

Рекомендації щодо діагностики та лікування хвороби Паркінсона

Хвороба Паркінсона — неухильно прогресуюче нейродегенеративне захворювання, в основі якого лежать нейромедіаторні розлади, спричинені апоптозом нігростріарних нейронів, які синтезують дофамін. За 200 років, що минули з часу клінічного опису захворювання лікарем загальної практики Джеймсом Паркінсоном, досягнуто колосальних успіхів у розумінні причин і механізмів розвитку патологічного процесу. Отримано нові можливості для його лікування, які й надалі розширюються, а також покращення якості та тривалості життя хворих. Ідеальний засіб для лікування хвороби Паркінсона має вповільнювати прогресування захворювання, запобігати розвитку дегенеративних змін, сприяти відновленню функціональної активності частково пошкоджених популяцій дофамінергічних нейронів (нейропротективний або нейрорепаративний ефекти). До сьогодні немає такого універсального способу, який би доказово призупиняв або хоч уповільнював прогресування захворювання. Втім, за раціонального застосування сучасних підходів для лікування цієї хвороби (як фармакологічних, так і нейрохірургічних) маємо змогу протягом багатьох років підтримувати працездатність та адекватну фізичну активність таких хворих.

Завдяки досягненням молекулярної біології, значного прогресу в галузі нейрофізіології та нейровізуалізації, неухильного розширення експериментальних досліджень, ідентифікації складного патобіохімічного каскаду згаданого захворювання, у центрі якого лежать порушення конформації («укладки») білка альфа-синуклеїну — основного компонента тілець Леві, фундаментальні уявлення про хворобу Паркінсона зазнали суттєвих змін. Упровадження в практику надійних методів імунохімічного визначення захворювання в тканинах мозку та нейронах периферичної нервової системи, а також концепції немоторних його проявів — основні передумови для тривалої, багаторічної премоторної (латентної) стадії нейродегенеративного процесу.

Зменшення кількості дофамінергічних нейронів і дофаміну, що ними виділяються, обумовлює клінічне ядро захворювання — поєднання акінезії, ригідності, тремору спокою і постуральної нестійкості. Стало очевидним, що досягнення симптоматичного покращення є необхідною, але недостатньою умовою для успішного лікування хвороби Паркінсона, оскільки багаторічне застосування протипаркінсонічних засобів призводить до тяжких ускладнень, які важко коригувати. Поява лише одного з них — дискінезій — збільшує прямі й непрямі витрати, пов'язані з їхнім лікуванням, на 1122 євро за рік на одного хворого — у разі легких дискінезій і до 4488 євро — тяжких форм. Це потребує розробки додаткових терапевтичних стратегій, спрямованих насамперед на зменшення ймовірності розвитку хвороби Паркінсона, адже її лікування стає як усе ефективнішим, так і більш складним і дорогавартісним. Наразі постає нагальна потреба у стандартизації інтервенцій, що має передбачати індивідуальний підхід до планування тактики ведення кожного пацієнта з дотриманням персоніфікованих особливостей фенотипу перебігу захворювання.

Під час підготовки видання враховано сучасні міжнародні рекомендації, відображені в клінічних настановах — третинних джерелах медичної інформації, а саме:

1. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on the therapeutic management of Parkinson's Disease, EFNS/MDS-ES Guidelines // European Journal of Neurology, 2013.
2. Pharmacological Treatment of Parkinson's Disease. A Review, B.S. Connolly, A.E. Lang, JAMA, 2014.
3. Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. Full guideline / NICE guideline NG 71 methods, evidence and recommendations, National Institute of Health and Care Excellence, 2017.

Перелік скорочень, що використовуються в рекомендаціях

ААН	– Американська академія неврології	ПЕТ	– позитронно-емісійна томографія
АДР	– агоністи дофамінових рецепторів	ПНП	– прогресуючий над'ядерний параліч
АТ	– артеріальний тиск	ПСП	– прогресуючий супрануклеарний параліч
ВШ	– відношення шансів	РКД	– рандомізоване клінічне дослідження
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск	САТ	– систолічний артеріальний тиск
ДДК	– ДОФА-декарбоксилаза	СВ	– стандартне відхилення
ДІ	– довірчий інтервал	СЗВ	– середні зважені відмінності
ДТЛ	– деменція з тільцями Леві	СІЗЗС	– селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну
ЕЕГ	– електроенцефалограма	ТКМС	– транскраніальна магнітна стимуляція
ІДД	– інгібітор ДОФА-декарбоксилази	ТЦА	– трициклічні антидепресанти
КБД	– кортико-базальна дегенерація	ХП	– хвороба Паркінсона
КТ	– комп'ютерна томографія	ЦНС	– центральна нервова система
КОМТ	– катехол-О-метилтрансфераза	ШПРО	– швидкі рухи очей
МАО-В	– моноаміноксидаза В	ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
МПТП	– нейротоксин (MFTP)		
МРТ	– магнітно-резонансна томографія		
МСА	– мультисистемна атрофія		
НПЗЗ	– нестероїдні протизапальні засоби		
ОФЕКТ	– однофотонна емісійна комп'ютерна томографія		

4. Canadian Guidelines on Parkinson's disease // Canadian Journal of Neurological Sciences, 2012.

5. The recommendations of Chinese Parkinson's disease and movement disorder society consensus on therapeutic management of Parkinson's disease, Transnational Neurodegeneration, 2016.

6. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical // Scottish Intercollegiate, SIGN Guidelines Network, 2010.

7. American Academy of Neurology. The Scientific and Clinical Basis for the Treatment of Parkinson's Disease, 2009.

8. Болезнь Паркинсона. Диагностические критерии и стратегия лечения / Ю.И. Головченко, И.Н. Карабань, Т.Н. Калищук-Слободин и др., 2008.

Класифікація досліджень

Дослідження класифіковані з використанням схем, запропонованих Американською академією неврології (ААН) і розподілені за рівнем доказовості:

- клас I і клас II – рандомізовані клінічні дослідження;
- клас III – інші контрольовані дослідження;
- клас IV – решта досліджень.

Для позначення ступеня рекомендації щодо кожного препарату застосовували керівництво ААН із класифікації рекомендацій:

- А – встановлена ефективність;
- В – ймовірна ефективність;
- С – можлива ефективність;
- U – немає даних або вони суперечливі;
- GPP – відсутні чіткі наукові докази, інформація ґрунтується на думці експертів.

Список та контактна інформація осіб, які брали участь у розробці

Боданова Ірина В'ячеславівна, д.мед.н., провідний науковий співробітник ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків.

Дзяк Людмила Антонівна, чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., професор, завідувач кафедри нервових хвороб та нейрохірургії ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Карабань Ірина Миколаївна, д.мед.н., професор, завідувач відділу клінічної фізіології та патології екстрапірамідної нервової системи з центром паркінсонізму ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

Карасевич Ніна Василівна, к.мед.н., провідний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології екстрапірамідної нервової системи ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

Костюк Костянтин Романович, д.мед.н., професор, завідувач відділу функціональної нейрохірургії та нейромодуляції ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

Мищенко Тамара Сергіївна, д.мед.н., професор, завідувач відділу судинної патології мозку ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків.

Московко Сергій Петрович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця.

Саноцький Янош Євгенович, к.мед.н., завідувач неврологічного відділення Львівської обласної лікарні, м. Львів.

Слободін Тетяна Миколаївна, д.мед.н., професор кафедри неврології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ.

Литвиненко Наталія Володимирівна, д.мед.н., професор, завідувач кафедри нервових хвороб із нейрохірургією та медичною генетикою ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

Загальні відомості про хворобу Паркінсона

Хвороба Паркінсона (ХП) — хронічно прогресуюче захворювання головного мозку, яке переважно пов'язане з дегенерацією дофамінергічних нейронів чорної субстанції з накопиченням у них білка альфа-синуклеїну та утворенням особливих внутрішньоклітинних включень (тілець Леві), що проявляється поєднанням гіпокінезії з ригідністю, тремором спокою і постуральною нестійкістю, а також широким спектром немоторних проявів (психічних, вегетативних, сенсорних та ін.).

У світі поширеність ХП істотно варіює — від 31,4 (у Лівії) до 328 (в Індії) на 100 тис. населення. За даними досліджень із найсуворішою методологією («door-to-door»), розходження більш вузькі — від 120 до 180 випадків на 100 тис. населення. Показник захворюваності при ХП коливається від 5 до 25 випадків за рік на 100 тис. населення (з віком його числові значення неухильно зростають). Серед осіб, які старші 60 років, поширення ХП досягає 1 %, а серед тих, кому за 80 років, — 4 %, що пов'язують зі «старінням» населення і покращенням виживаності пацієнтів із ХП. Припускають, що вказана тенденція може призвести до того, що кількість хворих на ХП до 2030 року збільшиться, порівняно з теперішнім рівнем, у 2 рази, і може досягти 9 млн.

Захворюваність на ХП у чоловіків дещо вища, ніж у жінок, а їхнє співвідношення серед згаданих осіб становить 1,46 відповідно.

Рівень смертності пацієнтів із ХП в 1,6–2,5 рази вищий, ніж у тій самій віковій групі населення. При ХП показник смертності є відносно низьким на початку захворювання до 60 років, проте різко зростає в більш пізньому початку. До введення леводопи в клінічну практику (50–60-ті рр.) середня виживаність пацієнтів із ХП становила 10,8 року. За останні 50 років завдяки застосуванню леводопи, а також покращенню соціальних умов тривалість життя зросла більш ніж

на 5 років. Так, у пацієнтів із дебютом ХП у віці 60–65 років тривалість життя, що залишилась, у середньому становить приблизно 20 років. Сприятливий вплив леводопи на виживаність позначається лише на перших 8–9 років хвороби, якщо лікування починається до втрати постуральних рефлексів, тобто в кінці другої — на початку третьої стадії хвороби. Наявність деменції, галюцинацій, переважання акінетико-ригідної форми з раннім порушенням рівноваги і ходіння, а також дисфагії підвищують рівень смертності.

Вкрай рідко ХП є безпосередньою причиною смерті, найчастіше до фатальних наслідків вказаного захворювання призводять пневмонія, серцево-судинна патологія, онкологічні хвороби. Серед факторів ризику розвитку ХП: літній вік, чоловіча стать, наявність родичів, які страждають на паркінсонізм, контакт із гербіцидами та пестицидами. Менш чітко встановлено дію таких факторів, як черепно-мозкова травма, контакт з токсичними сполуками (наприклад, із важкими металами), низька фізична активність та надмірна маса тіла.

До захисних чинників, що зменшують ризик розвитку ХП, належать паління, вживання кави, помірно високий рівень уратів у крові. Є менш переконливі дані щодо фізичної активності, прийому нестероїдних протизапальних засобів, статинів та антагоністів кальцію. Вживання алкоголю і такі традиційні фактори ризику, як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, очевидно, не впливають на ймовірність розвитку ХП.

Оскільки паркінсонізм — це синдром, який може бути наслідком різних захворювань, то нині виділяють три його основні види (табл. 1):

- Первинний паркінсонізм включає дегенеративні захворювання ідіопатичного або спадкового характеру, при яких синдром паркінсонізму є єдиним проявом. До них належать ХП та юнацький паркінсонізм.
- Вторинний (симптоматичний) паркінсонізм є результатом набутих захворювань певної етіології, інтоксикацій або побічної дії медичних препаратів — медикаментозний або судинний паркінсонізм.
- Паркінсонізм при мультисистемних дегенераціях ЦНС, що супроводжується іншими неврологічними синдромами (пірамідним, мозочковим, вегетативною недостатністю, деменцією), що визначається терміном «паркінсонізм-плюс». Частина з цих захворювань має спадковий характер — спіноцеребелярні дегенерації; інші — переважно спорадичні, наприклад, МСА або ПНП.

До цієї групи належать і спадкові метаболічні захворювання ЦНС (наприклад, гепатолентикулярна дегенерація), при яких, на відміну від вищевказаних хвороб, відомий метаболічний субстрат.

За даними як патоморфологічних, так і епідеміологічних досліджень, ХП — найчастіша нозологічна форма паркінсонізму — на її частку припадає від 50 до 80 % випадків. Частка судинного паркінсонізму становить від 0,3 до 12 % — настільки широкі розходження зумовлені браком загальноприйнятих критеріїв його діагностики. Від 4 до 22 % усіх випадків паркінсонізму можна пов'язати з прийомом фармакологічних засобів, проте до цього показника входять не лише прояви істинного медикаментозного паркінсонізму, але й ті, коли лікарські засоби лише «демаскують» нейродегенеративні захворювання, перебіг яких відбувається приховано, зокрема ХП. На частку МСА припадає від 1,7 до 12,5 % випадків паркінсонізму, на частку НПЗЗ — від 0,5 до 4,4 %.

Патогенез

Ключовим процесом, що призводить до загибелі нейронів при ХП, є надмірне накопичення в них білка альфа-синуклеїну, який і в нормі наявний у пресинаптичних закінченнях нейронів головного мозку. Отже, ХП, як і ДТЛ, МСА та деякі інші захворювання, належить до групи синуклеїнопатій.

Альфа-синуклеїн являє собою синаптичний гідрофобний білок, що налічує близько 140 амінокислот, який втрачає у воді впорядковану структуру, але зв'язуючись із клітинними мембранами, набуває альфа-спіральної конформації. В разі високої концентрації або мутації в гені альфа-синуклеїн може набути складчастої бета-структури, яка легко піддається полімеризації через зміну

Таблиця 1. Захворювання, які можуть призводити до синдрому паркінсонізму

Нозологічна категорія	Основні нозологічні форми	Код МКХ-10
Первинний паркінсонізм	Хвороба Паркінсона	G20
	Аутосомно-рецесивний юнацький паркінсонізм	G23.8
Вторинний (симптоматичний) паркінсонізм	Медикаментозний паркінсонізм	G21.1
	Посттравматичний паркінсонізм	G21.2
	Токсичний паркінсонізм	G21.2
	Постенцефалітичний паркінсонізм	G21.3
	Паркінсонізм при інших нейроінфекціях	G22
	Паркінсонізм при гідроцефалії	G21.8/G22
	Судинний паркінсонізм	G21.8/G22
	Постгіпоксичний паркінсонізм	G21.8/G22
	Паркінсонізм при інших захворюваннях	G22
Паркінсонізм при інших дегенеративних захворюваннях ЦНС (паркінсонізм-плюс)	<i>Переважно спорадичні форми</i>	
	Мультисистемна атрофія	G23.2/G90
	Прогресуючий над'ядерний параліч	G23.1
	Деменція з тільцями Леві	G23.8
	Кортикобазальна дегенерація	G23.8
	Хвороба Альцгеймера	G30/G22
	Хвороба Крейтцфельдта–Якоба	A81.0/G22
	<i>Спадкові форми</i>	
	Хвороба Гентінгтона	G10
	Спиноцеребелярна дегенерація	G11.2
	Хвороба Галлервордена–Шпатца	G23.0
	Гепатолентикулярна дегенерація	E83.0
	Палідарні дегенерації	G23.8
	Сімейна кальцифікація базальних гангліїв	G23.8
	Нейроакантоцитоз	G23.8
Дистонія-паркінсонізм (ДОФА-чутливі, зі швидким початком, зчеплені з X-хромосою)	G24.1/G24.2	

складу, спричинену утворенням агрегатів і фібрил. Спадкові форми ХП можуть бути пов'язані з мутацією гена альфа-синуклеїну. В сімейних випадках ХП описано дуплікацію і триплікацію гена альфа-синуклеїну, на підставі чого можна припустити, що збільшення продукції аномального або нативного альфа-синуклеїну може призвести до розвитку ХП.

Альфа-синуклеїн також задіяний у спорадичних випадках ХП, оскільки він є основним компонентом тілець Леві. Підвищений його рівень може бути наслідком порушення внутрішньоклітинної системи кліренсу білків, що здійснюється лізосомами і протеосомами. У хворих на ХП виявлено порушення функціонування вказаної системи, яке може пояснюватися старінням, окислювальним стресом, впливом запалення, токсинів довкілля.

Важливу патогенетичну роль у процесі дегенерації відіграють також:

- порушення функціонування мітохондрій і надмірне утворення активних форм кисню (окислювальний стрес);
- збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію внаслідок впливу надмірної кількості збуджувальних амінокислот (феномен ексайтотоксичності);
- запальна реакція мікроглії.

Припускають, що загибель клітин відбувається через активацію генетично запрограмованого механізму (апоптоз).

