетки с удължено освобождаване до 3,15 mg дневно (еквивалентен на 4,5 mg сол стандартни таблетки).

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

ползва в клиничната практика.

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

4. Apomorphine hydrochloride hemihydrate 10 mg/ml инжекционен разтвор е неерготаминов допаминов агонист, който активира предимно D₁ и D₂ рецепторите. Прилага се подкожно при пациенти с късна Паркинсонова болест и изразени off периоди, без съществени дискинезии. Инжектира се по време на off периодите, като общата дневна доза не бива да надхвърля 100 mg. Ефектът настъпва средно след 10 минути и продължава около 1 час. Пациентът трябва да приема domperidone 10 mg 3 пъти дневно за потискане на страничните ефекти – гадене и повръщане. Ако пациентът се нуждае от повече от 10 инжекции дневно е по-добре да премине на непрекъсната подкожна инфузия чрез мини помпа, като дозата не бива да превишава 10 mg/час.

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

1. Стандартните леводопа медикаменти се използват за продължаване на лечението. Прилагат се възможно най-ниските дози от медикамента, които повлияват достатъчно симптомите. Започва се от 3

пъти дневно по 62,5 mg, като дозата се повишава при нужда до 750 mg дневно. Желателно е тази доза да не се надхвърля, като ако тя не е достатъчна за повлияване на симптомите се включват допаминови агонисти, ако не са били включени до този момент.

2. Леводопа медикаментите с удължено действие (levodopa/benserazide и levodopa/carbidopa) се предполагаше, че поддържат по-постоянна серумна концентрация (средно до 4 часа) и забавят прогресията на заболяването. Клиничната практика не потвърди предимствата им спрямо стандартните леводопа медикаменти, което се дължи на сложната им фармакокинетика. Във връзка с тези данни тяхното използване се препоръчва само при строго индивидуални индикации. Могат да се прилагат при нарушения на съня, поради трудна подвижност в леглото в доза 125-250 mg преди лягане.

Поради по-ниската им бионаличност (50-70%), прилаганата доза трябва да бъде 30-50% по-висока от тази на стандартните леводопа медикаменти. Това довежда до нарастване на общото дневно количество приемана леводопа. Започва се с 3 пъти дневно по 125 mg. Задължително се прилагат възможно най-ниските дози от медикамента, които повлияват достатъчно симптомите. Желателно е дозата в началото да не надвишава 1000 mg, а по-късно може да достигне максимално до 1500 mg дневно. По-бавната абсорбция, довежда до по-бавно нарастване на пиковата плазмена концентрация на леводопа, което 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 медикаменти. Това налага към първата сутрешна доза да бъде добавена и 125 mg стандартна или дисперсна форма на леводопа.

IV. Антихолинергичните медикаменти (biperiden до 4 mg дн. и trihexyphenidyl до 6 mg дн.) са исто-

рически първите използвани за лечение на заболяването. Те нормализират на по-ниско ниво съотношението допамин/ацетилхолин, намалявайки нивото на ацетилхолина. Тази група медикаменти има недостатъци и тяхното прилагане е ограничено. Те са абсолютно контраиндирани за приложение при пациенти над 65-годишна възраст, при данни за деменция и когнитивни нарушения, независимо от възрастта, при хипертрофия на простата жлеза и при глаукома. Дори и при млади хора могат да предизвикат промени в поведението и халюцинации. Имайки предвид, че най-често заболяването започва около 60-годишна възраст и при голям процент от пациентите се придружава от деменция, става ясно колко стеснен е техният диапазон на приложение. Освен това тези медикаменти, също както леводопа предизвикват двигателни флукутации и дискинезии, подобни на късните дискинезии. Допуска се прилагането им само при пациенти под 65 годишна възраст с водещ симптом тремор в покой, защото те рядко развиват деменция. В тези случаи могат да се добавят към терапията за засилване на симптоматичният ефект. Преди започване на лечението е необходимо психологично изследване. Необходимо е внимателно проследяване за поява на халюцинации или прояви на деменция, които налагат спешно спиране на медикамента. При възникване на неясни промени в поведението или съмнения за когнитивни нарушения медикаментът се спира постепенно, за няколко дни, за да се избегне влошаването на Паркинсоновата болест.

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

пациента няма соматични противопоказания.

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

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

Duloxetine 30-60 mg дневно потиска обратния захват на норадреналин и серотонин и е подходящ при пациенти с депресивни симптоми.

Mirtazapine 30-60 mg дневно потиска обратния захват на норадреналин и серотонин и е подходящ при пациенти с нарушения на съня.

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

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

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

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

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

- симптоми на предозиране на терапията (неволеви движения свързани с пика на дозата)
- поява на халюцинации и обърканост (особено при възрастни хора)

- поява на двигателни флуктуации или дискинезии

- влошаване на симптомите поради недостатъчна доза. При интеркурентно заболяване или хирургична интервенция нараства дневната нужда от медикаменти.

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

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

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

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

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

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

II. Късна (усложнена) Паркинсонова болест

След поставяне на диагнозата и започване на съответното лечение, симптомите се повлияват добре в продължение на различно дълъг период от време. Този период е индивидуален и зависи както от формата на заболяването, така и от провежданото лечение. Първоначалният клиничен ефект е продължителен (над 4 часа), въпреки краткият серумен полуживот на леводопа (60-90 минути) и пациентите не усещат влиянието на всяка единична доза. В този период, ако

леводопа бъде спряна, е необходима 1 седмица, за да се върне състоянието на пациента до нивото преди започване на лечението. Дълготрайният фармакодинамичен ефект, далеч надминаващ фармакокинетичния профил се дължи на пресинаптичното съхранение на синтезирания от леводопа допамин и продължителният фармакодинамичен постсинаптичен ефект, които допринасят за по-дългия и гладък терапевтичен отговор. Постепенно ефектът от всяка доза леводопа става все по-кратък и първоначалното добро повлияване от лечението се променя. Пациентите получават двигателни флуктуации след поемане на всяка единична доза от лекарството. В този момент те навлизат в стадия на **късната Паркинсонова болест**, която се характеризира с възникване на различни усложнения. Веднъж възникнали, те постепенно прогресират и не се повлияват от леводопа терапия. Усложненията се разделят на две големи категории:

1. Усложнения свързани с прогресията на заболяването:

- епизоди на замръзване
- дизавтономии
- деменция
- падания

2. Усложнения от дълготрайната терапия с леводопа:

- *двигателни*: двигателни флуктуации и дискинезии
- *невропсихични*

Формата на заболяването определя индивидуалната скорост на неговата прогресия. Паркинсоновата болест е прогресиращо невродегенеративно заболяване, поради прогресивната загуба на нигростриарни неврони. Изразеността на симптомите нараства с 8-9% годишно. Прогресията е неравномерна, тя е по-бърза през първите 4-8 години и по-бавна през следващите години от началото на заболяването. Тя е бавна при начало на заболяването под 50-годишна

възраст и когато първоначалният симптом е тремор. Бърза е при по-късно начало на заболяването, при преобладаващ ригидно-брадикинетичен синдром и при придружаваща деменция.

Лечението определя времето за възникване на усложнения от леводопа терапията. Тежестта на усложненията е по-голяма и тяхното начало е по-рано, когато пациента е лекуван с високи дози леводопа. Пулсионното освобождаване на леводопа и допамин в мозъка е причина за възникването на дискинезии и двигателни флуктуации. Обикновено след 5-годишно лечение с леводопа медикаменти 50% от болните развиват усложнения на Паркинсоновата болест, като до 10 години от започване на лечението 80% развиват усложненията. Освен двигателни флуктуации лечението с леводопа предизвиква оксидативен стрес и ускорява дегенерацията на невроните в substantia nigra, поради генериране на свободни радикали.

За диагностициране на късната Паркинсонова болест неврологът трябва чрез целенасочена анамнеза да установи продължителността на ефекта от единична доза леводопа, наличие на колебания в двигателната активност на пациента през 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 флуктуации и дискинезии.

Двигателните флуктуации представляват нарушаване на „on“ периодите (през които пациентите имат добър ефект от прилаганата терапия) от „off“ периоди (през които медикаментозното повлияване на

симптомите е субоптимално). Възникват чрез централните фармакокинетични и фармакодинамични механизми. Нигростриарната допаминергична система у здрави хора осигурява постоянното отделяне на медиатор към стриарните рецептори. Мозъчния допамин, синтезиран от екзогенната леводопа се получава от допа-декарбоксилазата в допаминергичните неврони на striatum, 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 перорално приемане на леводопа предизвиква бързо покачване и намаляване на нейното ниво и пулсионна синтеза на допамин в мозъка. В началото на заболяването, когато 80% от нигростриарните допаминергични неврони са дегенерирани, това състояние може да бъде буферирано от допаминовите запаси в останалите нигростриарни неврони. С прогресивната загуба на нигрални неврони, когато повече от 90% от тях не функционират, тази буферна способност намалява. В резултат на това се получава пулсионно освобождаване на допамин към стриарните рецептори. При тези обстоятелства времетраенето на действието на леводопа намалява и вариациите в плазмената концентрация на леводопа предизвикват двигателни флуктуации. Леводопа медикаментите имат кратък полуживот, с бързо покачване и последващо спадане на плазмените леводопа концентрации. Този фармакодинамичен профил е донякъде причина за намалената ефективност и флукутиращата двигателна активност.

Промените в централните фармакодинамични механизми модифицират отговора на базалните ганглии към допамин. Прогресивната загуба на нигростриарни неврони води до денервационна свръхчувствителност на допаминовите рецептори. От друга страна пулсионното освобождаване на допамин

уврежда рецепторите. Тези два фактора променят чувствителността на допаминовите рецептори, баланса между D_1 и D_2 рецепторите и постсинаптичните транслационни механизми. Също така те изменят и активността на стриарните неврони, носещи допаминови рецептори. Като резултат от въздействието на тези фактори настъпва промяна на централните фармакодинамични отговори към леводопа. Прагът, при който се получава клинично подобрене от леводопа остава относително непроменен, но този за поява на дискинезии прогресивно се снижава. По този начин дозата на леводопа, която подобрява паркинсоновата симптоматика, доближава дозата, която предизвиква абнормните неволеви движения. По-нататък кривата на подобренето, в зависимост от дозата на леводопа, се променя по характер. Отначало има 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.

Двигателните флуктуации отначало имат формата на „*ефект на изчерпване*” („wearing off”) или „краткотраен отговор” който се определя като флуктуация в двигателната активност, свързана с поемането на всяка доза леводопа. Ефектът на медикамента се изчерпва преди поемането на следващата доза.

Намалената двигателна активност в края на дозата корелира с ниските серумни нива на леводопа. Дневните двигателни 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. Постепенно ефектът от единичната доза леводопа се скъсява толкова, че се доближава до времето на плазмения полуживот на медикамента.

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

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

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

е много намалена или липсваща.

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

Дискинезиите представляват абнормни неволеви движения, които са хореоформени или наподобяват дистония, тикове или миоклонус. Възникват поради промяната в постсинаптичната чувствителност и нарушения баланс между активността на D_1 и D_2 допаминовите рецептори в striatum. Нарушеният баланс между потискащия невротрансмитер допамин и възбудния невротрансмитер глутамат в посока на относително високото ниво на глутамата, поради намаленото ниво на допамин, допринася за възникването на дискинезиите. Дискинезиите и флуктуациите са тясно свързани, но неволевите движения могат да се появят по-рано от флуктуациите. Трябва да се има предвид, че появата на дискинезии или дистонии може да бъде проява на предозиране на леводопа терапията.

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

„Дискинезията в периода на пиковата доза“ (peak dose) се появява най-често и най-рано. Има хореичен и по-рядко дистоничен характер. Появява се когато плазмената леводопа и мозъчната допаминава концентрации са високи и са над прага на подобрение

на двигателната активност. При пациенти с напреднала Паркинсонова болест терапевтичният прозорец е стеснен, така че при прием на доза леводопа, която повлиява паркинсоновите симптоми се предизвикват и дискинезии.