Зменшення кількості дофамінергічних нейронів у компактній частині чорної субстанції призводить до зниження вмісту дофаміну в смугастому тілі, що, своєю чергою, зумовлює дисфункцію нейронів інших базальних гангліїв, передусім, розгальмування та надмірну активність нейронів внутрішнього сегмента блідої кулі та ретикулярної частини чорної субстанції. Це спричинює гальмування таламокортикальних нейронів і дефіцит активації нейронів додаткової моторної кори, з яким пов'язують розвиток основних рухових проявів ХП. Гіперактивні глутаматергічні нейрони субталамічного ядра, що іннервують компактну частину чорної субстанції, можуть прискорювати дегенеративний процес у ній, замикаючи хибне коло.

Дані клініко-патоморфологічних співставлень і нейровізуалізаційних досліджень свідчать про те, що перші симптоми хвороби з'являються, коли кількість нейронів компактної частини чорної субстанції зменшується більш ніж на 50 %, а вміст дофаміну в смугастому тілі знижується більш ніж на 80 %.

Окрім дофамінергічних нейронів чорної субстанції, при ХП дегенерації піддаються й інші групи нейронів, зокрема нейрони дорсального ядра блукаючого нерва, нейрони нюхової цибулини, норадренергічні нейрони блакитної плями, серотонінергічні нейрони ядер шва, холінергічні нейрони ядра Мейнерта, а також нейрони кори великих півкуль і деякі вегетативні сплетіння. Тому, крім дефіциту дофаміну, виникає дисфункція серотонінергічних, норадренергічних і холінергічних систем. З ураженням екстранігральних структур пов'язані такі прояви хвороби, як аносія, вегетативна недостатність, депресія, деменція.

Отже, ХП можна розглядати як мультисистемну дегенерацію.

Стадії нейродегенеративного процесу при ХП

Відповідно до гіпотези Н. Braak (2002), що ґрунтується на даних оцінювання локалізації альфа-синуклеїн-вмісних змін у хворих із різною тяжкістю ХП та осіб, які не мали за життя клінічних ознак паркінсонізму, нейродегенеративний процес при ХП послідовно проходить шість стадій.

Стадія 1 — ураження дорсального моторного ядра блукаючого нерва, а також нюхової цибулини та прилягаючої частини переднього нюхового ядра. Отже, клінічно на цій стадії можуть виявлятися аносія та дисфункція ШКТ (наприклад, послаблення моторики кишечника і закрепи).

Стадія 2 — подальше зростання дегенеративних змін у дорсальному моторному ядрі та розповсюдженням дегенеративного процесу на ядра шва і магноцелюлярні частини

ретикулярної формації, особливо гігантоклітинне ретикулярне ядро. На цій стадії тільки Леві вперше з'являються в ділянці блакитної плями. Клінічно в цей період можуть спостерігатися сенсорні зміни, зокрема больові відчуття, а також емоційні розлади.

Стадія 3 — залучення компактної частини чорної субстанції (при цьому не відбувається зниження кількості нейронів) і мигдалини, а також педункулопонтинного ядра, орального ядра шва, холінергічних магноцелюлярних ядер базальних відділів переднього мозку, туберомамільярного ядра гіпоталамуса. Клінічно на цій стадії можуть розвиватися порушення сну та афективні розлади.

Стадія 4 — зниження кількості нейронів у компактній частині чорної субстанції, що призводить до розвитку класичних моторних проявів ХП. Крім того, до патологічного процесу залучається перехідна зона між стародавньою і новою корою — скроневи мезокортекс, що розташований у передньомедіальних відділах скроневої частки, а також гіпокамп. Через цю зону проходять проекції первинних зон кори до префронтальної кори, тому в цей період може розвиватися когнітивний дефіцит, зокрема послаблення пам'яті, а також втрата особистісної ініціативи та прояви вторинної лобної дисфункції.

Стадія 5 — критична загибель нейронів у компактній частині чорної субстанції. Відповідно на цій стадії розвиваються моторні флюктуації. Одночасно залучаються структури неокортекса, насамперед асоціативні зони в префронтальній, скроневи і тім'яній корі, що супроводжується зростанням когнітивних порушень і розвитком психотичних розладів.

Стадія 6 — посилення змін у раніше уражених структурах із залученням первинних моторних і сенсорних зон кори.

На думку Н. Braak, дегенеративний процес при ХП може розпочинатися з периферичних вегетативних (найперше мезентеріальних) сплетінь і розповсюджуватися далі центрипетально, згідно з логікою міжнейрональних зв'язків. Хоча його гіпотеза не враховує деякі клінічні нейровізуалізаційні та патоморфологічні дані, вона добре пояснює особливості еволюції клінічної картини захворювання, зокрема ранній розвиток таких немоторних проявів, як аносмія, закрепи, порушення сну, афективні розлади, і пізні розвинення виражених когнітивних порушень.

Клінічна картина хвороби Паркінсона

Ядром клінічної картини ХП є класична тріада рухових розладів: акінезія, ригідність, тремор спокою, до якої протягом хвороби додається четверта кардинальна ознака — постуральні порушення. Однак реальний спектр клінічних проявів ХП істотно ширший, оскільки поряд із руховими порушеннями включає різного роду немоторні симптоми, до яких належать різноманітні вегетативні, сенсорні, психічні порушення, а також розлади сну і бадьорості (табл. 2).

Акінезія

Акінезія — основний симптом ХП, що проявляється порушенням ініціації та сповільненістю рухів, зниженням амплітуди і швидкості повторюваних рухів, причому м'язова сила залишається незмінною. До інших проявів акінезії належать:

- гіпомімія, рідке кліпання очима;
- уповільнення мови (браділалія);
- монотонна гіпофонічна мова (диспросодія);
- дисфагія і пов'язана з нею слинотеча через утруднення ковтання слини;
- дихальні порушення;
- втрата співдружних рухів (ахейрокінез);
- човгаюча, маленькими кроками, хода;
- застигання;
- дрібний почерк зі зменшенням літер у кінці рядка (мікрографія);
- утруднення при поворотах у ліжку;
- сповільненість у повсякденній активності.

Таблиця 2. Основні моторні й немоторні симптоми хвороби Паркінсона

Ознаки	Час	Частота прояву, % ^a
Первинні моторні симптоми		
Тремор спокою ^b	При постановці діагнозу або пізніше	~ 70 при постановці діагнозу
Брадикаінезія	При постановці діагнозу	Усі пацієнти ^c
Ригідність	При постановці діагнозу або пізніше	~ 90
Ранні немоторні симптоми		
Гіпосмія	Може передувати діагнозу	25–97
Слабкість	Може передувати діагнозу	~ 60
Депресія	Може передувати діагнозу	~ 25
Розлади поведінки БДГ у фазі сну	Може проявлятися за 15 і більше років до постановки діагнозу	~ 30
Закрепи	Можуть передувати діагнозу	~ 30
Пізні симптоми		
Стойкі до лікування аксіальні симптоми	5–10 після появи перших симптомів	
• Блокада під час ходіння/постуральна нестійкість/падіння		~ 90 через 15 років захворювання
• Дисфагія		~ 50 через 15 років захворювання
Психічні розлади	5–10 після появи перших симптомів	
• Тривога		~ 55
Розлади вегетативної нервової системи	5–10 після появи перших симптомів	
• Постуральне запаморочення		~ 15
• Сіалорея		~ 30
• Нетримання сечі		~ 35
• Ніктурія		~ 35
• Сексуальна дисфункція		~ 20
Когнітивні порушення	Найчастіше посилюються в міру прогресування захворювання	
• Помірні когнітивні розлади		~ 35 при постановці діагнозу, 50 — через 5 років
• Деменція		> 80 через 20 років після постановки діагнозу

Примітки: a — частоту прояву симптомів оцінювали під час комплексних досліджень; b — у деяких пацієнтів може проявлятися тільки тремор спокою, але без брадикаінезії діагноз ХП не може бути вставлений; c — відповідно до Критеріїв банку головного мозку Товариства хвороби Паркінсона Великої Британії наявність брадикаінезії потрібна для постановки діагнозу ХП.

При виявленні ключового симптому ХП — акінезії — не можна забувати про характерну для людей літнього віку загальну рухову сповільненість, сутулість постави, що слід розцінювати як вікову екстрапірамідну недостатність.

Рухова сповільненість може спостерігатися в разі таких захворювань, як депресія і деменція.

Брадикакінезія половини тулуба помилково сприймається як геміпарез, який пов'язаний із порушенням мозкового кровообігу.

Гіпофонію і дисфагію можуть вважати за патологію ЛОР-органів або бульбарні порушення.

Ригідність

Пацієнт сприймає ригідність як скутість або відчуття стягування. М'язовий тонус, на відміну від пірамідного, у хворих на ХП — в'язкий, пластичний, монотонний, посилюється при кожному повторному пасивному русі в процесі перевірки (феномен «воскової ляльки») або поштовхоподібно змінюється (феномен «зубчастого колеса»). Ригідності при ХП притаманна обов'язкова асиметрія, яка зберігається протягом усього перебігу захворювання, навіть у вираженій стадії. Причому тонус у кінцівках переважає над аксіальним тонусом (його перевіряють у м'язах ший пасивними рухами голови хворого вбік або по колу).

Поява м'язового тонушу може бути причиною болю, особливо в ділянці плеча, що на ранніх етапах захворювання часто діагностують як артрит, бурсит. Ригідність здебільшого спричиняє сколіотичні зміни постави з нахилом у бік підвищеного тонушу, а також флексію в ліктьовому та колінному суглобах.

Тремор

Тремор — найвпізнаваніший симптомом ХП, проте тільки в половини пацієнтів воно спостерігається лише на початку захворювання, а у 15 % може не з'явитися взагалі ніколи.

Для ХП характерний тремор спокою, який зникає або зменшується в положенні витягнутих рук (постуральний тремор) і в процесі руху. У частини пацієнтів із цим захворюванням можливе посилення постурального тремору, який, на відміну від істинного інтенційного тремору (в разі ураження мозочка), відбувається у вертикальній, а не в горизонтальній площині. Іntenційний тремор у горизонтальній площині виключає ХП.

Сприйняття есенціального тремору за паркінсонічний — найчастіша діагностична помилка. На противагу паркінсонічному тремору спокою, есенціальний має кінетичну природу, тобто з'являється в процесі рухового акту, що спочатку утруднює, а надалі робить неможливим самообслуговування хворого — при піднесенні їжі до рота тремор посилюється, а це призводить до розливання і розсипання їжі, травмування столовими приладами та ін.

Слід пам'ятати, що есенціальний тремор переважно виявляється в родичів пацієнтів із ХП. При багаторічному перебігу він може доповнюватися окремими симптомами паркінсонізму, тому при тривалому спостереженні найчастішими є випадки правомірного виявлення ХП із первинно визначеним діагнозом есенціального тремору. В таких осіб встановлення додаткового діагнозу ХП допустиме лише в разі наявності всіх трьох симптомів паркінсонізму.

Постуральна нестійкість

Постуральна нестійкість не має бути зумовлена первинним порушенням зору, вестибулярною, мозочковою або пропріоцептивною дисфункцією. При ХП будь-яке зміщення центра ваги в разі зміни пози або при невдалому кроці не спричиняє компенсаторний рух тулуба і кінцівок, що призводить до падінь, які частіше відбуваються вперед, рідше — назад. Такі рухи можуть виникати під час ходіння, поворотів на місці, нахилів уперед, особливо в транспорті.

Визначення наявності постуральної нестійкості в пацієнтів із ХП є обов'язковим, оскільки саме цей паркінсонічний симптом визначає ступінь тяжкості захворювання, а його рання поява дає змогу запідозрити один із варіантів атипового паркінсонізму.

Для перевірки постуральної нестійкості проводять пробу на стійкість (тест штовхання Тевенара), коли лікар, стоячи позаду пацієнта і попередивши його, штовхає хворого за плечі на себе з такою силою, щоб пацієнт зробив крок назад. У нормі для підтримання рівноваги він рефлекторно нахиляє тулуб уперед і робить 1–2 кроки назад. За наявності постуральної нестійкості пацієнт повільно падає або ж робить багато дрібних кроків назад (ретропульсія).

Серед постуральних порушень виділяють камптоцефалію (синдром «звисання голови»), синдром «Пізанської вежі» (тонічне латеральне згинання тулуба) і камптокормію (синдром «зігнутою спини»). Ці симптоми значно інвалідизують пацієнтів, призводячи до порушення пересування і самообслуговування. Дві перші форми характерніші для багатосистемної атрофії, натомість камптокормія (КК) виникає поки при хворобі Паркінсона. КК часто супроводжується больовим синдромом, що змушує пацієнтів звертатися до ортопеда зі скаргами на «радикуліт», а призначене лікування, як правило, не дає результатів. Попри складність терапії КК, в її основі завжди лежить лікування основного захворювання.

Діагностика хвороби Паркінсона

Діагностику ХП проводять двома послідовними етапами:

- на першому — встановлюють синдромальний діагноз паркінсонізму, диференціюючи його з зовнішньо схожими станами, зокрема есенціальним або дистонічним тремором, афективними порушеннями (апатія, депресія, абулія), паратонією, істерією, апраксією ходіння (лобовою дисбазією) при судинних ураженнях головного мозку або гідроцефалії, гіпотиреозом;
- на другому — передбачено встановлення нозологічного діагнозу паркінсонізму і проведення диференціальної діагностики ХП з іншими захворюваннями, які можуть спричинити цей синдром.

Паркінсонізм належить до тих розладів, які можуть бути діагностовані на відстані. Розгорнута картина паркінсонізму з гіпомімією, човгаючою ходьбою, згорбленою позою, ахейрокінезом, тремором у руках за типом «згортання пігулок» настільки характерна, що її розпізнавання рідко призводить до хибних висновків. Проте на початковій стадії навіть досвідчені спеціалісти можуть відчувати діагностичні труднощі.

Багатьом хворим із початковими проявами паркінсонізму помилково визначають діагноз плечелопаткового періартрити, шийного або поперекового остеохондрозу, депресії. З іншого боку, паркінсонізм часом виявляють у хворих з есенціальним тремором, лобовою дисбазією (апраксією ходіння), гіпотиреозом, депресією або деменцією. Ключем до правильної діагностики паркінсонізму є розпізнавання його облігатного прояву — гіпокінезії — за допомогою спеціальних клінічних так званих сенсibiliзованих проб.

В додатку 1 наведено клінічні діагностичні критерії для хвороби Паркінсона Міжнародного товариства рухових розладів.

Класифікація хвороби Паркінсона

Хворобу Паркінсона класифікують за формою, відповідно до стадії та темпу перебігу захворювання.

Форми захворювання

Залежно від переважання в клінічній картині того або іншого симптому виділяють такі форми:

- Змішана (акінетико-ригідно-тремтлива) — характеризується наявністю всіх трьох основних симптомів у варіабельному співвідношенні. На її частку припадає 60–70 % випадків ХП.
- Акінетико-ригідна — притаманні виражені ознаки гіпокінезії та ригідності, до яких зазвичай рано додаються порушення ходіння та постуральна нестійкість. Тремор спокою не спостерігають або виражений мінімально, але може проявлятися постуральний тремор. На частку цієї форми припадає 15–20 % випадків ХП.

Таблиця 3. Шкала Хен-Яра

Стадія	Клінічна характеристика
0	Немає рухових проявів
1	Односторонні прояви захворювання
2	Двосторонні прояви захворювання без постуральної нестійкості
3	Помірно виражена постуральна нестійкість, можливе самостійне пересування
4	Значна втрата рухової активності, але пацієнт у змозі пересуватися
5	Без сторонньої допомоги пацієнт прикутий до ліжка або інвалідного візка

- Тремтлива — визначається домінуванням у клінічній картині тремтливого гіперкінезу, який зазвичай буває представлений як тремором спокою, так і постурально-кінетичним. Є ознаки гіпокінезії та ригідності, але здебільшого вони відходять на другий план. На частку цієї форми припадає 5–10 % випадків ХП. Особливостями цієї форми є відносна резистентність до препаратів леводопи, повільний, порівняно доброякісний перебіг, частіший позитивний сімейний анамнез.

У міру прогресування захворювання його форма може змінюватися. Скажімо, через редукцію тремору в процесі посилення хвороби може відбутися трансформація змішаної форми в акінетико-ригідну.