„Двуфазните (diphasic) дискинезии” се срещат по-рядко. Появяват се по-късно в прогресията на заболяването, след като пациентите вече са имали дискинезия в периода на пиковата доза. Може да има хореичен или дистоничен характер и засяга предимно долните крайници. Тя е по-тежка и по-трудно се понася от пациентите. Появява се в началото и в края на „on” фазата. Появява се, когато плазменото ниво на леводопа се покачва след приемане на единична доза. С достигане на праговата концентрация за поява на „on” фазата дискинезията намалява или изчезва, за да се появи отново, когато плазменото ниво на лекарството намалява.

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

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

Дистонията в „off” периода настъпва в периода на изчерпването на ефекта на единичната доза.

Феноменът на „замръзване” може да се появи при всеки двигателен акт, но има най-голямо значение когато ангажира ходенето. Може да бъде свързан с недостатъчна или ексцесивна доза на леводопа. При повечето пациенти не е зависим от терапията и се предполага, че не е допаминергично детерминиран феномен. Епизодите на замръзване са преходни, продължават от секунди до минути. Появяват се, когато

пациентът започне да ходи (колебание на старта), когато сменя посоката при ходене (колебание на обръщането), преминава през тясно пространство (врата) или му се отвлича вниманието.

Дизавтономии

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

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

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

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

Ортостатичната хипотония се дължи на нарушения на периферната и централната автономна 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 диа-

гностициране на артериална хипертония.

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

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

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

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

Падания

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

Невропсихични нарушения

Срещат се при една трета от пациентите и могат

да бъдат по-инвалидизиращи, отколкото двигателните нарушения.

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

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

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

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

Депресията се наблюдава при 40% от пациентите. 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, в някои случаи само по време на „off” перио-

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

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

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

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

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

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

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

Синдромът на неспокойните крака се среща

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

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

Диференциална диагноза

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

Лечение

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

През късната Паркинсонова болест монотерапията обикновено не е достатъчно ефективна. Комбинираното лечение дава възможност за намаляване на дозите на леводопа. При влошаване на симп-

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

Лечение на двигателните флуктуации

I. Медикаменти

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

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

3. Лечението с допаминов агонист намалява усложненията на късната Паркинсонова болест. Те

стимулират директно допаминовите рецептори и не изискват метаболитно преобразуване в активен продукт, за да осъществят фармакодинамичните си ефекти, поради което техният ефект не зависи от 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. Комбинираното лечение с допаминов агонист дава възможност да се намали дозата на леводопата с 30-40%. При пациенти с късна Паркинсонова болест допаминовите агонисти намаляват с около 30% „off“ и удължават „on“ периодите.

4. COMT инхибиторите (entacapone) дават възможност да се увеличи бионаличността и трансфера на леводопа към мозъка. COMT метаболизира леводопата и допамина до 3-О-метилдопа и респективно до 3-метокситирамин в периферната и централна нервна система. COMT инхибиторите потискат COMT и периферния катаболизъм на леводопа до 3-О-метилдопа. Намалява формирането на 3-О-метилдопа, която се конкурира с леводопата за транспорт по пътя на големите неутрални мастни киселини в кръвообращението и мозъка. По този начин се повишава бионаличността на леводопа, без да нараства максималната плазмена концентрация. Тези ефекти са налице когато COMT инхибиторите се прилагат едновременно със стандартните или с контролирано освобождаване форми на леводопа. По този начин се избягват пиковите плазмени концентрации на леводопа, които водят до двигателни флуктуации. Прилагат се само едновременно с леводопа (200 mg с всяка доза) и често предизвикват дискинезии около 24 часа след прилагането на първата доза. Това налага намаляване на дозата на леводопа с около 30%.

Медикаментът може да се приложи при пациенти с двигателни флуктуации, като намалява „off” периодите с 25 до 30%. Клиничната практика не показва добро повлияване на двигателните нарушения, а нарастването на дискинезиите води до влошаване на пациента.

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

6. МАО-В инхибиторите рядко могат да имат ефект върху двигателните флуктуации и да удължат „on” периода.

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

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

II. Повлияване на отделните видове двигателни флуктуации

При **феномен на изчерпване** (wearing off) първата възможност е да се намалят единичните дози на **стандартната леводопа** и да се увеличи честотата на приемите. Тази тактика е добра в началото, но по-

късно става неефективна. С малките дози се постига по-ниска плазмена концентрация на леводопа, която е под прага на двигателното подобрене. Дори и когато прагът е достигнат, по-малките дози и по-ниските плазмени концентрации водят до по-къс период на подобрене. Дневната доза може да достигне до 1500 mg.

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

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

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

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

Акинетичните кризи трябва да се лекуват бързо, защото ако пациентът не бъде изведен от тях, изходът може да бъде смъртен. Ако може да поема течности, веднага се дават 125 mg от дисперсната форма на леводопа, разтворена в около 100 ml вода.

При липса на ефект или при пълна невъзможност за гълтане, се започват бавни венозни инфузии на amantadine sulfate 200 mg/500 ml до 3 пъти дневно. След възстановяване на гълтането пациентът преминава на обичайната леводопа терапия, която може да се наложи да бъде повишена.

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

Лечение на дискинезиите

Подобно на двигателните флуктуации, дискинезиите представляват сериозен терапевтичен проблем.

I. Глутаматните антагонисти – амантадините (amantadine sulfat или amantadine hydrochloride) намаляват глутаматната трансмисия във вътрешната част на globus pallidum и повлияват дискинезиите. Осъществяват симптоматичният си ефект чрез нормализиране на съотношението допамин/глутамат, като намаляват нивото на глутамата. Няма данни за тяхната ефективност като монотерапия в ранната фаза на заболяването, но повлияват дискинезиите в късната фаза.

1. Amantadine sulfate се прилага в средна дневна доза 400 mg, но може да се прилага в по-високи дози (до 600 mg). Дозата се повишава през няколко дни със 100 mg до получаване на желания ефект, с минималната ефективна доза. При поява на стра-

нични ефекти спирането на лечението трябва да става постепенно.

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

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

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

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

1. Намаляване на единичните дози на стандартната леводопа (125 mg) и увеличаване на честотата на приемите до 5-6.
2. Замяна на леводопа с контролирано освобождаване със стандартните форми.
3. Преди нощният сън може да се назначи еднократно допаминов агонист или леводопа с кон-

тролирано освобождаване.

4. Ако ефектът е незадоволителен, се започва комбинирано лечение с добавяне към леводопа терапията на:

- неерготаминов допаминов агонист
 - COMT инхибитор
 - дисперсна форма на леводопа 125 mg при нужда, при акинезия, акинетични кризи, феномени на замръзване или нарушения в гълтането.
 - дисперсна форма на леводопа 125 mg вместо стандартен медикамент при ежедневна сутрешна акинезия.
 - Глутаматни антагонисти при дискинезии или акинетични кризи (интравенозни инфузии).
 - При недобро повлияване на дискинезиите и дистониите към терапията може да се добави baclofen до 60 mg дневно.
 - MAO-B инхибитори с оглед повлияване на двигателните флуктуации и за удължаване на „on“ периода.
 - при липса на достатъчен отговор към леводопа медикаменти се препоръчва прием на гладно и консумация на бедна на протеини храна.
5. Прилагането на антихолинергични медикаменти не се препоръчва.
6. Лечението на депресията продължава, както и през ранния стадий на заболяването.
7. Препоръчва се двигателен режим с умерени натоварвания.

III. Терминален стадий на Паркинсонова болест

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

Лечение

Съществуват четири метода за подобряване на състоянието при пациенти с възникнали тежки двига-

телни усложнения и изчерпан отговор към перорална терапия – прилагане на интестинален гел levodopa, foslevodopa/foscarbidopa инфузионен разтвор, apomorphine или дълбока мозъчна стимулация. Тези методи са свързани с различни устройства, които дозират подаването на медикаментите или стимулират определени мозъчни структури. Критериите за необходимост от асистирана с устройство терапия са прием на леводопа повече от 5 пъти на ден, наличие на off-периоди 2 часа дневно и на обезпокоителни дискинезии 1 час дневно. Четирите метода на лечение се прилагат когато всички други възможности са изчерпани и двигателните усложнения застрашават живота на пациентите. Не е задължително пациента да е приемал леводопа медикаменти с удължено освобождаване или с COMT инхибитори, антихолинергични медикаменти и COMT инхибитори. Изискват непрекъснат контрол и проследяване на състоянието на пациента в специализирани центрове. Допълнителните ползи от тези методи са подобряване на нощните нарушения в състоянието, намаляване на дневната сънливост и на риска от развитие на психози и поведенчески нарушения, намаляване на сутрешната акинезия. Недопаминергичните симптоми не се повлияват от нито един от трите метода, с изключение на тремора, който се повлиява слабо от субталамична дълбока мозъчна стимулация.

1. Дълбоката мозъчна стимулация чрез имплантирани електроди в специфични зони на мозъка се прилага в най-късния стадий на Паркинсоновата болест. *Субталамичната дълбока мозъчна стимулация*, която се прилага най-често и *стимулацията на globus pallidus internus* имитират ефекта на леводопа, като повлияват ригидността, брадикинезията, off-периодите и дискинезиите. Двата вида стимулация има сходни ефекти, но стимулацията на nucleus subthalamicus има по-добър ефект върху паркинсоновите симптоми и позволява редуциране на приеманата

перорално леводопа. Необходимостта от допълнително перорално прилагане на леводопа е по-голямо отколкото при лечение с ароморфин или дуоденална леводопа инфузия. Подобреното от лечението не е по-голямо отколкото по време на оп-фазата при прием на леводопа, но с по-малко дискинезии. Аксиалните паркинсонови симптоми, като дизартрия, постурална нестабилност и freezing феномените на походката не се повлияват. Ефекта от електростимулацията персистира до 5 години, след което настъпва адаптация и намаляване на ефекта. При едностранни симптоми се прилага контралатерална стимулация, но ефекта може да бъде двустранен. Двустранната дълбока мозъчна стимулация е по-ефективна, но дава повече странични ефекти. Стимулацията е с продължителност на импулса 60 ms и честота 130-180 Hz. Амплитудата на стимулацията (2-5 V) се увеличава бавно до получаване на оптимално съотношение между клинична ефективност и странични ефекти.

Стимулация на nucleus ventralis intermedius на thalamus, която повлиява само тремора се прилага по-рядко.

Подходящи за лечение са пациенти на възраст до 65-70 години, без когнитивни и психични нарушения, с преобладаващи дискинезии. Пациентите трябва да имат добър терапевтичен отговор към леводопа терапия, със слабо изразени аксиални симптоми. Подбора на пациентите трябва да се извършва от мултидисциплинарен екип, включващ невролог, неврохирург и клиничен психолог.

Сериозните усложнения са свързани с невропсихични и когнитивни нарушения (28%), инсулти (2%), вътремозъчно кървене (10%), постоперативни инфекции (1,6%), епилептични припадъци (2,4%), разместване на електродите (20%) и смъртност (до 5%) свързана с оперативната интервенция. Могат да възникнат и неврологични симптоми (дизартрия, диплопия, апраксия на отварянето на очите, фосфени,

парестезии, мускулни контракции), свързани с електростимулация на съседни анатомични структури. При 8% от пациентите се наблюдава наддаване на тегло, което може да се нормализира след 2 години. Ограничение за по-нататъшния живот на пациента е невъзможността за прилагане на магнитни полета – магнитно резонансно изследване, транскраниална магнитна стимулация и физиотерапия.