Стадії захворювання

Для клінічної практики рекомендовано послуговуватися оригінальною класифікацією стадій (ступінь тяжкості) ХП, запропонованою Хен і Яром [Hoehn and Yarh, 1967] (табл. 3).

В наукових дослідженнях переважно використовують модифіковану версію шкали, яка передбачає проміжні стадії (1,5 та 2,5). В межах розгорнутої стадії ХП, враховуючи потреби планування терапії, а саме відповідні втручання (нейрохірургічне, інтрадуоденальне введення леводопи/карбідопи), доцільно виділити такі варіанти:

- без флюктуацій і дискінезій;
- із легкими флюктуаціями та дискінезіями, що контролюються оптимальною консервативною терапією;
- із помірними флюктуаціями та дискінезіями, що частково контролюються оптимальною консервативною терапією;
- із тяжкими флюктуаціями та дискінезіями, які не контролюються оптимальною консервативною терапією (в разі прийому леводопи більш ніж 5 разів на день тривалість епізодів «виключення» — більш ніж 2 години; тривалість епізодів дезадаптувочої дискінезії — понад годину).

Темп прогресування

Виділяють три варіанти темпу прогресування ХП (за умов адекватного лікування):

- швидкий — зміна стадій захворювання (перша → друга або друга → третя) відбувається протягом 2 років або менше;
- помірний — зміна стадій відбувається понад 2 роки, але не більше п'яти;
- повільний — зміна стадій відбувається через більш ніж 5 років.

Результати дослідження останнього десятиліття свідчать, що тривалість перебування в одній стадії є варіабельною величиною (наприклад, у другій стадії — не перевищує 3 роки, а у третій — може досягати 10 років), що ускладнює застосування вказаної методики.

Альтернативним підходом до визначення темпу прогресування за часом досягнення третьої стадії може бути: при швидкому темпі прогресування ознаки третьої стадії з'являються менш ніж через 5 років від дебюту захворювання; при помірному — в межах від 5 до 10 років; при повільному — не раніше ніж за 10 років.

Слід також враховувати, що темп прогресування моторних і немоторних порушень може не збігатися.

Диференціальна діагностика хвороби Паркінсона

На другому етапі постановки діагнозу треба визначити, чи паркінсонічні симптоми є проявом ХП, симптоматичного чи атипичного паркінсонізму. Для встановлення діагнозу ХП найчастіше застосовують клінічні діагностичні критерії банку мозку Британського товариства хвороби Паркінсона (табл. 4).

Вказані критерії мали надвисоку специфічність (приблизно 98 %), тобто у 2 % випадків діагноз ХП, установлений за їхньою допомогою, потім не підтверджувався. Проте чутливість критеріїв була нижчою — приблизно 90 % (у 10 % випадків діагноз ХП помилково не виставлявся).

Однак із моменту розробки цих критеріїв минуло майже 30 років. За цей час уявлення про ХП суттєво змінились: більше уваги стали приділяти немоторним симптомам захворювання; у практику ввійшли нові методи нейровізуалізації. До того ж деякі пункти у традиційних критеріях потребували значної корекції. Так, наприклад, сімейний характер захворювання не може виключати наявності ХП, а попереднє лікування нейролептиками потребує уточнення дозування препарату та тривалості інтервенцій, інакше можна очікувати на дебют ХП, «демаскований» прийомом блокторів дофамінових рецепторів. Деякі із додаткових критеріїв, що підтверджують діагноз (асиметрія симптомів, яка зберігається, тривала реакція на препарати леводопи), можуть розвиватися у межах атипичного паркінсонізму. Все це потребує відповідних змін або виправлень у тактиці лікувальних заходів.

Рада експертів Міжнародного товариства з вивчення розладів рухів (MDS) розробила нові критерії, які були опубліковані наприкінці 2015 року (MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease). На їх підставі діагностичні ознаки ХП були розподілені на чотири групи.

I. Критерії діагностики паркінсонізму

Брадикакінезія в поєднанні щонайменше з однією з двох ознак:

- тремор спокою;
- ригідність.

II. Підтримуючі критерії:

- явна і виражена відповідь на дофамінергічну терапію;
- дискінезії піка дози;
- тремор спокою у кінцівці;
- гіпосмія, підтверджена тестом Пенсільванського університету (UPSIT), та/або симпатична денервація міокарда, підтверджена скінтиграфією міокарда з 123I-метайодбензилгуанідіном (MIBG).

III. Абсолютні критерії виключення:

- мозочкові знаки;
- парез погляду вниз або вповільнення вертикальних сакад;

Таблиця 4. Клінічні діагностичні критерії банку мозку Британського товариства хвороби Паркінсона

Критерії включення Крок 1-й	Критерії виключення Крок 2-й	Критерії, які підтримують діагноз Крок 3-й
<p>Брадикаінезія та хоча б один із наступних симптомів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • м'язова ригідність; • тремор спокою 4–6 Гц; • постуральна нестійкість, що не пов'язана з первинним порушенням зору, вестибулярною, мозочковою, пропріоцептивною дисфункцією 	<ul style="list-style-type: none"> • Повторні інсульти зі ступеневим прогресуванням паркінсонічних симптомів • Повторні травми голови в анамнезі • Енцефаліти в анамнезі • Окулогірни кризи • Лікування нейролептиками до початку появи паркінсонічних симптомів • Більш ніж один родич із ХП • Тривала ремісія • Чітка унілатеральне ураження після трьох років від початку захворювання • Супрануклеарний параліч • Мозочкові симптоми • Рання тяжка вегетативна дисфункція; • Рання тяжка деменція з порушеннями пам'яті, мови, праксису • Симптом Бабінського • Наявність пухлини мозку або гідроцефалії на КТ • Негативна відповідь на великі дози леводопи (при виключенні порушень усмоктання) • Вплив МППП-токсину 	<p>Потребує наявності трьох або більше критеріїв для точного діагнозу:</p> <ul style="list-style-type: none"> • односторонній початок; • тремор спокою; • неухильне прогресування; • асиметрія, що зберігається, з переважанням симптомів з боку, з якого починалось захворювання; • позитивна (70–100 %) відповідь на леводопу; • позитивна відповідь на леводопу протягом п'яти років прийому і більше; • клінічний перебіг — 10 років і більше

- поведінковий варіант лобово-скроневої деменції або первинна прогресуюча афазія за перші 5 років захворювання;
- «паркінсонізм нижньої половини тіла» більш ніж 3 роки;
- лікування нейролептиками достатньої тривалості в дозуванні, яке може спричинити медикаментозний паркінсонізм;
- немає явної відповіді на терапію леводопою у високих дозах (більш ніж 600 мг/добу);
- випадіння вищих видів чутливості (графестезія, стереогноз), апраксія або прогресуюча афазія;
- збереженість пресинаптичних дофамінергічних структур за даними однофотонної емісійної (ОФЕКТ) або позитронно-емісійної (ПЕТ) томографії;
- наявність іншого захворювання, здатного зумовити синдром паркінсонізму.

IV. «Червоні прапорці»:

- швидке прогресування порушень ходи, що потребує регулярного застосування інвалідного візка за перші 5 років захворювання;
- немає прогресування моторних симптомів протягом 5 років або більше, якщо це не зумовлено адекватно підбраною терапією;
- тяжкі бульбарні розлади за перші 5 років хвороби;
- інспіраторні дихальні розлади: денний або нічний стридор;
- тяжка вегетативна недостатність за перші 5 років, зокрема: виражена ортостатична гіпотензія (ОГ) — зниження систолічного артеріального тиску (САТ) на 30 мм рт. ст. або діастолічного артеріального тиску (ДАТ) на 15 мм рт. ст. протягом 3 хв після переходу із горизонтального положення у вертикальне або затримка, або нетримання сечі за перші 5 років захворювання (у чоловіків затримка сечі може бути також зумовлена наявністю гіперплазії

простати та асоційована з еректильною дисфункцією); часті падіння (більш ніж раз на рік), що зумовлені порушенням рівноваги, за перші 3 роки хвороби;

- асиметричний антероколіс або контрактури верхніх або нижніх кінцівок за перші 10 років захворювання;
- немає типових немоторних проявів за перші 5 років, включаючи порушення сну, вегетативну дисфункцію, гіпосмію, нейропсихіатричні розлади (депресія, тривога, галюцинації);
- незрозумілі пірамідні ознаки;
- симетричність симптомів паркінсонізму.

Перша група критеріїв потрібна для синдромальної діагностики паркінсонізму, який визначається як гіпокінезія в поєднанні з тремором спокою і/або м'язовою ригідністю. *У нових критеріях серед ознак, що дають змогу діагностувати синдром паркінсонізму, виключено постуральну нестійкість, оскільки при ХП вона виникає тільки на пізній стадії захворювання.*

Друга, третя і четверта групи – відповідно підтримуючі, абсолютні критерії виключення та «червоні прапорці» – слугують для диференціальної діагностики ХП з іншими нозологічними формами паркінсонізму. Згадана діагностика можлива лише, коли немає абсолютних критеріїв виключення, наявність останніх свідчить про інше захворювання. Відповідно до зазначених критеріїв можливі два рівні діагностики ХП – клінічно встановлена та клінічно ймовірна ХП. За наявності двох і більше підтримуючих критеріїв і за відсутності «червоних прапорців» може бути діагностована клінічно встановлена ХП; натомість за наявності одного або двох «червоних прапорців» і однакової або більшої кількості підтримуючих критеріїв – клінічно ймовірна ХП. У разі виявлення трьох і більше «червоних прапорців» діагноз ХП не можливо встановити.

Для підтвердження встановленого діагнозу ХП мають бути дані патоморфологічного дослідження, які свідчать про:

- зниження кількості нейронів і гліоз компактної частки чорної субстанції;
- наявність внутрішньоклітинних включень (тілець Леві) в нейронах, які збереглися.

Класичний підхід до патоморфологічної діагностики ХП потребує виявлення тілець Леві хоча б в одній клітині чорної субстанції або блакитної плями за відсутності патоморфологічних маркерів інших захворювань.

Усім пацієнтам із паркінсонізмом рекомендовано проведення нейропсихологічного дослідження, зокрема збір анамнезу в особи, яка здійснює догляд за пацієнтом, коротку оцінку когнітивного статусу, скринінгове дослідження задля виявлення порушення поведінки уві сні зі швидким рухом очей (ШРО), психотичних розладів, тяжкої депресії.

Оцінювання когнітивних і нейропсихіатричних симптомів у пацієнтів із підозрою на ХП передусім спрямоване на виключення інших нейродегенеративних захворювань, ніж на підтвердження діагнозу ХП.

Слід враховувати й наявні нейродегенеративні захворювання, які супроводжуються симптомами паркінсонізму (табл. 5).

Діагноз ХП буде ймовірним, якщо у хворого наявні:

- симетричність симптоматики (крім КБД, у разі якої часто спостерігають асиметричну ригідність і брадикінезію);
- немає тремору;
- рання поява постуральної нестійкості;
- переважання порушення ходи над брадикінезією в руках;
- переважання аксіальної ригідності над ригідністю кінцівок (високий тонус м'язів ший порівняно з тонусом у руках);
- погана відповідь на препарати леводопи або її немає взагалі (хоча на цей симптом не можна відразу орієнтуватися, оскільки перша відповідь може бути не зовсім адекватною).

Зазначені особливості початку паркінсонічного синдрому характерні для таких нейродегенерацій, як ДТЛ, МСА, ПСП, КБД, що мають свою специфіку (табл. 6).

Таблиця 5. Диференціально-діагностичні ознаки симптоматичного паркінсонізму

Захворювання	Діагностично важливі ознаки
Судинний паркінсонізм	Ознаки цереброваскулярного захворювання Підгострий розвиток (після інсульту) або нерівномірне прогресування з періодами стабілізації та часткового регресу симптомів Переважає акінезія та ригідність Переважне залучення нижніх кінцівок Поєднання з іншими симптомами ураження мозку (пірамідними, чутливими, координаторними та ін.) Низька ефективність препаратів леводопи Багатоосередкове ураження мозку за даними КТ/МРТ
Медикаментозний паркінсонізм	Зв'язок із прийомом нейролептику, метоклопраміду, цинаризину, резерпіну та ін. Підгострий розвиток Відносна симетричність симптомів Інші медикаментозні дискінезії Поступовий регрес симптомів після відміни препарату
Токсичний паркінсонізм (при отруєнні оксидом вуглецю, метанолом, марганцем, цианідами та ін.)	Зв'язок із прийомом токсичного препарату Підгострий розвиток Відносно симетрична симптоматика з переважаючим акінезією та ригідністю Поєднання з іншими неврологічними симптомами Характерні зміни у базальних гангліях при КТ/МРТ
Посттравматичний паркінсонізм	Зв'язок із тяжкою або легкою черепно-мозковою травмою, які часто повторюються
Постенцефалітичний паркінсонізм	Зв'язок із перенесеною вірусною інфекцією, підгострий розвиток симптомів із наступним поступовим регресом Окулогірни кризи
Пухлини мозку	Швидке прогресування Асиметрія симптоматики Ознаки внутрішньочерепної гіпертензії Дані КТ/МРТ
Нормотензивна гідроцефалія	Поєднання з апраксією ходіння, деменцією, нетриманням сечі При КТ/МРТ — різке розширення шлуночків головного мозку, що не відповідає ступеню розширення борозен Зменшення рухових порушень після виведення 30–50 мл ліквору

Таблиця 6. Особливості початку паркінсонічного синдрому

Деменція з тільцями Леві	Кортико-базальна дегенерація	Прогресуючий супрануклеарний параліч	Мультисистемна атрофія
Деменція, яка розвивається протягом року від початку моторних порушень	Деменція кіркова Апраксія Афазія	Супрануклеарний параліч (обмеження рухів очних яблук по горизонталі, пізніше — по вертикалі); часті скарги на труднощі погляду вниз; «застиглий погляд»	Комбінація екстрапірамідних, пірамідних, мозочкових, вегетативних розладів:
Галюцинації, психози ще до початку дофамінергічної терапії	Кіркові порушення чутливості	Екстензія шиї та тулуба, на відміну від «згинальної» пози при ХП	<ul style="list-style-type: none"> • постуральна гіпотензія; • порушення сечовипускання; • закрепи; • імпотенція; • порушення потовиділення; • нічні апное; • синюшність кистей
Широкі флюктуації у когнітивній сфері	Мимовільні рухи або «лівітація кінцівок» — феномен «чужа рука»	Дизартрія Дисфагія	Дизартрія Дисфагія
Вегетативні порушення	На МРТ — атрофія тім'яних часток	Деменція (розвивається пізніше) На МРТ — атрофія середнього мозку	Деменція На МРТ — атрофія мозочку і моста

Немоторні прояви хвороби Паркінсона

Для диференціальної діагностики ХП та інших захворювань із синдромом паркінсонізму помилковим є уявлення про ХП як хворобу з винятково руховими порушеннями. У клінічній картині згаданого захворювання, окрім чотирьох рухових феноменів — акінезії, ригідності, тремору спокою та постуральної нестійкості, виділяють і немоторні прояви ХП, які свідчать про залучення до патологічного процесу практично всіх функціональних систем організму (табл. 7).

Одним із найнадійніших критеріїв прижиттєвої діагностики ХП є стійка висока ефективність препаратів леводопи й АДР. Для визначення реакції на дофамінергічні засоби може стати в нагоді кількісне оцінювання за II та III частинами шкали UPDRS (додаток 2), яке проводять з інтервалом 3 місяці. Якщо навіть після призначення середньої дози леводопи (300–400 мг/добу) залишаються сумніви, рекомендовано збільшити дозування в 1,5–2 рази і знову оцінити стан пацієнта через місяць.

Якщо немає видимого покращення під час прийому леводопи в дозі 600–750 мг/добу або якщо оцінка за UPDRS знижується менш ніж на 2 бали, потрібна так звана гостра фармакологічна проба з леводопою: хворий приймає 200–250 мг леводопи в розчиненому вигляді, після чого через 1 і 2 години проводять формалізоване оцінювання ефекту за допомогою теплінгу або визначення часу проходження відстані завдовжки 10 метрів. Перед проведенням такої проби всі протипаркінсонічні засоби мають бути тимчасово відмінені. Для уникнення нудоти призначають домперидон по 20 мг 3 рази на добу протягом 24 годин.

Зважаючи на те, що гостра фармакологічна проба з леводопою часто дає як псевдопозитивні, так і псевдонегативні результати, її корисність обмежена, тому натепер вона не рекомендована для рутинної клінічної діагностики ХП.