2. Apomorphine hydrochloride hemihydrate 10 mg/ml инжекционен разтвор под формата на непрекъсната подкожна инфузия чрез мини помпа е алтернатива на интестиналното приложение на леводопа. Ефективността му върху паркинсоновите симптоми е равна на тази на леводопа, защото той е най-потентния допаминов агонист. Намалява off-периодите и по-слабо дискинезиите, повлиява апатията и настроението. За да се повлияят дискинезиите трябва да се намали дневната доза на леводопа. Монотерапия може да се постигне само с много високи дози (над 100 mg дневно) ароморфин, което е свързано със сериозни странични ефекти. Инфузията започва с доза 1 mg/час, която се повишава с 0,5 mg/час всеки 2-4 часа в зависимост от поносимостта.

Подходящи са пациенти от всички възрастови групи, с преобладаващи дълги off-периоди, с близки хора, които се грижат за тях. Не са подходящи възрастни пациенти, с когнитивни нарушения, ортостатична хипотония, тежки системни заболявания (чернодробна, бъбречна или сърдечна недостатъчност) или анамнеза за допаминергична психоза.

Страничните ефекти са гадене и повръщане (10%), поява на нодули (70%), сомнолентност и седация (23%), ортостатична хипотония (5%), бъбречно увреждане (6%) и позитивиране на теста на Coombs. При пациентите използващи 24 часа дневно ароморфин могат да се развият нарушения в контрола на импулсите (патологично хазартно или интернет влече-

чение, компулсивно хранене), патологично либидо и остра параноя с опити за суицидизитет.

3. Прилагане на levodopa интестинален гел чрез портативна помпа през постоянна сонда, поставена чрез перкутанна ендоскопска гастростома. Продължителната и постоянна инфузия на леводопа има за цел подаването на стабилна и оптимална доза според индивидуалния терапевтичен прозорец. Медикаментът се подава директно в дуоденума, избягвайки проблемите със стомашния пасаж и конкуренцията с аминокиселините. Избягва се и пулсионното подаване на леводопа, която се дозираща и подава непрекъснато от компютър. Преди поставянето на постоянна перкутанна ендоскопска гастростома (PEG-J), трябва да се постави временна назодуоденална сонда, за да се определи повлияването на симптоматиката.

Дозата трябва да се титрира за постигане на оптимален клиничен отговор при индивидуалния пациент, което включва максимизиране на on-периодите и минимизиране на броя и времетраенето на off-периодите. Общата дневна доза е съставена от три индивидуално коригирани дози: сутрешна болусна доза, постоянна поддържаща доза и екстра болусни дози. Лечението обикновено е ограничено до будния период на пациента. Ако е медицински обосновано, лечението може да се прилага до 24 часа/ден.

Медикаментът, приложен като монотерапия, намалява off-периодите, времето с дискинезии и двигателните флуктуации. Намаляването на off-периодите е подобно на това, което се получава при дълбока мозъчна стимулация и прилагане на amorphine. Повлиява нощните симптоми, съня, умората, дневната сънливост, гастроинтестиналните, уринарни и сексуални нарушения. Намалява и риска от развитие на психоза и поведенчески нарушения.

Подходящ е при пациенти от всички възрастови групи, с ясни „on-off“ периоди, дълга продължителност

на „off“ периодите (над 2 часа) и преобладаващи дискинезии.

3.1. Интестиналният гел суспензия на levodopa-carbidopa (20/5 mg/ml) – Duodopa се прилага ежедневно по една касета от 100 ml (2000 mg levodopa/500 mg carbidopa).

Страничните ефекти настъпват през първите 2 седмици и са свързани с абдоминална болка (42%), гадене (28%), перитонит (2,8%), пневмоперитонеум, обструкция или разместване на катетъра и повреда на помпата. При 2,8% от пациентите се развива лека сензомоторна аксонна полиневропатия.

3.2. Интестинален гел на levodopa-carbidopa-entacapone (20/5/20 mg/ml) – LECIGON се прилага в препоръчителна дневна доза е 100 ml (2000 mg levodopa, 500 mg carbidopa и 2000 mg entacapone). Lecigon съдържа entacapone, който усилва ефекта на levodopa. За това може да е необходимо да се намали общият дневен прием на Lecigon със средно 20-35% в сравнение с предишната доза на levodopa-carbidopa. Продължителната поддържаща доза трябва да се базира на дневния прием на levodopa и първоначално намален до 65% от предишния дневен прием на levodopa. Наличието на entacapone намалява експозицията на levodopa като се запазва терапевтичният ефект. Намалява риск от появата на странични ефекти свързани с продължителната експозиция на levodopa (полиневропатия, деменция, кардиоваскуларни нарушения).

Най-често нежелани реакции са дискинезии (19%), стомашно-чревни симптоми, включващи гадене и диария (15% и 12% респективно), нарушения на мускулите и съединителната тъкан (12%), хематурия (10%).

4. Produodopa (foslevodopa/foscarbidopa – 240 mg/ml + 12 mg/ml) инфузионен разтвор за непрекъснатата подкожна инфузия, 24 в денонощието. Прилага се чрез помпата Vyafuser. В 1 ml се съдържат

240 mg foslevodopa и 12 mg foscarbidopa, еквивалентни на приблизително 170 mg levodopa и 9 mg carbidopa.

Продължителната и постоянна инфузия на леводопа има за цел подаването на стабилна и оптимална доза според индивидуалния терапевтичен прозорец. Началната скорост на инфузия на Produodopa се определя чрез преобразуване на досегашния дневен прием на леводопа в еквиваленти на леводопа (LE) и след това повишаване с оглед на 24-часово приложение. Дозата може да се коригира за постигане на клиничен отговор, който увеличава до максимум времето на on-периодите и свежда до минимум броя и продължителността на off-периодите. Максималната препоръчителна дневна доза на foslevodopa е 6 000 mg (или 25 ml от разтвора на ден, еквивалентно на приблизително 4 260 mg леводопа на ден).

За бързо овладяване на симптомите при започване на терапия с produodopa (в „off” период), непосредствено преди започване на терапията може да се приложи натоварваща болус доза (също така и ако помпата е била изключена за повече от 3 часа).

Produodopa заменя лекарствата, съдържащи леводопа, и инхибиторите на катехол-О-метил трансфераза (COMT). Ако е необходимо, могат да се приемат едновременно други класове лекарствени продукти за лечение на Паркинсонова болест.

Най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$) са събития на мястото на инфузията (еритем на мястото на инфузията, възел на мястото на инфузията, целулит на мястото на инфузията, оток на мястото на инфузията, болка на мястото на инфузията и реакция на мястото на инфузията), халюцинации, падане, тревожност и замаяване.

Лечението в терминалния стадий се провежда от невролог:

1. Дълбока мозъчна стимулация, levodopa интестинален гел, ароморфин хидрохлорид или foslevodopa/foscarbidopa инфузионен разтвор, се

прилагат когато двигателните усложнения не могат да бъдат повлияни по друг начин.

2. Дълбоката мозъчна стимулация се предпочита като метод на лечение при пациенти на възраст до 65-70 години с преобладаващи дискинезии, но добър отговор към леводопа терапия и липса на когнитивни и психични нарушения. Подбора на пациентите трябва да се извършва от мултидисциплинарен екип, включващ невролог, неврохирург и клиничен психолог.

3. Ароморфин се предпочита при пациенти с преобладаващи дълги off-периоди, ако нямат когнитивни нарушения.

4. Levodopa интестинален гел инфузия се предпочита при пациенти с ясни „on-off” периоди, дълга продължителност на „off” периодите (над 2 часа) и преобладаващи дискинезии.

5. Produodopa е подходящ за пациенти с тежки моторни флуктуации, при които пероралната терапия не повлиява ефективно симптомите.

6. Четирите метода на лечение на лечение изискват непрекъснат контрол и проследяване на състоянието на пациента в специализирани центрове.

Лечение на дизавтономии

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

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

Сексуалните нарушения ако се дължат на депресия се повлияват от антидепресанти. Не бива да се използват трициклически антидепресанти, SSRI и MAO-A инхибитори, които водят до импотентност. При

тревожност добър ефект се постига с анксиолитици. Повишаването на дозите на антипаркинсоновата терапия може да подобри сексуалните нарушения.

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

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

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

Дизфагията се повлияват от повишаване на дозите на антипаркинсоновото лечение.

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

Лечение на паданията

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

Лечение на невропсихичните усложнения

При поява на **халюцинации и делир** или обърканост на първо място се изключват всички миорелаксанти, трициклически антидепресанти, анксиолитици, седативни и антиспазмолитични медикаменти.

Коригират се при нужда дехидратацията, електролитния дисбаланс, метаболитните нарушения и се лекува инфекцията, ако има такава. Ако няма ефект се преминава към изключване на антипаркинсоновите медикаменти, като се внимава да не се влоши драстично паркинсоновата симптоматика. При всички случаи пациента трябва да остане на стандартна леводопа, а препаратите с контролирано освобождаване да се спрат. Това не бива по никакъв повод да става внезапно, изключването става по групи медикаменти през 3-4 дни, като при липса на ефект се преминава към следващата група. Внезапното изключване може да доведе до малигнен невролептичен синдром. В случай, че тези мерки не са достатъчни е необходимо да се започне антипсихотична терапия с clozapine 12,5 mg преди лягане и дозата да се увеличи постепенно до 25-75 mg, в зависимост от ефекта. Медикаментът не блокира допаминовите рецептори и не влошава Паркинсоновата болест. Всяка седмица трябва да се изследва кръвната картина, тъй като агранулоцитозата е най-сериозното усложнение.

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

Депресията в някои случаи се повлиява от повишаване на дозите на антипаркинсоновата терапия. Необходимо е и лечение с антидепресанти, като се предпочитат медикаменти от групата на SNRI (серотонин-норадреналин реѐптейк инхибитори) и трициклически антидепресанти.

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

Ажитираността се повлиява чрез редуциране на антипаркинсоновата терапия в същия ред, както при

поява на халюцинации и лечение с анксиолитици (alprazolam 0,5-1,0 mg дневно).

Лечение на нарушенията на съня

В случай, че **инсомнията** е предизвикана от трудно обръщане в леглото, добавянето на леводопа с контролирано освобождаване преди лягане или включването на допаминов агонист решават проблема. Ако се дължи на антипаркинсоновото лечение трябва да се намали дозата на MAO-B инхибиторите, глутаматните антагонисти, допаминовите агонисти и накрая на леводопа. Ако нарушенията на съня са свързани с депресия се препоръчва трицикличен антидепресант (amitriptyline 25-75 mg) или mirtazapine 30-60 mg, а ако са свързани с тревожност се включва alprazolam 0,5-1,0 mg или clonazepam до 2 mg преди лягане. В останалите случаи се препоръчват кратко действащи хипнотици (zolpidem 5-10 mg) преди лягане.

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

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

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

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

Усложнения от лечението

Синдромът паркинсонизъм-хиперпирексия

представлява вариант на невролептичния малигнен синдром.

Етиологията при пациенти с Паркинсонова болест е свързана с внезапно прекъсване на антипаркинсоновата терапия.

Патогенезата е свързана с функционален дефицит на допамин, поради тежко блокиране на допаминовите рецептори в striatum и в терморегулаторните и вазомоторни центрове в хипоталамуса. Това води до дезинхибиция на коровите и подкорови възбудни пътища. Могат да се засегнат също и норадреналина и серотонина.

Клинично симптомите се развиват за 24 до 72 часа. Нарушения ментален статус и екстремната мускулна ригидност са често първите симптоми. Характеризира се с триадата от автономна дисфункция (висока температура, преbledняване, обилно изпотяване, нестабилно кръвно налягане, тахикардия, тахипнея, белодробна конгестия), промени в менталния статус и двигателни нарушения (акинезия, тремор, хореоатетоза, ригидност миоклонии или дистония). За разлика от серотониновия синдром настъпват брадикинезия, аксиална мускулна ригидност тип „оловна тръба“, която не преобладава в долните крайници, хипорефлексия и няма мехурни нарушения. Може да настъпи рабдомиолиза, електролитен дисбаланс и метаболитни нарушения, миоглобинурия, бъбречна и дишателна недостатъчност, респираторен дистрес синдром, белодробна емболия, миокарден инфаркт, нарушения в коагулацията, дисеминирана интраваскуларна коагулация, епилептични припадъци, шок. Съзнанието може да е нарушено до ступор или кома и изходът може да бъде смъртен.