Певне діагностичне значення може мати дослідження нюху, що виявляється порушенням уже на ранній стадії захворювання приблизно в 90 % пацієнтів із ХП. Проте нюх нерідко знижується також у хворих на ДТЛ, МСА, хворобу Альцгеймера, але, як правило, помічається збереженням при ПНП, кортикобазальній дегенерації, судинному паркінсонізмі, аутосомно-рецесивному ювенільному паркінсонізмі, що може мати диференціально-діагностичну вагу (табл. 8). Втім, для виявлення зниження нюху при ХП може знадобитися формалізоване оцінювання (наприклад, за допомогою Нюхового тесту Пенсільванського університету — UPSIT).

Здебільшого діагноз ХП встановлюють на підставі клінічних даних. Так, у разі класичної клінічної картини ХП потреба в проведенні нейровізуалізації не виникає. Однак за наявності атипових ознак (скажімо, за відсутності реакції на дофамінергічні засоби), незвичайного перебігу хвороби (наприклад, раннього розвитку порушень ходіння, деменції і т. д.) необхідне проведення КТ або МРТ голови для виключення інших причин синдрому паркінсонізму.

Для виключення гідроцефалії, пухлини мозку, внутрішньомозкової кальцифікації достатньо проведення КТ голови, але для виявлення більш тонких структурних змін, що допомагають встановити діагноз мультисистемної дегенерації або цереброваскулярної патології, потрібна МРТ. У хворих із мультисистемними дегенераціями під час МРТ нерідко вдається виявити деякі відносно специфічні ознаки (табл. 9).

Наразі перспективним діагностичним методом є транскраніальне ультразвукове сканування головного мозку, при якому у 80–90 % хворих на ХП виявляють зону патологічного гіперехогенного сигналу в проекції чорної субстанції, що, очевидно, спричинене підвищенням вмістом заліза. Така ознака залишається стабільною при наступному перебігу захворювання, а отже, не дає змогу відслідкувати його прогресування. Зважаючи на відносну доступність методу, його можливо застосовувати для ранньої діагностики ХП, навіть у продромальній стадії захворювання, проте отримані результати треба підтвердити клінічними даними. Приблизно 10 % клінічно здорових осіб мають гіперехогенний сигнал від чорної субстанції. Чи означає це підвищений ризик розвитку ХП, залишається нез'ясованим.

Таблиця 7. Немоторні прояви хвороби Паркінсона

<p>Вегетативні розлади</p>	<p>Дисфункція шлунково-кишкового тракту Стойкі закрепки</p> <p>Порушення сечовипускання Почастішання та імперативність сечовипускання Ніктурія Неповне випорожнення сечового міхура (через слабкість детрузора)</p> <p>Порушення статевої функції Еректильна дисфункція, гіперсексуальність</p> <p>Дисфункція серцево-судинної системи Ортостатична гіпотензія (після 3-хвилинного стояння систолічний тиск знижується більш ніж на 20 мм рт. ст., а діастолічний — більш ніж на 10 мм рт. ст.) — може бути причиною синкопальних станів, падінь, запаморочень, головного болю. Зменшення варіабельності серцевого ритму</p> <p>Порушення потовиділення Гіпогідроз (спричиняє непереносимість високої температури повітря) Гіпергідроз</p> <p>Порушення слиновиділення Сіалорея</p> <p>Сальність шкіри Себореїний дерматит</p>
<p>Порушення дихання</p>	<p>Пов'язані з гіпокінезією м'язів грудної клітини і діафрагми, з дисфункцією м'язів верхніх дихальних шляхів (зростають у період «виключення»)</p>
<p>Порушення чутливості</p>	<p>Порушення нюху, смаку Сенсомоторні розлади (біль, відчуття поколювання, печіння, свербіння, оніміння)</p>
<p>Психічні розлади</p>	<p>Когнітивні розлади Уповільненість процесів мислення (брадіфренія) Порушення уваги Обмеження здатності до запам'ятовування та активного відтворення вербальної та зорової інформації Зорово-просторові порушення (обмеження здатності копіювати і відтворювати з пам'яті малюнки та фігури)</p> <p>Деменція Після п'яти років та більше в разі появи перших симптомів Психотичні порушення: галюцинації, делірій</p> <p>Афективні порушення Депресія (часто спостерігається до клінічної маніфестації моторних симптомів) Тривога Апатія Обсесивно-компульсивний розлад (частіше — як ускладнення тривалої дофамінергічної терапії)</p>
<p>Порушення сну та бадьорості</p>	<p>Інсомнія Парасомнії (психомоторне збудження уві сні, нічні кошмари, мовлення уві сні, панічні атаки) — можуть з'являтися до основних моторних симптомів) Гіперсомнія (денна сонливість)</p>

У разі початку захворювання у віці до 50 років важливо виключити гепатоцеребральну дегенерацію, яка потребує щонайменше обстеження рогівки за допомогою щільної лампи, аналізу крові на церулоплазмін і МРТ.

Сучасні методи функціональної нейровізуалізації (ОФЕКТ, ПЕТ) із введенням різноманітних радіофармпрепаратів дає змогу з високою точністю оцінити стан пресинаптичних (нігростріарних закінчень) і постсинаптичних структур (табл. 10).

Судинний паркінсонізм

Судинне ураження базальних гангліїв та їхніх зв'язків є причиною не більш ніж 6–8 % випадків паркінсонізму. Діагностика судинного паркінсонізму значно полегшується за допомогою

Таблиця 8. Критерії діагностики прогресуючого над'ядерного паралічу

Облігатні ознаки	<ol style="list-style-type: none"> 1. Неухильно прогресуючий перебіг 2. Початок після 40 років 3. Парез вертикального погляду (вгору або вниз) 4. Розвиток вираженої поструральної нестійкості з частими падіннями на першому році захворювання
Ознаки, що заперечують діагноз ПНП	<ol style="list-style-type: none"> 1. Енцефаліт в анамнезі 2. Синдром «чужої» кінцівки; порушення складних видів чутливості 3. Галюцинації та марення, не пов'язані з дофамінергічною терапією 4. Кіркова деменція альцгеймерівського типу (з вираженою амнезією, афазією або агнозією) 5. Виражені, які рано розвиваються, мозочкові симптоми; вегетативна недостатність неясного генезу (ортостатична гіпотензія, імпотенція, розлади сечовипускання) 6. Виражена асиметрія симптомів паркінсонізму (особливо брадیکінезії) 7. Нейровізуалізаційні ознаки структурних змін головного мозку (наприклад, інфаркти базальних гангліїв і стовбура, фокальна (лобарна) атрофія) 8. Хвороба Уіппла, що підтверджена за допомогою ПЦР
Додаткові ознаки (необов'язкові для встановлення діагнозу)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Симетрична акінезія або ригідність, що більше виражена у проксимальному відділі, ніж у дистальному 2. Патологічна постава шії (ретроколліс) 3. Немає мінімальної або транзиторної реакції паркінсонічних симптомів на препарати леводопи 4. Ранній розвиток дисфагії та дизартрії 5. Ранній розвиток нейропсихологічних порушень, зокрема двох або більше з наступних ознак: апатії, порушення абстрактного мислення, зниження активності мовлення, ехопраксія або лобні знаки

Примітки: 1. *Можливий діагноз* потребує наявності паралічу і вертикального погляду (вгору або вниз) або вповільнення вертикальних саккад у поєднанні з вираженою поструральною нестійкістю з частими падіннями, що розвиваються на першому році захворювання. 2. *Ймовірний діагноз* потребує поєднання паралічу вертикального погляду (вгору або вниз) і вираженої, що рано розвивається, поструральної нестійкості. 3. *Достовірний діагноз* ПНП потребує патоморфологічного підтвердження.

Таблиця 9. Нейровізуалізаційні маркери нейродегенеративних захворювань, які викликають синдром паркінсонізму

Захворювання	MPT-ознаки
Прогресуючий над'ядерний параліч	Атрофія середнього мозку Розширення III шлуночка Підвищення інтенсивності сигналу від верхньої ніжки мозочка, білої кулі та червоного ядра (T2-режим) Атрофія лобової та скроневої кори
Мультисистемна атрофія	Атрофія та/або гіпоінтенсивний сигнал лушпини (putamen) (T2-режим) Гіперінтенсивна смужка по зовнішньому краю лушпини (T2-режим) Атрофія мозочка і моста Підвищення інтенсивності сигналу від мозочка, його середніх ніжок, нижніх олив, а також від поперечних волокон моста (симптом хреста) (T2-режим) Розширення IV шлуночка
Кортикобазальна дегенерація	Асиметрична атрофія тім'яної кори, підвищення інтенсивності сигналу (T2-режим) від обмеженої зони підкіркової білої речовини
Гепатолентикулярна дегенерація	Підвищення інтенсивності сигналу від базальних гангліїв, таламуса, стовбура мозку, білої речовини півкуль, мозочка (T2-режим)
Хвороба Крейтцфельда–Якоба	Підвищення інтенсивності сигналу від базальних гангліїв і таламуса (T2-режим)

Таблиця 10. Диференціальна діагностика паркінсонічного та есенціального тремору

Паркінсонічний тремор	Есенціальний тремор
Максимально виражений у кінцівці в стані спокою	Максимально виражений при утриманні пози і при пересуванні
Початково залучена одна з кінцівок, може бути одностороннім	Дебют із більш або менш симетричним залученням верхніх кінцівок
Тремор голови і голосових зв'язок не є характерним	В процес часто залучена голова і голосові зв'язки
Поєднується з іншими симптомами паркінсонізму	Немає симптомів паркінсонізму, але можливі легка атаксія при ходінні та феномен «зубчастого колеса»
Інвалідизація часто настає протягом 5–10 років	Захворювання прогресує дуже повільно

методів нейровізуалізації. Виявлення у хворого на паркінсонізм при КТ і МРТ судинного ураження мозку є необхідною, але недостатньою умовою для діагностики судинного паркінсонізму (табл. 11). Установлення діагнозу потребує наявності анамнестичних, клінічних або параклінічних ознак цереброваскулярного захворювання в поєднанні щонайменше з двома ознаками з наступних трьох: атипова клінічна картина, атиповий перебіг, зміни головного мозку ішемічного чи геморогічного характеру на КТ чи МРТ у стратегічних для паркінсонізму зонах.

Деменція з тільцями Леві

Порівнюючи з ХП, ДТЛ характеризується більш розповсюдженим дегенеративним процесом, який рано залучає не лише стовбурові структури і чорну субстанцію, але й інші відділи головного мозку, передусім, лімбічну систему і кору (особливо передню поясну звивину та медіальні відділи скроневої частки), а також базальне ядро Мейнерта. Крім патологічних змін, пов'язаних із накопиченням і агрегацією альфа-синуклеїну, під час патоморфологічного дослідження в головному мозку виявляють також накопичення бета-амілоїда у вигляді сенільних або невротичних бляшок, рідше — інші зміни, які властиві хворобі Альцгеймера (нейрофібрилярні клубочки).

Морфологічна і клінічна схожість ДТЛ із ХП, під час якої також нерідко розвивається деменція, дає змогу стверджувати, що вказані захворювання утворюють єдиний спектр (хвороба тілець Леві) і вирізняються лише просторово-часовою послідовністю залучення до дегенеративного процесу тих або інших структур мозку (табл. 12). ДТЛ частіше розвивається в осіб літнього віку і проявляється двома основними синдромами: деменцією та паркінсонізмом. Паркінсонізм нерідко має акінетико-ригідний характер, поєднується зі швидким прогресуванням постуральної нестійкості, часто буває резистентним до препаратів леводопи та іноді супроводжується камптокормією, фокальною дистонією або міоклонією, але в деяких випадках має всі характерні ознаки, які притаманні ХП.

Прийнятно в третини пацієнтів препарати леводопи та інші протипаркінсонічні засоби не є ефективними, в інших — вони нерідко чинять лише помірну дію, але в частини хворих леводопи не менш ефективна, ніж при ХП. Для клінічної діагностики ДТЛ найчастіше застосовують критерії McKeith et al., відповідно до яких вважають, що якщо деменція розвивається не пізніше ніж через рік після появи ознак паркінсонізму («правило одного року»), то діагностують ДТЛ, у протилежному випадку — ХП із деменцією. Проте ця межа є досить умовною.

Таблиця 11. Клініко-нейровізуалізаційні критерії діагностики судинного паркінсонізму

Діагноз судинного паркінсонізму встановлюють за наявності всіх наступних чотирьох критеріїв	
1	Поєднання гіпокінезії не менш ніж з одним із наступних трьох симптомів: ригідність, тремор спокою, постуральна нестійкість
2	Цереброваскулярне захворювання, що виявляється за даними анамнезу та клінічного огляду і/або нейровізуалізації (КТ/МРТ)
3	Наявність причинно-наслідкового зв'язку між паркінсонізмом і цереброваскулярним захворюванням, що доведено: а) особливостями перебігу паркінсонізму (гострий або підгострий початок, як правило, за перші 6 місяців після інсульту, флюктууючий перебіг із періодами швидкого погіршення, тривалої стабілізації та спонтанного регресу); б) відповідністю між клінічними і нейровізуалізаційними даними (виявлення під час КТ/МРТ змін у стратегічних для паркінсонізму зонах — численних двосторонніх ішемічних або геморагічних осередків у лущині або блідій кулі, а також осередків у лобових частках, середньому мозку або таламусі (з одного або обох боків), двостороннього обширного перивентрикулярного та/або субкортикального лейкоареозу)
4	Немає анамнестичних або клінічних даних, які вказують на іншу етіологію паркінсонізму

Примітка. На користь судинного паркінсонізму можуть також свідчити: а) особливості паркінсонічного синдрому: відсутність тремору спокою, переважне залучення нижніх кінцівок, двосторонній початок, ранній розвиток порушень ходіння та постуральної нестійкості, відсутність або нестійкість ефекту препаратів леводопи; б) відсутність синдромів: виражений псевдобульбарний синдром, пірамідний синдром, мозочкова атаксія, деменція і тяжкі тазові порушення, що рано розвиваються.

Мультисистемна атрофія

Мультисистемна атрофія (МСА) — спорадична мультисистемна дегенерація, що переважно уражає базальні ганглії, оливи, міст, мозочок, бокові роги спинного мозку, ядро Онуфа в крижовому відділі спинного мозку, яка клінічно проявляється поєднанням паркінсонізму з вегетативною недостатністю, мозочковим і пірамідним синдромами. Захворювання є причиною 2–6 % випадків паркінсонізму і найчастіше розвивається на шостому десятилітті життя. В основі МСА лежить накопичення і патологічна агрегація альфа-синуклеїну, але, на відміну від ХП, найперше відбувається в олігодендроцитах із формуванням особливих гліальних включень. Однак, поряд із ХП та ДТЛ, МСА належить до групи синуклеїнопатій (табл. 13).

Як повідомити діагноз пацієнту?

Інформування про діагноз — вкрай відповідальний момент, який неодмінно поєднаний із психологічною травмою для пацієнта. Лікар має відшукати спокійні та переконливі аргументи, які максимально зможуть «пом'якшити» надану інформацію та не посилити страхи пацієнта, але при цьому є правдивими і не відхиленими від реальності, що допоможе йому психологічно виважено сприйняти захворювання. Слід окреслити можливості тривалої терапії за умов позитивного диспансерного спостереження в лікаря-невролога, зауваживши, що хвороба буде вносити певні зміни до звичного устрою життя пацієнта, але вона не впливатиме на його тривалість. Питання щодо збереження якості життя є результатом гармонійних взаємостосунків хворого і лікаря. Втім, важливо наголосити на активній ролі самого пацієнта, який у міру своїх можливостей має брати участь в обговоренні пріоритету лікування, розуміти логіку вибраної фахівцем лікувальної тактики.

Необхідною умовою є особистісний підхід і належне лікування осіб, які страждають на ХП. Цей тандем насамперед залежить від відвертого спілкування з медичними працівниками. Пацієнтам із ХП варто надати можливість приймати виважене рішення, що ґрунтується на доступності відповідної інформації щодо фахової підтримки на підставі доступної доказової бази, яка відповідає галузевим стандартам.

Таблиця 12. Критерії клінічної діагностики ДТЛ відповідно до McKeith et al. (2005)

Група ознак	Характеристика ознак	Діагностична значущість ознак
1. Ключова (центральна) ознака	<ul style="list-style-type: none"> • Деменція, що визначають як прогресуюче когнітивне зниження, яке порушує соціальну або професійну діяльність* 	Необхідна для ймовірного або вірогідного діагнозу
2. Основні ознаки	<ul style="list-style-type: none"> • Когнітивні флюктуації з вираженими коливаннями уваги та рівня бадьорості • Зорові галюцинації, що повторюються, зазвичай чітко оформлені й деталізовані • Спонтанно виникаючі ознаки паркінсонізму 	Наявність однієї основної ознаки достатньо для ймовірного діагнозу, двох — для вірогідного
3. Ознаки, які підтверджують діагноз	<ul style="list-style-type: none"> • Розлади поведінки уві сні з БДГ • Виражена гіперчутливість до нейролептиків • Низьке захоплення в базальних гангліях радіофармпрепарату з дофаміновим транспортером (за даними ОФЕКТ та ПЕТ) 	Хоча б однієї ознаки достатньо для вірогідного діагнозу за наявності хоча б однієї з основних ознак; за відсутності основних ознак — достатньо для ймовірного діагнозу**
4. Ознаки, які підтримують діагноз	<ul style="list-style-type: none"> • Падіння або непритомний стан, що часто повторюються • Транзиторні незрозумілі епізоди втрати свідомості • Тяжка вегетативна дисфункція (ортостатична гіпотензія, нетримання сечі) • Галюцинації інших модальностей • Систематизоване марення • Депресія • Відносна збереженість медіальних структур скроневих часток при КТ/МРТ • Аномальне (низьке) захоплення МІБГ при сцинтиграфії серця • Виражена повільнохвильова активність на ЕЕГ із транзиторними гострими хвилями у скроневих відведеннях 	Часто наявні, але не мають доведеної діагностичної специфічності
5. Ознаки, які знижують вірогідність діагнозу	<ul style="list-style-type: none"> • Ознаки цереброваскулярного захворювання (осередкові неврологічні симптоми або відповідні дані нейровізуалізації) • Будь-яке інше соматичне або церебральне захворювання, що здатне частково або повністю пояснити клінічну картину • Поява симптомів паркінсонізму на стадії тяжкої деменції 	
6. Часова послідовність симптомів	Поява ознак деменції виникає до перших симптомів паркінсонізму або одночасно з ним (якщо останній наявний)***	

Примітки: * Порушення уваги, регуляторних та зорово-просторових функцій буває виражене уже на ранніх стадіях захворювання, тоді як порушення пам'яті може стати вираженим або стійким пізніше, з його прогресуванням. ** Вірогідний діагноз ДТЛ не може бути встановлений лише на основі ознак, що підтверджують діагноз. *** Якщо деменція виникає на фоні розгорнутої клінічної картини ХП, слід застосовувати термін «хвороба Паркінсона з деменцією». У клінічній практиці необхідно застосовувати той термін, який найбільш відповідає клінічній ситуації. При проведенні наукових досліджень, у яких необхідно розрізняти ДТЛ і ХП із деменцією, рекомендовано застосовувати «правило першого року» між початком деменції та паркінсонізмом. В інших дослідженнях обидва клінічні фенотипи можуть позначатися як «хвороба з тільцями Леві»

Під час спілкування з пацієнтами, які страждають на ХП, особам, які їх доглядають, слід проявляти співчуття та повагу, надавати хворим вільний доступ до відповідної правдивої та ґрунтовної інформації в разі прогресування хвороби. Заохочувати таких пацієнтів до самоконтролю для розуміння індивідуальних потреб і вподобань, а також дослухатися до тих, хто здійснює догляд, оскільки вони можуть відстежувати вплив захворювання на стан і поведінку хворого, а тому потребують відповідної інформації та підтримки.

Таблиця 13. Критерії діагностики мультисистемної атрофії

Достовірність діагнозу	Основні критерії	Додаткові ознаки/коментарі
Вірогідний діагноз МСА	<ul style="list-style-type: none"> Спорадичне прогресуюче захворювання, яке починається у віці старше 30 років Вегетативна недостатність (нетримання сечі, еректильна дисфункція або ортостатична гіпотензія) та Паркінсонізм із низькою реакцією на леводопу або Мозочковий синдром (атаксія, дизартрія, ністагм) 	Зниження систолічного артеріального тиску не менш ніж на 30 мм рт. ст. або діастолічного артеріального тиску не менш ніж на 15 мм рт. ст. у вертикальному положенні тіла
Імовірний діагноз МСА	<ul style="list-style-type: none"> Паркінсонізм або мозочковий синдром та Не менше однієї ознаки вегетативної недостатності та Не менше однієї ознаки із нижчеперахованих: симптом Бабінського, стридор, <p><i>МСА-П</i>: швидко прогресуючий паркінсонізм, низька реакція на леводопу, постуральна нестійкість за перші 3 роки, мозочкові знаки, дисфагії за перші 5 років; під час МРТ: атрофія лушпини, середньої ніжки мозочка, моста або мозочка, гіпометаболізм лушпини, стовбура або мозочка за даними ПЕТ</p> <p><i>МСА-М</i>**: паркінсонізм; під час МРТ: атрофія лушпини, середньої ніжки мозочка, моста; гіпометаболізм лушпини за даними ПЕТ; пресинаптична дофамінергічна дегенерація за даними ОФЕКТ або ПЕТ</p>	Імперативне або часте сечовиділення, неповне спорожнення сечового міхура, еректильна дисфункція, ортостатична гіпотензія (що не відповідає критеріям)

Примітка. *МСА-П – паркінсонічний тип МСА; **МСА-М – мозочковий тип МСА.

Зазначене спілкування має бути спрямоване на заохочення хворого до участі в обговоренні вибору та оцінюванні наданої допомоги. До того ж потрібно забезпечити баланс між наданням правдивої, реалістичної інформації про стан пацієнта і підтримкою почуття оптимізму.

Оскільки в осіб із ХП можуть погіршуватись когнітивні здібності та розвинутих депресія, їм варто подавати інформацію як усно, так і в письмовому вигляді, за необхідності індивідуально підібрану, адаптовану і погоджену із залученням галузевих спеціалістів. Також родичів та осіб, які здійснюють догляд за хворим, необхідно поінформувати про його стан та право на оцінювання допомоги, яку вони надають, із зазначенням доступних служб підтримки.

Пацієнти з ХП мають отримати детальний план здійснення відповідної допомоги, погоджений із ними, членами їхніх сімей, особами, які здійснюють догляд, і всіма суміжними спеціалістами (NICE, *рівень D*). Крім того, їм слід створити умови для відвідування медичного пункту, щоб забезпечити належне отримання спеціалізованих медичних послуг (NICE, *рівень D*). Можливість надання паліативної допомоги особам, які страждають на ХП, варто розглядати на всіх стадіях захворювання (NICE, *рівень D*).

Загальні підходи до лікування.

Основні класи протипаркінсонічних препаратів

Агоністи дофаміну

Із 10 агоністів дофаміну, що застосовують для лікування ХП і які представлені на ринку, п'ять є похідними ріжків (*рос. производные спорыньи*) (бромкриптин, каберголін, дигідроергокриптин, лізурид, перголід), а п'ять до них не належать (апоморфін, пірибедил, праміпексол, ропінірол, ротиготин).

За винятком апоморфіну та ротиготину, які вводять підшкірно і трансдермально відповідно, всі інші препарати використовують перорально. Натепер доступні форми праміпексолу та ропініролу з контрольованим вивільненням.

Монотерапія. Дигідроергокриптин, перголід, праміпексол, ропінірол і ротиготин — ефективні на ранніх стадіях ХП (*клас I*), бромкриптин і каберголін — вірогідно ефективні (*клас II і III*), лізурид — імовірно ефективний (*клас IV*).

Дані рандомізованого дослідження, присвяченого праміпексолу з тривалим вивільненням, під час якого порівнювали препарат зі стандартною його формою і плацебо, продемонстрували схожу ефективність і переносимість в обох групах прийому препарату.

Леводопа є ефективнішою, ніж будь-який з агоністів дофаміну для перорального прийому. Через 5 років відсоток пацієнтів, які могли продовжувати монотерапію агоністами дофаміну (бромкриптин, каберголін, перголід, праміпексол і ропінірол), прогресивно знижувався до 20 % (*клас I*).

Наразі відсутні дослідження, у яких би оцінювали перевагу стратегій початку лікування з агоністів дофаміну (бромкриптину і лізуриду) з наступним доповненням леводопою (*клас II*) або комбінації агоніста дофаміну з леводопою за перші місяці терапії. До того ж сумнівними є відомості щодо будь-яких клінічно значущих відмінностей між агоністами дофаміну. Ропінірол із тривалим вивільненням не засвідчив перевагу цього препарату із негайним вивільненням. Також не були продемонстровані відмінності між ротиготином і ропініролом (*клас I*).

Зокрема, немає порівняльних досліджень ефективності агоністів дофаміну з іншими протипаркінсонічними засобами.

Комбіноване лікування. Більшість агоністів дофаміну ефективні в лікуванні паркінсонізму в пацієнтів, які раніше приймали леводопу (*клас I*). Доступними є докази II класу для дигідроергокриптину і лізуриду.

У декількох дослідженнях I та II класу порівнювали симптоматичну дію при паркінсонізмі двох різних агоністів дофаміну (як порівняння слугував бромкриптин), які додавали до лікування леводопою. Проте фактори методологічного характеру не дають змогу зробити необхідні висновки.

В клінічній практиці розглядали зміну агоністів дофаміну через день (*клас IV*). Форми ропініролу і праміпексолу з негайним вивільненням на наступний день можуть бути замінені цими препаратами з тривалим вивільненням (*клас I*).

Бромкриптин і перголід порівнювали з толкапоном (*клас II*), суттєвих покращень моторних функцій виявлено не було.

Профілактика моторних ускладнень. Результати випробування I класу засвідчили, що раннє застосування агоністів дофаміну, порівняно з леводопою, може знижувати виникнення моторних ускладнень. Про схожі висновки повідомляли і для бромкриптину (*клас II*). Дані тривалого кагам-несичного спостереження вказують на невеликі відмінності результатів лікування між пацієнтами, які первинно були рандомізовані для прийому агоніста дофаміну (бромкриптин, праміпексол, ропінірол) або леводопи.

У рандомізованому дослідженні для оцінювання часу появи дискінезії порівнювали додавання ропініролу тривалого вивільнення до леводопи у хворих, симптоми яких недостатньо контролювані прийомом леводопи (*клас I*). Дискінезія розвивалась у 3 % пацієнтів, які приймали ропінірол із тривалим вивільненням, і у 17 % хворих групи леводопи. Час до виникнення дискінезії був значущо більшим у групі ропініролу.

Відсутні дані того, що одні агоністи дофаміну можуть бути ефективнішими, ніж інші щодо збільшення часу появи моторних ускладнень. Наразі опубліковано результати лише одного порівняльного дослідження II класу (ропініролу з бромкриптином), у якому не було зазначено жодних відмінностей у дискінезіях протягом 3 років. Також відсутні порівняльні дослідження щодо ефективності агоністів дофаміну з іншими протипаркінсонічними засобами.

Безпечність. Галюцинації, сонливість та набряки нижніх кінцівок частіше виникають під час прийому агоністів дофаміну, ніж леводопи (*клас I*). Ризик плевропальмонального, ретроперитонеального фіброзу та фіброзу серцевого клапана здебільшого має місце при прийомі похідних ріжків, ніж інших агоністів дофаміну. Недавно було встановлено, що розлади контролю над імпульсами є побічною дією агоністів дофаміну (5–15 %). Фактори ризику включають особистісні риси і молодий вік.

Леводопа

ДОФА-вмісні засоби найефективніші при ХП і розглядаються як базова терапія. Наразі застосовують препарати, які містять леводопу, з одним із інгібіторів периферичної ДОФА-декарбоксилази — карбідопу або бенсеразидом.

Леводопа проникає через гематоенцефалічний бар'єр, перетворюючись потім на нейротрансмітер дофамін, відновлює його резерв у головному мозку. Адекватне призначення цього лікарського засобу дає змогу підтримувати стабільну ефективність лікування протягом 7 років і більше, одночасно зберігаючи якість життя і подовжуючи його тривалість.

Водночас тривалий прогресуючий перебіг захворювання призводить до змін типової клінічної картини ХП, оскільки можуть з'являтися рухові флюктуації (застигання, феномен «зношування» одноразової та добової дози, феномен «включення–виключення») і медикаментозні дискінезії. Розвитку таких феноменів сприяють прогресуюча дегенерація нігстріарних нейронів, денервація стріатуму, зміна функції дофамінових рецепторів, а також порушення здатності нейронів до захоплення леводопи, синтезу дофаміну з леводопи, зберігання дофаміну і вивільнення його у синаптичну щілину.

Отже, незважаючи на значний симптоматичний ефект, протягом декількох років від початку проведення терапії леводопу в багатьох пацієнтів розвиваються побічні ефекти у вигляді рухових флюктуацій та різноманітні за своєю феноменологією медикаментозні дискінезії (хореїформні дискінезії піку дози, дистонія кінця дози, двофазна дискінезія та ін.). Механізм їхнього розвитку пов'язують із погіршенням функції та зменшенням кількості пресинаптичних D2-рецепторів дофаміну в чорній субстанції, а також розвитком денерваційної десенситизації та гіперчутливості постсинаптичних дофамінових рецепторів стріарної ділянки. Така «мозаїчність» функціонального стану D2-рецепторів (і частково D3) призводить до клінічно протилежних ускладнень: від феномену «заморожування» до різноманітних гіперкінезів — хореїчних, міоклонічних, торсійно-дистонічних.

Стандартні форми леводопи

Монотерапія. Ефективність леводопи вважається оптимальною. У дослідженні I класу підтверджено значуще, дозозалежне зниження показників за уніфікованою рейтинговою шкалою хвороби Паркінсона (UPDRS), порівнюючи з плацебо. Вказаний препарат забезпечує кращий симптоматичний ефект, ніж ропінірол (клас I), праміпексол (клас I), перголід (клас I), лізурид (клас III) і каберголін (клас I).

Комбіноване лікування. В клінічній практиці широко застосовують додавання леводопи до інших протипаркінсонічних засобів у пацієнтів зі стабільною ХП для покращення контролю симптомів (GPP).

Профілактика моторних ускладнень. Скорочення інтервалу між дозами і зменшення дозування може відтермінувати появу моторних ускладнень.

Безпечність. Побічні ефекти включають моторні ускладнення, факторами ризику яких є молодий вік, більша тривалість захворювання і доза леводопи. Нейропсихіатричні ускладнення рідко виникають на ранніх стадіях захворювання. Можуть спостерігатися шлунково-кишкові та серцево-судинні дисфункції.

Леводопа CR (контрольоване вивільнення)

Монотерапія. Стандартні форми леводопи і леводопа CR забезпечують схожий контроль симптомів в осіб з уперше діагностованою ХП (клас I), а також у пацієнтів із тривалим захворюванням без моторних флюктуацій (клас I).

Профілактика моторних ускладнень. Леводопа CR не затримує розвиток моторних ускладнень, порівняно зі стандартною її формою (клас I). У цих випадках показано застосування 3-компонентного препарату леводопа/карбідопу/ентакапон (Сталево).

Амантадин

Механізм дії амантадину пов'язують зі здатністю підвищувати синтез дофаміну в пресинаптичних терміналях і його вивільнення в синаптичну щілину, а також із гальмуванням зворотного захоплення дофаміну пресинаптичною мембраною. Показано, що при ХП порушується баланс не лише між дофаміном і ацетилхоліном, але й між дофаміном і глутаматом. У результаті настає відносно або абсолютне переважання дії збуджувального нейротрансмітера глутамату. При цьому збільшується надходження іонів Ca^{2+} у нейрони, підвищується рівень ацетилхоліну в нейронах смугастого тіла, активуються холінергічні системи і з'являються або посилюються тремор, ригідність та акінезія. Підвищення концентрації іонів Ca^{2+} у нігрозстріарних нейронах сприяє дегенерації цих нейронів. Збуджувальна дія глутамату опосередковується через рецептори N-метил-D-аспартата (NMDA). Амантадин є антагоністом NMDA-рецепторів. Використання амантадину знижує патологічне переважання глутаматергічної системи: знижується рівень ацетилхоліну у смугастому тілі, зменшується тремор, ригідність, акінезія. Зокрема, зменшення концентрації іонів Ca^{2+} у нігрозстріарних нейронах скорочує потенціал дегенеративного процесу (нейропротекторна дія).