Лабораторните изследвания показват левкоцитоза и повишени нива на креатин фосфокиназата и чернодробните ензими. Реактантите на острата фаза

като албумин и серумните нива на желязото може да са намалени.

Диференциалната диагноза включва остри интоксикации (кокаин, амфетамини, екстази), метаболитни нарушения, енцефалит, менингит или субарахноиден кръвоизлив.

Лечението изисква ранна диагноза и се провежда интензивно поради високата смъртност достигаща 20% от пациентите. Необходимо е възстановяване на антипаркинсоновата терапия. Прилага се интравенозна рехидратация и намаляване на телесната температура. Прилагат се бензодиазепини, methylprednisolone, bromocriptine (5 mg 4 пъти дневно до 50 mg), carbamazepine, amantadine или електроконвулсивна терапия. При по-тежки случаи и хипертермия се прилага dantrolene sodium (2-8 mg/kg 4 пъти дневно до 10 mg/kg на доза).

Синдромът на допаминовата дисрегулация с нарушения на импулсния контрол е ятрогенно поведенческо нарушение свързано с ексцесивна стимулация на централната допаминергична система свързана с възнаграждение.

Етиологията е свързана с пациенти с Паркинсонова болест и със синдрома на неспокойните крака, лекувани се с pramipexole, ropinirole, pergolide, bromocriptine и монотерапия с леводопа.

Клинично протича с патологично залагане и пазаруване, пътуване, хиперфагия, компулсивно извършване на повтарящи се механични дейности и хиперсексуалност.

Лечението изисква корекция на антипаркинсоновата терапия.

Синдромът на компулсивно извършване на повтарящи се механични дейности възниква при лечение с допаминергични медикаменти на пациенти с Паркинсонова болест и със синдрома на неспокойните крака.

Клинично протича с извършване на автоматични

стереотипни, безсмислени дейности, които пациента харесва или умее да извършва. Често се наблюдава боравене с технически средства (радиоапарати, машини), повтарящо се почистване на помещения или предмети, ексцесивно внимание към личната хигиена.

Лечението изисква корекция на антипаркинсоновата терапия.

Общопрактикуващият лекар

Трябва да преглежда пациента 1 път месечно и при всяко влошаване. Да наблюдава за:

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

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

Неврологът

Трябва да преглежда пациента на всеки 3 месеца и при всяко влошаване за корекция на терапията. Да наблюдава за влошаване на двигателните функции и да прилага симптоматично лечение.

- Пациентите се хоспитализират в неврологично отделение от невролог при акинетична криза, влошаване на двигателните флукуации и дискинезии и при наличие на други, застрашаващи симптоми, като синдрома паркинсонизъм-хиперпирексия.
- При поява на халюцинации и обърканост се постъпва както при ранният стадий на заболяването
- При влошаване на симптомите се повишава внимателно дозата
- При акинетична криза и синдрома паркинсонизъм-хиперпирексия се прилага спешно лечение.

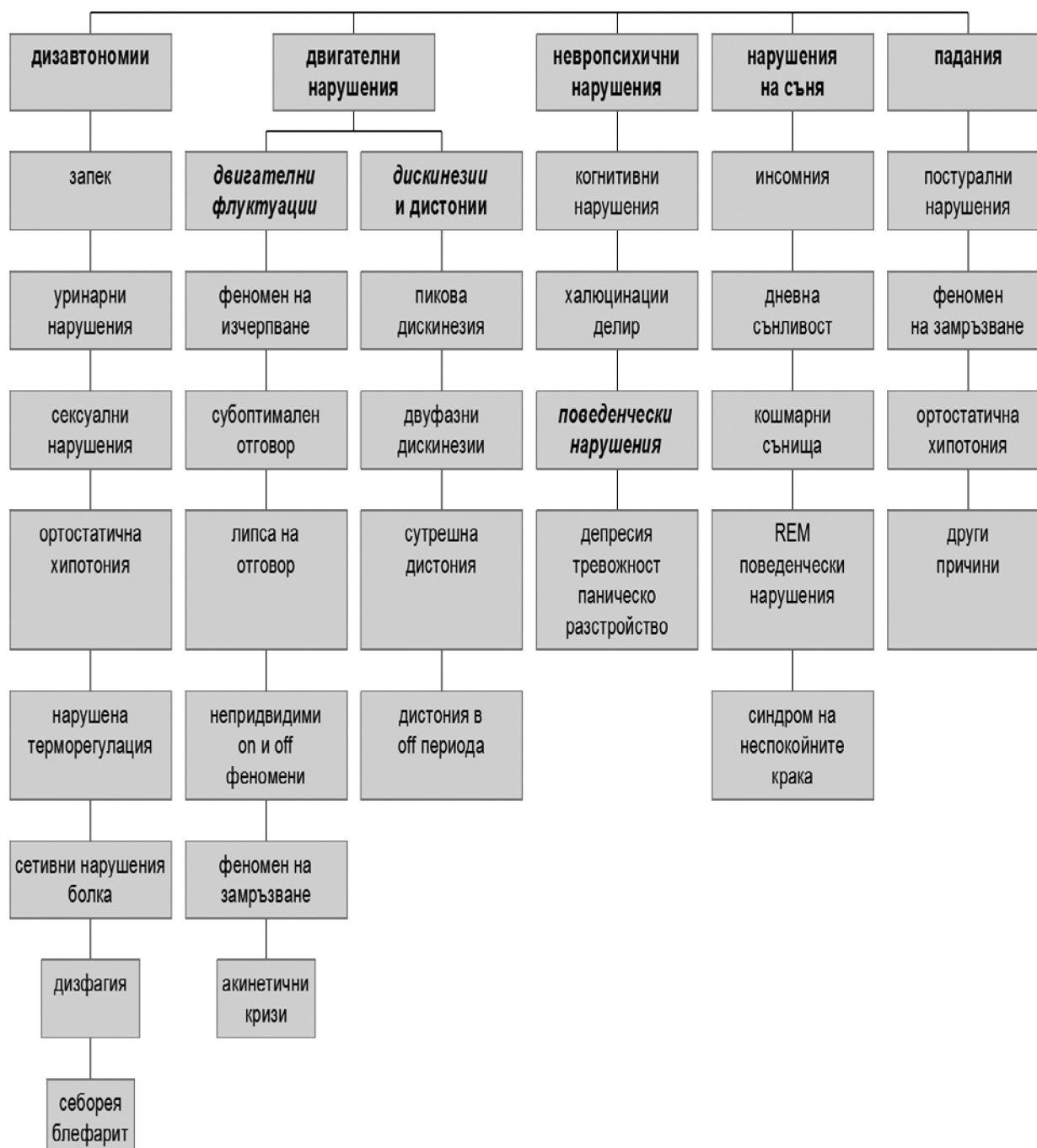
Медикаменти за лечение на Паркинсонова болест