Монотерапія. У дослідженнях II класу і систематичних оглядах підсумували, що внаслідок застосування монотерапії амантадином при паркінсонізмі відзначається покращення.

Комбіноване лікування. Комбінація амантадину з антихолінергічними препаратами продемонструвала кращі результати, порівняно з плацебо (*клас II*). Крім того, спостерігався позитивний ефект у разі додавання амантадину до леводопи (*клас II*) та антидискінезійний ефект при дискінезіях, викликаних прийомом леводопи. Немає досліджень, присвячених ефективності амантадину щодо профілактики моторних ускладнень.

Безпечність. Із побічними реакціями при прийомі амантадину стикаються рідко, вони проявляються ортостатичною гіпотензією, тривогою, безсонням, сухістю в роті, «мраморністю» шкіри, набряками гомілок, зоровими ілюзіями та епізодами збудження. Зазначені симптоми проходять при зниженні дозування або відміні препарату.

Інгібітори MAO-B

Селегілін і разагілін інгібують активність моноаміноксидази типу B, перешкоджаючи розпаду дофаміну. На відміну від селегіліну для перорального прийому, букальні форми селегіліну та разагіліну не метаболізуються до амфетаміну.

Монотерапія. У п'ятох із шести досліджень (*клас I та II*) та в метааналізі зроблено висновок про незначну симптоматичну дію селегіліну.

Так, у двох великих контрольованих плацебо дослідженнях у пацієнтів із ХП на ранніх стадіях (*клас I*) було продемонстровано помірну користь разагіліну.

Комбіноване лікування. Суперечливими є дані про доцільність додавання селегіліну до інших антипаркінсонічних засобів у пацієнтів без моторних флюктуацій (*клас I*). Підтверджено ефективність разагіліну при моторних флюктуаціях і ранковій дистонії.

Профілактика моторних ускладнень. Селегілін не чинив впливу на профілактику моторних ускладнень (*клас I та II*). Наразі відсутні дослідження, присвячені дієвості разагіліну.

Безпечність. Можуть бути наявні дофамінергічні побічні ефекти. Ризик розвитку гіпертензії, що зумовлена тираміном («ефект сиру»), є низьким. Інгібітори MAO-B пов'язані з ризиком розвитку серотонінового синдрому, зокрема, при поєднанні з іншими серотонінергічними препаратами.

Інгібітори КОМТ

Інгібітори КОМТ зменшують метаболізм леводопи, збільшуючи період напіввиведення із плазми крові та тривалість дії препарату.

Монотерапія. Як монотерапію інгібітори КОМТ не застосовують. Їх завжди призначають у поєднанні з леводопою.

Комбіноване лікування. Дані дослідження (клас I та II) толкапону та ентакапону продемонстрували невелику перевагу препаратів, головним чином, щодо повсякденної активності за шкалою UPDRS, але ці результати не були сталими.

Леводопа/карбідопа/ентакапон (Сталево) підтвердили пограничну значущість дії, порівняно з леводопою/карбідопою за оцінками частин II і III шкали UPDRS і відсутність або мінімальний вплив на флюктуації. У дослідженні FIRST-STEP леводопу/карбідопу/ентакапон порівнювали з леводопою/карбідопою в пацієнтів з уперше діагностованою ХП. Суттєві відмінності виявилися в показниках частин II і III шкали UPDRS (клас I).

Профілактика моторних ускладнень. У дослідженні STRIDE-PD (клас I) порівнювали леводопу/карбідопу/ентакапон та леводопу/карбідопу; в обох групах застосовували однакову цільову дозу леводопи (100 мг чотири рази на день). Час до появи дискінезії був значущо меншим у групі пацієнтів, які приймали леводопу/карбідопу/ентакапон (Сталево).

Безпечність. Інгібітори КОМТ спричинюють дофамінергічні реакції. Так, у 3–5 % пацієнтів спостерігали діарею протягом 2–3 місяців після початку лікування, що може зумовити відміну препарату. Толкапон іноді пов'язаний із підвищенням активності ферментів печінки, і в декількох постмаркетингових дослідженнях виживаності повідомляли про летальну гепатотоксичність. Європейське медичне агентство не припустило дозволу на застосування толкапону в пацієнтів, у яких була відсутньою терапевтична відповідь на лікування іншими інгібіторами КОМТ, але вимагало здійснювати суворий моніторинг функції печінки.

Антихолінергічні засоби

Антихолінергічні препарати були першими засобами, які стали застосовувати для лікування ХП.

Монотерапія. У трьох дослідженнях II класу було встановлено, що монотерапія борнаприном і бензгексолом є ефективнішою, порівнюючи з плацебо, щодо покращення моторних функцій. При паркінсонічному треморі біпериден був так само ефективний, як і апоморфін (клас II). Так, у двох систематичних оглядах дійшли висновку, що антихолінергічні препарати чинять незначний вплив на рухові функції, але дані про їхній позитивний ефект на тремор не є переконливими.

Комбіноване лікування. Ефективність тригексифенідилу, бензотропіну та борнаприну вивчали у дослідженнях II класу в пацієнтів, які їх приймали. Дані двох систематичних оглядів свідчать про мінімальний вплив на симптоми ХП, але результати, що стосуються дії на тремор, не є переконливими.

Немає досліджень, у яких би вивчали ефективність антихолінергічних препаратів у профілактиці моторних ускладнень.

Безпечність. Клінічне застосування антихолінергічних препаратів має бути суворо диференційованим через частий розвиток таких побічних реакцій, як послаблення когнітивних функцій, деменція, галюцинації, тазові розлади. Вважають, що це може бути пов'язане зі специфічним ефектом впливу зазначеного класу препаратів на холінергічні нейрони кори, особливо у хворих на ХП із підвищеним ризиком розвитку деменції (клас IV).

Стратегія і тактика комплексної патогенетичної терапії хвороби Паркінсона

Згідно з загальними принципами симптоматичного лікування ХП, враховують стадії та ступені тяжкості паркінсонізму. На ранній стадії хвороби в разі відсутності функціональних розладів, що негативно впливають на повсякденну життєдіяльність (можливість працювати, здатність до самообслуговування, самостійного пересування, особистісного спілкування), можна обмежитися призначенням препаратів із передбачуваною нейропротекторною дією.

Наявність порушень, які призводять до погіршення функціонування та якості життя хворого, визначає потребу застосування дофамінергічних препаратів. Так, на початку захворювання призначають монотерапію, а на етапі зниження ефективності при прогресуванні патології переходять до комбінованої форми, яке є базисною основою комплексного патогенетичного лікування ХП.

Стратегічна мета лікування, яка багато в чому окреслює його тактику, полягає у забезпеченні оптимального рівня повсякденної активності хворого протягом якомога тривалішого періоду часу.

Лікар, який діагностував у пацієнта ХП, має з'ясувати: чи потрібно йому негайно розпочати терапію, чи відкласти її до розвитку більш істотного рухового дефекту; якщо починати лікування, то який препарат слід призначити.

Відповідне рішення приймається, зважаючи на:

- медичні фактори (тяжкість захворювання та ступінь інвалідизації, психічний статус, супутні хвороби);
- соціально-психологічні чинники (соціальний статус хворого, специфічність його трудової діяльності, очікування від медикаментозного лікування);
- особливості дії протипаркінсонічних препаратів (зокрема, їхня здатність зменшувати симптоми паркінсонізму, віддаляти розвиток моторних ускладнень і ризику побічного ефекту).

Лікування хвороби Паркінсона на ранній стадії

Лікування ХП переважно має симптоматичний характер, а оскільки воно чинить вплив на деякі ланки патогенезу ХП (наприклад, дефіцит дофаміну в стріатумі), тому деякі спеціалісти розглядають його і як патогенетичне. Однак натепер препаратів або інших методів лікування, нейропротекторна активність яких була б доведена в адекватних контрольованих плацебо клінічних випробуваннях, немає. Результати досліджень TEMPO та ADAGIO з відтермінованим призначенням разагіліну підтверджують можливість модифікуючої дії вказаного препарату в дозі 1 мг/добу, проте, чи пов'язаний цей ефект із нейропротекторною дією або особливостями симптоматичного ефекту препарату, залишається нез'ясованим. Немає також переконливих даних і про модифікуючий вплив леводопи або АДР на перебіг хвороби.

Традиційно лікування протипаркінсонічними засобами розпочинають тоді, коли руховий дефект істотно стримує функціональні можливості хворого: утруднює продовження трудової діяльності або обмежує побутову незалежність хворого. На практиці в пацієнта, який уперше звернувся до лікаря, вже відзначається той або інший ступінь функціонального дефекту, що позначається на трудовій, побутовій або соціальній сферах, тому здебільшого лікування протипаркінсонічними препаратами доцільно розпочинати відразу ж після того, як лікар упевнився в правильності діагнозу.

Дані досліджень останніх років, такі як ADAGIO або ELLDOPA, засвідчили, що ранній початок дофамінергічної терапії може забезпечувати тривалий стабілізуючий ефект понад звичної короткочасної симптоматичної дії, що пояснюється підтримкою компенсаційних процесів. Крім того, рання підтримка мобільності може чинити тривалий сприятливий ефект. У зв'язку з цим більшість спеціалістів вважають за необхідне більш активну тактику з максимально ранньою дофамінергічною терапією негайно після постановки діагнозу.

Незважаючи на це, вибір препарату для початкового лікування наразі залишається складною проблемою. Леводопа — один із найефективніших засобів, який дає найбільш гарантований ефект, проте її терапевтичний ресурс обмежений, передусім через можливий розвиток моторних флюктуацій і дискінезій.

У декількох багаторічних контрольованих дослідженнях було доведено, що при початку лікування з монотерапії АДР і наступному долученні за необхідності леводопи, частота флюктуацій і дискінезій через 5–10 років була достовірно нижчою, ніж у разі початку лікування відразу з леводопи.

Водночас відкладання моменту появи флюктуацій під час прийому АДР досягається ціною нижчої ефективності лікування і частіших побічних ефектів (таких як периферичні набряки, сонливість, галюцинації або obsesивно-компульсивний синдром). Через 2 роки від моменту початку лікування АДР не менш ніж 2/3 хворих для підтримки рухових функцій доводилось додатково призначати препарати леводопи, а через 5 років на монотерапії АДР залишалось не більш ніж 10–20 %.

Таблиця 14. Порівняльна характеристика протипаркінсонічних засобів для початкового лікування ХП

Лікарський засіб	Можливість застосування як засобу першого вибору	Нейропротекторний потенціал	Ступінь симптоматичного покращення	Ризик побічної дії	
				Флюктуації та дискінезії	Інші побічні ефекти
Леводопа	+	+	+++	↑	++
АДР	+	+	++	↓	+++
Інгібітори MAO-B	+	+	+	↓	+
Амантадин	+	+	+	↓	++
Холінолітики	-	-	+	?	+++

Можна припустити, що поява АДР нового покоління з тривалим вивільненням дасть змогу більшою мірою запобігати розвитку флюктуацій і дискінезій.

Лікування ХП може бути розпочато з інгібітора MAO-B разагіліну або селегіліну. Переваги разагіліну визначаються найнижчим рівнем побічних ефектів, зокрема при тривалому його застосуванні. Разагілін сприяє відтермінуванню призначення леводопи на декілька місяців або років. Як монотерапію разагілін можна застосовувати в разі легкого/помірного рухового дефекту. При вираженіших рухових порушеннях його можна комбінувати з АДР, амантадином або леводопою. В таблиці 14 наведено порівняльну характеристику препаратів, які можливо застосовувати для початку лікування при ХП.

Зокрема, рекомендації експертів Європейської асоціації неврологів (EFNS) і Європейської секції MDS (MDS-ES) щодо вибору препаратів для лікування ранніх стадій ХП представлено в таблиці 15.

У кожному конкретному випадку слід вибрати, що важливіше для конкретного хворого: вища рухова активність у найближчій перспективі чи зниження ризику розвитку флюктуацій у подальшому. В ідеалі це рішення треба приймати разом із хворим. Звідси впливає вагомість роз'яснення пацієнту мети лікування та формування в нього адекватних очікувань і раціонального ставлення до хвороби.

Вкрай важливу роль у процесі визначення початкової терапії відіграють вік хворого та стан психічних функцій. У молодих пацієнтів (до 50 років) завдяки особливостям перебігу захворювання і більшій тривалості передбачуваного життя ймовірність розвитку флюктуацій та дискінезії істотно вища, тому лікування леводопою варто максимально відтермінувати. Лікування в цій віковій групі можна розпочати з інгібітора MAO-B, найоптимальніше з разагіліну (в разі помірного рухового дефекту) або АДР (при вираженіших рухових порушеннях); надалі до одного зі згаданих засобів або комбінації можна додати амантадин. Якщо в пацієнта, незважаючи на застосування комбінації всіх вищевказаних препаратів в адекватному дозуванні, зберігається виражений тремор спокою, що значно обмежує його життєдіяльність, можливе приєднання холінолітика в мінімальній ефективній дозі. І лише тоді, коли комбінація інгібітору MAO-B, АДР, амантадину та холінолітика не забезпечує оптимальний рівень функціонування хворого, до лікування додають малі дози леводопи (у вигляді стандартного препарату або пролонгованої дії).

Таблиця 15. Рекомендації експертів EFNS/MDS-ES щодо вибору препаратів для лікування ранніх стадій ХП

Терапевтичні засоби	Рівень рекомендацій	
	Вплив на симптоми паркінсонізму	Запобігання розвитку моторних ускладнень
Леводопа	Ефективний (рівень А)	Не встановлено
Препарати леводопи з контрольованим вивільненням	Ефективний (рівень А)	Неефективний (рівень А)
Апоморфін	Не застосовують ^a	Не застосовують ^a
Бромкриптин ^b	Ефективний (рівень В)	Ефективний (рівень В)
Каберголін ^b	Ефективний (рівень В)	Ефективний (рівень А)
Пірибедил	Ефективний (рівень С)	Ефективний (рівень В) ^c
Праміпексол	Ефективний (рівень А)	Ефективний (рівень А)
Праміпексол ПД ^e	Ефективний (рівень А)	Немає даних
Ропінірол	Ефективний (рівень А)	Ефективний (рівень А)
Ропінірол ПД ^e	Ефективний (рівень А)	Немає рекомендацій ^c
Разагілін	Ефективний (рівень А)	Ефективний (рівень А)
Ротиготин ^d	Ефективний (рівень А)	Ефективний (рівень А)
Селегілін	Ефективний (рівень А)	Ефективний (рівень А)
Ентакапон ^f	Немає рекомендацій ^c	Немає рекомендацій ^c
Толкапон ^f	Немає рекомендацій ^c	Немає рекомендацій ^c
Амантадин	Ефективний (рівень В)	Немає рекомендацій ^c
Холінолітики	Ефективний (рівень В)	Немає рекомендацій ^c
Реабілітація	Немає рекомендацій ^c	Немає рекомендацій ^c
Хірургія	Не застосовують	Не застосовують

Примітки: a — підшкірне введення апоморфіну не застосовують на ранніх стадіях ХП; b — ерголінові похідні не рекомендовані як препарати першої лінії через ризик розвитку вад клапанів серця; c — немає рекомендацій через брак даних; d — трансдермальний метод введення (пластир); e — пролонгованої дії; f — ентакапон і толкапон призначають із леводопою, толкапон через гепатотоксичність не рекомендують на ранніх стадіях ХП.

Після 70 років на початку захворювання проблема флюктуацій і дискінезій постає не так гостро, адже в літніх людей флюктуації розвиваються і в середньому бувають не такими вираженими, як у молодому віці (хоча і тут бувають винятки), до того ж у них коротшим є період передбачуваного життя. Слід також урахувати, що літні люди гірше переносять комбінації препаратів, а через когнітивні порушення вони більш схильні до психічних ускладнень під час застосування АДР. Іноді вибір лікарського засобу обмежують і супутні захворювання. В цій віковій категорії лікування доцільно розпочинати з леводопи. У разі легкого рухового дефекту первинно може бути рекомендований разагілін. Холінолітики, що погіршують когнітивні функції та здатні спричинити сплутаність свідомості, зазвичай не призначають, а АДР та амантидин з обережністю приєднують на наступному етапі (наприклад, при розвитку флюктуацій і дискінезій).

У пацієнтів віком 50–70 років у разі малої та помірної вираженості рухового дефекту та за відсутності виражених когнітивних порушень приступають до лікування з інгібітору MAO-B або АДР відповідно. При виникненні більш тяжких рухових порушень терапію починають із препаратів леводопи і тільки тоді, коли порівняно невеликі її дози (300–400 мг/добу) не забезпечують достатнього ефекту, можна додати інгібітор MAO-B (разагілін), АДР або амантадин, щоб уникнути подальшого підвищення дозування леводопи. Наприклад, додавання інгібітору MAO-B і/або АДР до препарату леводопи дає змогу знизити його дозу на 15–30 % без втрати ефективності, тим самим відтермінувати розвиток моторних флюктуацій (табл. 16).

Звичайно, вказані вікові межі відносні, а загальний принцип дії швидше полягає в тому, що чим молодший хворий, тим пізніше слід вводити препарати леводопи. Крім того, вирішальне значення має не стільки хронологічний, скільки біологічний вік хворого. При істотному послабленні когнітивних функцій і розвитку деменції, незалежно від віку, препаратом вибору є леводопа, яка в цієї категорії хворих викликає менше психічних побічних явищ.

До того ж надмірне відкладення моменту призначення леводопи може обмежувати період часу, протягом якого пацієнт може мати максимальну користь від препарату.

В разі призначення леводопи на пізній стадії захворювання флюктуації розвиваються майже у 2 рази швидше, ніж на ранній. Це пояснюється тим, що головним фактором розвитку моторних флюктуацій і дискінезій є не власне прийом леводопи, а саме неухильна дегенерація нейронів чорної субстанції.

При надто пізньому призначенні препаратів леводопи період оптимальної дії («медовий місяць») може скорочуватися як завдяки швидшому розвитку флюктуацій, так і зростання симптомів, які є відносно резистентними до препаратів леводопи (порушень рівноваги і ходіння, деменції, вегетативної дисфункції і т. д.). Крім того, вперше призначаючи препарат леводопи хворому з пізньою стадією захворювання, для отримання необхідного ефекту доводиться, імовірно, переходити від менших доз, що ефективно на ранніх стадіях захворювання (150–400 мг/добу), до більш високих, які наближені до верхньої межі для хворих на ХП (600–800 мг/добу).

Можна вважати, що існує обмежене в часі «терапевтичне вікно» для початку лікування леводопою, призначаючи згаданий препарат у межах цього «вікна», ми можемо розраховувати на отримання оптимального ефекту препаратом протягом максимально тривалого часу. Натомість надмірно раннє або надто пізнє призначення леводопи є нераціональним.

Зважаючи на виявлений зв'язок флюктуацій із дозуванням препарату, більшість фахівців рекомендують призначати його в мінімальній ефективній дозі, що забезпечує достатній у конкретному випадку рівень рухової активності, а не в максимально переносимій.

Монотерапія стандартними препаратами леводопи з контрольованим вивільненням забезпечує схожий рівень контролю рухових функцій як у пацієнтів з уперше діагностованою ХП, так і з розгорнутою стадією захворювання без моторних ускладнень. Препарати леводопи з контрольованим вивільненням, порівняно зі стандартними засобами, не відтермінують розвиток рухових ускладнень.

Комбінований трикомпонентний препарат леводопа/карбідопи/ентакапон (Сталево) продемонстрував вищу ефективність проти леводопи/карбідопи в пацієнтів із ХП без флюктуацій. У дослідженні STRIDE-PD час до появи дискінезій у групі пацієнтів, які приймали леводопу/карбідопу/ентакапон, був достовірно меншим, ніж у тих, хто застосовували леводопу/карбідопу; причому відмінностей щодо розвитку феномену «виснаження» кінця дози зазначено не було.

Якщо терапію пацієнта розпочато з АДР, то за потреби в подальшому можливе збільшення його дозування, перехід на інший вид АДР, додавання інгібітору MAO-B, препарату леводопи. В разі, коли хворий приймає леводопу, то надалі допустиме збільшення її дозування, додавання інгібітору MAO-B, АДР або трикомпонентного препарату (Сталево). У пацієнтів із вираженим

Таблиця 16. Рекомендації щодо початку лікування ХП залежно від віку

Вік хворих	Початок лікування	Корекція в разі недостатньої ефективності	Наступна корекція
До 50 років	Інгібітор MAO-B (легкий/ помірний моторний дефект) або АДР (помірний моторний дефект)	Перейти до комбінації інгібітора MAO-B та АДР Додати амантадин Замінити АДР При треморі спокою додати холінолітик	Додати малі дози леводопи (100–200 мг/добу)
50–70 років	Інгібітор MAO-B (легкий/ помірний моторний дефект) або АДР (помірний моторний дефект) або	Перейти до комбінації інгібітора MAO-B і АДР Додати амантадин Замінити АДР	Додати малі дози леводопи (300–400 мг/добу)
	Препарат леводопи (виражений моторний і/або когнітивний дефект)	Довести дозу леводопи до мінімальної ефективної величини (300–400 мг) Додати амантадин, АДР або інгібітор MAO-B (за відсутності деменції)	Підвищити дозування леводопи до оптимального рівня
Після 70 років	Інгібітор MAO-B (легкий/ помірний моторний дефект)	Довести дозу леводопи до мінімальної ефективної величини (300–600 мг)	Підвищити дозу леводопи до оптимального рівня; АДР на інші препарати додають у разі появи моторних флюктуацій і дискінезій
	Препарати леводопи (помірний і виражений моторний дефект)	Додати амантадин, АДР або інгібітор MAO-B (за відсутності деменції)	

тремором можна додавати бета-блокатор (пропранолол), холінолітик, клозапін, а також можлива стимуляція глибоких структур головного мозку.

Застосування холінолітиків обмежене негативною дією на когнітивні функції та ймовірним розвитком нейропсихіатричних розладів. Протипоказаннями для призначення холінолітиків є закритокутова глаукома, тахікардія, гіпертрофія передміхурової залози. До того ж раптове припинення прийому холінолітиків може супроводжуватись рикошетним феноменом, тому відміна вказаних препаратів має відбуватись поступово.

Практичні рекомендації з лікування ранньої стадії раніше нелікованої хвороби Паркінсона

Вибір лікарського засобу залежить від впливу на відновлення моторних функцій (краще з леводопою), з огляду на ризик розвитку рухових (частіше серед пацієнтів молодого віку, відтерміновуються при лікуванні агоністами) та нейропсихіатричних ускладнень (переважно у хворих літнього віку, при когнітивних порушеннях, більш виражені в разі прийому агоністів).

Варіанти лікування

- Інгібітор моноаміноксидази В (іMAO-B) (селегілін, разагілін) (рівень А).
- Пероральні або трансдермальні агоністи дофаміну. Ефективні праміпексол, ропінірол і ротиготин (рівень А). Початкове лікування агоністами може бути рекомендоване молодим пацієнтам (GPP). Похідні ріжків не варто застосовувати як терапію 1-ї лінії через ризик фіброзних реакцій.
- Леводопа є найефективнішим симптоматичним засобом (рівень А). Форми препарату з контрольованим вивільненням або доповнення лікування ентакапоном неефективні у затримці розвитку моторних ускладнень (рівень А).
- Амантадин або антихолінергічні препарати (рівень В).

Практичні рекомендації з початкової терапії в пацієнтів із хворобою Паркінсона без моторних ускладнень

Пацієнт не приймає дофамінергічні засоби

Якщо лікування хворого розпочато з MAO-B, антихолінергічними препаратами, амантадином або комбінацією цих препаратів, то в подальшому може знадобитися доповнення терапії леводопою або агоністами дофаміну (GPP).

Пацієнт приймає дофамінергічні засоби

- Збільшення дозування (GPP)
- Заміна одного агоніста на інший (рівень C)
- Додавання леводопи (GPP)

Пацієнт приймає леводопу

- Збільшення дозування (GPP)
- Додавання агоніста (GPP)
- Додавання інгібітору КОМТ (GPP)

Пацієнти з вираженим тремором

- Антихолінергічні препарати (GPP)
- Клозапін (рівень B)
- Бета-блокатори (пропранолол)
- Глибока стимуляція мозку

Агоністи дофаміну

Питання щодо ефективності агоністів дофаміну на ранній стадії ХП розглядали в одному метааналізі, двох систематичних оглядах і численних рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД). Загалом агоністи дофаміну покращують моторні симптоми на ранній стадії ХП (значущі покращення загального бала, оцінки моторної та повсякденної активності за шкалою UPDRS).

У рандомізованих дослідженнях ефективність агоністів дофаміну порівнювали з плацебо в осіб із ХП ранньої стадії, де було продемонстровано суттєве покращення результатів за шкалою UPDRS, зокрема, у її третій частині — оцінок моторного обстеження.

Метааналіз, присвячений терапії агоністами дофаміну в пацієнтів із ХП ранньої стадії, включав 29 РКД і 5247 учасників. Прийом дофаміну асоціювався з меншою частотою рухових ускладнень, порівняно з леводопою, але інші значущі побічні ефекти розвивались частіше, і учасники з більшою вірогідністю припиняли через це лікування (відношення шансів (ВШ) 2,49; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 2,08–2,98; $p < 0,00001$). В осіб, які були рандомізовані для прийому агоністів дофаміну, з меншою достовірністю розвивалась дискінезія (ВШ 0,51; 95 % ДІ 0,643–0,59; $p < 0,00001$), дистонія (ВШ 0,64; 95 % ДІ 0,51–0,81; $p = 0,0002$) і моторні флюктуації, порівнюючи з пацієнтами групи прийому леводопи. Результати дослідження засвідчили, що початковий контроль моторних симптомів краще досягався на фоні терапії леводопою, ніж при лікуванні лише агоністами дофаміну, але порівняння симптоматичного впливу на ХП ускладнювалось через несталі та неповні дані.

Було виявлено два систематичні огляди, в одному з яких бромкриптин порівнювали з леводопою в пацієнтів із ХП ранньої стадії, а в другому — комбінацію бромкриптину з леводопою, причому на ранній стадії хворі приймали лише леводопу. Обидва РКД значно вирізнялись щодо втілених методик оцінювання результатів; у багатьох дослідженнях методологія була недосконалою, і неможливо зробити жодних висновків із великої кількості доказових даних.

Під час дослідження PDRG-UK, у якому катамнестично протягом 14 років (медіана) спостерігали 166 пацієнтів (вижили 21 % від відібраних на початку), виявлено, що первинне лікування агоністами дофаміну не впливало на модифікацію захворювання, порівняно з леводопою, а зменшення частоти моторних ускладнень на ранніх етапах терапії не підтримувалось.

Таблиця 17. Побічні ефекти дофамінергічної терапії

Симптом	Побічний ефект	Прояв після початку терапії	Частота, %*
Моторні ускладнення	Моторні флюктуації	Через 3–5 років	~ 40 через 4–6 років; ~ 70 через > 9–15 років терапії
	Дискінезія	Через 3–5 років	~ 35 через 4–6 років; > 85 через > 9–15 років терапії
	Розлад контролю імпульсів	У будь-який час	~ 15
Імпульсивні та компульсивні розлади поведінки	Синдром дофамінової дисрегуляції	У будь-який час	До 4
	Пандинг	У будь-який час	До ~ 15
Нудота		Відразу після прийому	~ 15
Галюцинації		Як правило, через роки застосування; раніше в пацієнтів старшого віку	> 70 через 20 років

Примітка. * Частота симптомів за даними комплексних досліджень.

Ротиготин доступний у вигляді пластиру, причому його трансдермальний шлях доставки створює можливість для застосування в осіб, які з тих або інших причин не можуть приймати препарат перорально. В одному рандомізованому контрольованому дослідженні вивчали ефективність терапії вказаним засобом у чотирьох лікувальних дозах (діапазон – 4,5–18 мг) і порівнювали його з плацебо в 242 осіб із ХП ранньої стадії. За оцінками шкали UPDRS значущі покращення моторної та повсякденної активності, що залежали від дози, спостерігали на початку дослідження і до 11-го тижня в групах лікування в дозуванні 13,5 мг ($p = 0,001$) і 18 мг ($p < 0,001$). При такому способі введення препарату повідомляли про небажані локальні шкірні реакції ($p = 0,03$).

Рекомендація. Стосовно пацієнтів із ХП ранньої стадії та моторними симптомами можна розглядати лікування пероральними/трансдермальними агоністами дофаміну (*рівень А*).

Побічні ефекти, пов'язані з лікуванням агоністами дофаміну

Агоністи дофаміну можна класифікувати як похідні ріжків (бромкриптин, перголід і каберголін) та інші препарати, які не є похідними ріжків (апоморфін, праміпексол, ропінірол і ротиготин).

З агоністами дофаміну, похідними ріжків, пов'язаний ризик помірної та тяжкої кардіовальвулопатії, серозного фіброзу (плеврального, перикардіального і ретроперитонеального), а також підвищений ризик наступних станів (табл. 17):

1. Розлади контролю над імпульсами, зокрема патологічна ігromанія, епізоди ненажерливості, гіперсексуальність. В одному дослідженні повідомляли про те, що ризик розвитку розладів контролю над імпульсами протягом життя в пацієнтів, які приймали агоністи дофаміну, становить 13,7%. Чоловіки молодого віку та особи з розладами настрою, які зловживали алкоголем або з обсесивно-компульсивним розладом в анамнезі, мають вищий ступінь ризику. Відсутні належні докази того, що агоністи дофаміну, похідні та непохідні ріжків, різняться у цьому відношенні, або одним препаратом притаманний більший ризик, ніж іншим. Тому не рекомендовано перехід до іншого агоніста дофаміну для терапії розладів контролю над імпульсами.

2. Сонливість у денний час, порівнюючи з плацебо. Немає достовірних даних, що агоністи, похідні ріжків, та ті, що не є її похідними, у цьому відношенні характеризуються певними особливостями.

3. Периферичні набряки.
4. Інші значні побічні симптоми, які включають:
 - нудоту
 - запаморочення
 - галюцинації
 - закрепи
5. Трансдермальна терапія агоністами дофаміну (ротиготин) пов'язана з:
 - нудотою
 - реакціями в місці аплікації
 - сонливістю
 - втомлюваністю

Рекомендації:

- 1) агоністи дофаміну, похідні ріжків, не слід застосовувати як 1-шу лінію терапії ХП (*рівень В*);
- 2) перед початком прийому агоністів дофаміну, похідних ріжків, пацієнт має пройти:
 - базовий ЕКГ-скринінг і регулярні подальші дослідження для виявлення серцевих порушень;
 - основні лабораторні (швидкість осідання еритроцитів, креатинін сироватки крові) та радіологічні (рентгенографія грудної клітини) дослідження для виявлення серозного фіброзу;
- 3) пацієнта треба попередити, що агоністи дофаміну можуть спричиняти розлади контролю над імпульсами, надмірну сонливість у денний час, та обов'язково інформувати про показання для керування автомобілем, користування технікою (*рівень А*). Працівникам охорони здоров'я варто обговорити з хворим, який приймає агоністи дофаміну, питання розладу контролю над імпульсами.

Інгібітори моноаміноксидази

У двох метааналізах і двох наступних РКД вивчали ефективність інгібіторів моноаміноксидази В (іМАО-В) у лікуванні осіб із ХП ранньої стадії. Результати обох метааналізів засвідчили покращення балів за шкалою UPDRS у пацієнтів, які отримували іМАО-В.

Зокрема, в метааналізі 17 РКД, які включали 3525 пацієнтів, порівнювали ефективність іМАО-В і плацебо або леводопу в лікуванні пацієнтів із ХП ранньої стадії. Так, іМАО-В забезпечували значущий симптоматичний сприятливий ефект проти плацебо. Раннє застосування іМАО-В селегіліну затримує потребу в призначенні леводопи, порівнюючи з плацебо (0,57; 95 % ДІ 0,48–0,67; $p < 0,00001$). Селегілін також чинив вагомий вплив при одночасному прийомі з леводопою. Моторні флюктуації в групі іМАО-В відзначалися рідше (0,75; 95 % ДІ 0,59–0,95; $p = 0,02$). Відміна терапії призводила до розвитку побічних ефектів у пацієнтів, які отримували іМАО-В (2,16; 95 % ДІ 1,44–3,23; $p = 0,0002$).