Генерично наименование	Опаковки tabl. mg	Средна доза mg	Максимална доза mg
Levodopa/benserazide		750	1500
Стандартна форма	125, 250		
С контролирано действие	caps. 125		
Дисперсна форма	125		
Levodopa/carbidopa		750	1500
Стандартна форма	250		
С контролирано действие	250		
Гел суспензия за дуоденално приложение	касета 100 ml (2000 mg levodopa)	2000	
Инфузионен разтвор за подкожна инфузия	флакони по 10 ml (2400 mg foslevodopa)	1800 mg levodopa (2541 mg foslevodopa)	4250 levodopa (6000 mg foslevodopa)
Pramipexole	0,18 и 0,7	1,5	4,5
Ropinirole	0,25; 0,5; 1; 2 2; 4; 8	9	24
Rotigotine	Трансдермален пластир 2-8 mg/24 ч.	8 mg/24 ч.	16 mg/24 ч.
Apomorphine hydrochloride hemihydrate	amp. 10 mg/ml		100
Entacapone	200	600	800
Levodopa/ carbidopa/entacapone	100/25/200, 150/37,5/200 200/50/200		
Selegiline	5	10	10
Rasagiline	1	1	1
Amantadine hydrochloride	caps. 100	200	300
Amantadine sulfat	Инф. 200 mg/500 ml tabl. 100 mg	400 300	600 400
Biperiden	2	6	16
Trihexyphenidyl	2	6	15

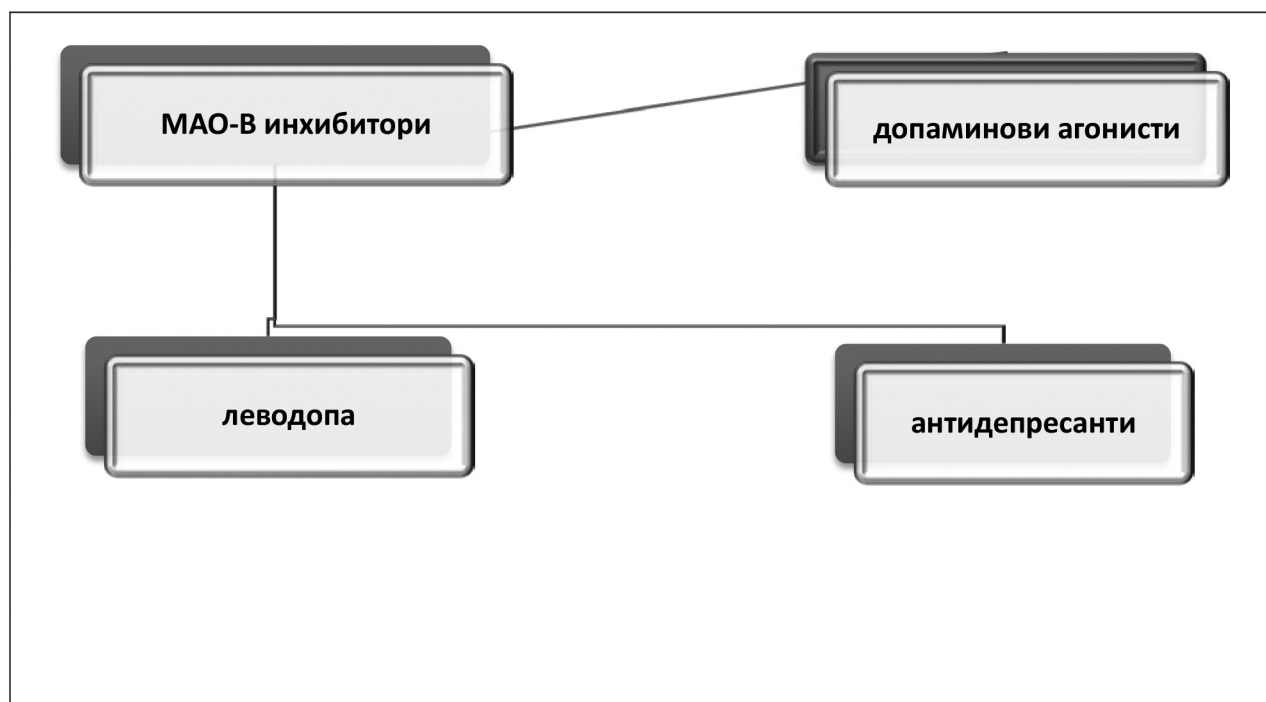
Медикаменти за симптоматично лечение на Паркинсоновата болест

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

Усложнения при късната Паркинсонова болест



Алгоритъм за лечение на ранната Паркинсонова болест



Алгоритъм за лечение на късната Паркинсонова болест