Відповідно до даних іншого метааналізу, який включав 10 РКД і 2422 учасники, іМАО-В не затримували прогресування захворювання в пацієнтів із ранньою стадією ХП. Помірний ефект леводопи (ВШ 0,53; 95 % ДІ 0,36–0,79; $p = 0,01$) був пов'язаний зі значущою редукцією моторних флюктуацій, але не дискінезій (дискінезія, ВШ 0,98; 95 % ДІ 0,76–1,26). Відміна іМАО-В помітно частіше викликала розвиток побічних ефектів (ВШ 2,35; 95 % ДІ 1,32–4,20; $p = 0,004$).

Після вказаних метааналізів в одному РКД порівнювали монотерапію разагіліном із плацебо у 56 пацієнтів із ХП. Ефект, відповідно до оцінок за шкалами загального клінічного спостереження Хен–Яра, повсякденної активності Шваба–Інгленда або оцінки депресії Бека, був відсутній. Не було виявлено відмінностей у частоті побічних ефектів між групами лікування і плацебо.

Так, у наступному подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні з відтермінованим початком ($n = 404$) пацієнтів рандомізували для прийому разагіліну в дозуванні 1 мг, разагіліну по 2 мг протягом року і плацебо протягом 6 місяців із наступним прийомом разагіліну в дозуванні 2 мг/добу протягом 6 місяців. В осіб, які отримували разагілін протягом 12 місяців,

відзначалось менше функціональне зниження, ніж у тих, у яких початок лікування був відтермінований на 6 місяців (загальна оцінка за шкалою UPDRS — 2,29; 95 % ДІ —4,11–0,48; $p = 0,01$).

Рекомендація. У пацієнтів із ХП ранньої стадії можна рекомендувати лікування іМАО-В (рівень А).

Антихолінергічні препарати

У систематичному огляді дев'яти рандомізованих досліджень, у яких порівнювали ефективність і переносимість антихолінергічних препаратів для симптоматичного лікування 221 пацієнта з ХП (порівняно з плацебо або за відсутності лікування), не вдалося здійснити сукупний аналіз ефекту через відмінності в методології досліджень і методів оцінювання результатів. У цьому огляді відзначали, що антихолінергічні препарати були ефективнішими, ніж плацебо в покращенні моторних функцій при ХП, коли застосовувались як монотерапія або як доповнення до інших антипаркінсонічних препаратів, проте на тлі лікування спостерігали часті побічні нейропсихіатричні та когнітивні ефекти.

Лікування антихолінергічними препаратами пов'язане з більшою частотою виникнення нейропсихіатричних і когнітивних побічних явищ проти плацебо, тому має застосовуватися з обережністю, зокрема в пацієнтів із помітним когнітивним зниженням.

Рекомендації:

1) в осіб із ХП антихолінергічні препарати не слід застосовувати як першу лінію терапії (рівень В);

2) антихолінергічні препарати не варто призначати пацієнтам із такими супутніми захворюваннями, як когнітивне зниження або клінічно значущі психічні захворювання.

Практичні рекомендації з фармакологічного лікування моторних ускладнень при хворобі Паркінсона

Майже у всіх хворих на ХП при тривалому лікуванні леводопою відзначається втрата плавної моторної регуляції. Так, у систематичному огляді серії випадків у пацієнтів, які приймали леводопу протягом 4–6 років, було продемонстровано, що ймовірність розвитку моторних ускладнень становила приблизно 40 %. Діапазон їхньої тяжкості сягав від легких, що не призводять до непрацездатності, до тяжких інвалідизуючих наслідків. До ранніх ознак належать: відсутність ефективності фармакологічного лікування, дискінезії, які зумовлені прийомом леводопи, а також підвищення частоти флюктуацій між станами «виключення» (заввичай без дискінезій) до станів «включення» з дискінезіями.

Наразі є три основні стратегії лікування моторних ускладнень:

- вмiле управління пероральною/місцевою терапією;
- інвазивне медикаментозне лікування (наприклад, ін'єкції апоморфіну або інтрадуоденальне введення леводопи);
- нейрохірургічне лікування (наприклад, глибока стимуляція мозку).

Відомо, що різні види медикаментозної терапії досить ефективні в лікуванні моторних ускладнень. Більшість цих доказів отримано в дослідженнях, які проводили серед ретельно відібраних груп хворих, і ці результати важко узагальнити для повсякденного «реального життя» пацієнтів клінік, у яких наявні немоторні прояви, зокрема психіатричні та когнітивні проблеми. Достатньо часто для таких пацієнтів є обмежений вибір доступних варіантів лікування і може спостерігатися погіршення навіть після незначних змін його плану.

З прогресуванням захворювання лікування таких осіб (і допомога їхнім сім'ям) стає складнішим і може потребувати залучення працівників охорони здоров'я різних напрямів. Причому важливою складовою комплексному підході є злагоджена комунікація всіх її ланок.

Рекомендації. Пацієнти зі складними та інвалідизуючими моторними ускладненнями мають регулярно проходити діагностичне оцінювання спеціалістами в галузі ХП/моторних розладів.

На пізніх стадіях ХП через появу немоторних симптомів, що чинять суттєвий вплив на якість життя, адекватною є відміна деяких препаратів. Такі рішення слід приймати спеціалістам разом із пацієнтом та особами, які їх доглядають.

Моторні флюктуації

Феномен «зношування» (акінезія кінця дії дози, передбачуваний феномен «включення–виключення»)

Слід вжити таких заходів:

1. Корекція дозування леводопи: коригування частоти прийому дози препарату може зменшувати прояви «виснаження» (*GPP*).
2. Додавання інгібіторів КОМТ або MAO-B: немає рекомендацій щодо того, який насамперед засіб необхідно вибрати. Зазвичай час «виключення» скорочують на 1–1,5 год за добу. Лише в одному безпосередньому порівняльному дослідженні (*рівень А*) продемонстровано відсутність відмінностей між ентакапоном і разагіліном. Толкапон, хоча і ефективніший, ніж ентакапон, є гепатотоксичним і рекомендований тільки пацієнтам, у яких застосування інших медикаментів було невдалим.
3. Додавання агоністів дофаміну: до терапії першої лінії належать препарати, що не є похідними ріжків. Агоністи дофаміну скорочують період «виключення». Жоден лікарський засіб не продемонстрував своєї переваги, проте ефективною може бути заміна одного агоніста на інший (*рівень В/С*).
4. Леводопа CR: може покращувати «зношування» (*рівень С*) та ранкову акінезію (*GPP*).
5. Додавання амантадину або антихолінергічних препаратів: додатковий прийом антихолінергічного засобу (в пацієнтів молодого віку) або амантадину може покращувати симптоми.

Тяжкі моторні флюктуації

Потребують наступних заходів:

1. Підшкірне введення апоморфіну в вигляді інжектора (*рівень А*) або помпи (*рівень С*).
2. Ентеральне введення леводопи/карбідопи у вигляді ентерального гелю через інтрадуоденальну гастростому (*рівень С*).

Непередбачувані періоди «включення–виключення»

У дослідженнях, у яких вивчали феномен «виснаження дози», пацієнтів із непередбачуваними періодами «включення–виключення» або не ресстрували зовсім, або включали вкрай рідко. Тому даних для того, щоб визначити, чи є отримані результати валідними у хворих із непередбачуваними періодами «включення–виключення», недостатньо. Варто розглянути стратегії, що описані для дискінезії та феномену «зношування». Крім того:

1. Для затримки періоду «включення» дієвим є прийом колоїдного розчину леводопи або підшкірне введення апоморфіну (*рівень С*).
2. Результативним може бути зменшення або перерозподіл протеїнів у харчуванні; більш практичним є прийом леводопи натще — за годину до або після вживання їжі (*клас IV*).

Скутість

Варіанти для виключення скутості такі самі, як і при «зношуванні», а саме:

1. Скутість у період «включення» часто не відповідає на застосування дофамінергічних стратегій.
2. Візуальні або аудиторні стимули емпірично корисні для відтворення моторних актів (*рівень С*).

Дискінезії

1. Знизити дозування леводопи в разі виникнення ризику погіршення симптомів періоду «виключення». Надалі можна компенсувати збільшенням кількості прийомів агоніста дофаміну (*рівень С*).
2. Відмінити або знизити дози інгібіторів MAO-B або КОМТ при ризику погіршення симптомів періоду «виключення» (*GPP*).

3. Приймати амантадин у дозуванні 200–400 мг/добу (*рівень А*).
4. Доцільно додати атипичні антипсихотики клозапін або кветіапін (*рівень С*). Застосування клозапіну пов'язане з можливими серйозними побічними ефектами (агранулоцитоз, міокардит) (*GPP*).
5. Продовжити підшкірне введення апоморфіну, що дає змогу знизити дозування леводопи (*рівень С*).
6. Ентерально вводити леводопу (*рівень С*).

Двофазна дискінезія

Двофазна дискінезія може важко піддаватися лікуванню, проте її не розглядали в дослідженнях I–III класу.

1. Збільшити дозування і частоту прийому леводопи при підвищеному ризику дискінезії пікових доз.
2. Прийом вищих і частіших доз може забезпечити більш передбачувану терапевтичну відповідь (*GPP*).
3. Застосування апоморфіну та ентеральне введення леводопи (*рівень С*).

Період «виключення» та ранкові дистонії

1. Можливе застосування стратегії «зношування» (*GPP*).
2. Ефективними можуть бути додаткові дози леводопи або агоністів дофаміну на ніч.
3. Ботулінічний токсин слід застосовувати в періоди «виключення» і при ранковій дистонії.

Противпаркінсонічні препарати для лікування моторних ускладнень

Леводопа

Під час декількох досліджень прийом леводопи CR асоціювався зі збільшенням тривалості часу «включення», але покращення стану пацієнтів було незначним. Наразі немає дослідження I класу, в якому б досягли довготривалого поліпшення.

У випробуванні III класу прийом леводопи у формі колоїдного розчину значно скорочував час досягнення піку концентрації в плазмі крові, порівнюючи зі стандартною леводопою.

В рандомізованому дослідженні II класу продемонстровано, що поєднання метилового ефіру леводопи і карбідопи асоціювалось зі швидшим періодом «включення», порівняно зі стандартною леводопою, натомість профіль переносимості був подібний. У великому подвійному сліпому дослідженні I класу не виявлено відмінностей між етілеводопою/карбідопою та стандартною леводопою.

Тривалий пероральний прийом леводопи суттєво збільшував тривалість періоду «включення» (*клас III*). Довгострокове ентеральне введення гелю леводопи/карбідопи призвело до скорочення часу «включення» і «виключення» і зменшення загальної оцінки за шкалою UPDRS (*клас III*), проте часто виникали проблеми технічного змісту (*клас III*).

Агоністи дофаміну

Більшість агоністів дофаміну в дослідженні IV класу засвідчили скорочення тривалості часу «виключення», зокрема перголід, праміпексол, ропінірол, ропінірол із тривалим вивільненням, ротиготин, апоморфін, при введенні шляхом ін'єкцій або інфузій. Дослідження II та III класів продемонстрували серйозні відмінності між агоністами дофаміну.

У разі застосування високих доз агоністів дофаміну потреба в леводопі іноді знижувалась і, як правило, зменшувались дискінезії (*клас IV*).

Інгібітори КОМТ

При використанні ентакапону або трикомпонентного препарату — леводопа/карбідопи/ентакапон (Сталево) — відзначали скорочення часу «виключення» на 41 хв за день (95 % ДІ 13 хв — 1 год 8 хв) проти плацебо, порівнюючи з ризагіліном. Ентакапон продемонстрував тривалу ефективність і покращення повсякденної активності в пацієнтів із флюктуацією

моторних симптомів. У більшості випробувань зазначали покращення оцінок шкали UPDRS для рухового функціонування. Дискінезії частіше виникали в групах прийому ентакапону, ніж плацебо.

В дослідженнях I класу, в яких вивчали дію толкапону, продемонстровано скорочення часу «виключення». Сила ефекту толкапону та агоністів дофаміну була однаковою, проте отриманих даних недостатньо, щоб зробити остаточні висновки.

У подвійному сліпому дослідженні пацієнти з моторними флюктуаціями, які приймали леводопу/ентакапон, були переведені на прийом леводопи/толкапону. Простежувалась тенденція до підвищення ефекту від лікування, особливо при виражених флюктуаціях.

Амантадин

Згідно з даними дослідження I класу, амантадин істотно скорочував час «виключення», тоді як в інших невеликих випробуваннях значущі відмінності були відсутні. У двох інших дослідженнях I класу зазначено, що амантадин суттєво зменшував дискінезії при проведенні тесту з леводопою.

Протягом трьох тижнів амантадин знижував вираженість дискінезій на 60 %; цей ефект відзначався також за рік потім.

У рандомізованому дослідженні I класу, присвяченому відміні лікування в пацієнтів, які протягом року приймали амантадин, помічено серйозне погіршення стосовно дискінезій тільки у хворих, які були переведені на прийом плацебо.

Внутрішньовенне введення амантадину асоціювалось зі зменшенням дискінезій в умовах відкритого спостереження, а також в одному контрольованому плацебо випробуванні.

Інгібітори MAO-B

Нетривалі дослідження I та II класів продемонстрували покращення моторного функціонування під час прийому селегіліну, але не стійкий вплив на скорочення часу «виключення». Пероральний прийом розчину селегіліну міг чинити вплив на зменшення зазначеного періоду, хоча докази цього ефекту нестали (*клас D*). Разагліл значною мірою (на 0,8–0,9 год/добу) скорочував час «виключення» (*клас D*); схожі показники спостерігали в разі застосування ентакапону.

Інгібітори MAO іноді викликали або посилювали дискінезії, що, ймовірно, зумовлено взаємодією з леводопою при зменшенні її вмісту.

Інгібітори MAO

Під час систематичного огляду дійшли висновку, що прийом іMAO-B пацієнтами з моторними флюктуаціями сприяв істотному зниженню загальних оцінок за шкалою UPDRS, порівняно з плацебо. У пацієнтів, які приймали іMAO-B, також вагомо знижувались моторні оцінки за шкалою UPDRS, ніж у пацієнтів, які приймали плацебо. Не відмічено значних відмінностей щодо припинення дослідження через побічні ефекти препаратів в осіб, які приймали іMAO-B і плацебо, хоча в групі пацієнтів, які покинули дослідження, частіше повідомлялось про дискінезії. Незважаючи на статистично значуще зниження оцінок за шкалою UPDRS, простежується деяка невизначеність стосовно клінічної сутності зазначених помірних покращень.

Так, лише в одному випробуванні цього систематичного огляду констатували зміну часу «включення», яке було характерним для іMAO-B (середнє покращення без дискінезій, що турбують, на 0,85 год проти плацебо).

Порівнюючи з плацебо, в двох дослідженнях повідомляли про надання переваги скороченню часу «виключення» в іMAO-B зі статистично значущою редукцією.

Рекомендація. Інгібітори MAO-B можна рекомендувати для лікування моторних ускладнень у пацієнтів із прогресуючою ХП (*рівень A*).

Таблиця 18. Лікування моторних симптомів хвороби Паркінсона

Клас препаратів	Ефективність ^а	Ступінь рекомендацій				Побічні ефекти
		Дозування	У разі монотерапії ^б	Комбінована терапія	Показання	
Леводопа-інгібітори периферичної ДОФА-декарбоксілази						
Леводопа-карбідopa	1	Поступово підвищувати дозу до 100/25 мг 3 рази/добу; максимальна добова доза 1500/375 мг/добу або більше, залежно від симптомів	A	A	Усі моторні симптоми	Нудота, ортостатична гіпертензія, дискінезія і галюцинації
Леводопа-бенсеразид	1	Поступово підвищувати дозу до 100/25 мг 3 рази на добу; максимальна добова доза 1500/375 мг/добу або більше, залежно від симптомів	A	A	Усі моторні симптоми	Такі самі, як у леводопа-карбідopa
Агоністи дофаміну						
Праміпексол	2	Стартова доза 0,125 мг 3 рази на добу; максимальна — 4,5 мг/добу	A	A	Усі моторні симптоми	Нудота, ортостатична гіпотензія, галюцинації, порушення контролю імпульсів, набряки і підвищена сонливість (у тому числі напади сонливості)
Праміпексол повільного вивільнення	2	0,26 мг; 0,52 мг; 1,05 мг; 2,1 мг або 3,15 мг раз на добу	A	A	Усі моторні симптоми	Такі самі, як у праміпексолу
Ропінірол	2	Стартова доза 0,25 мг; максимальна – 24 мг/добу	A	A	Усі моторні симптоми	Такі самі, як у праміпексолу
Ропінірол повільного вивільнення	2	6–24 мг раз на добу	A	A	Усі моторні симптоми	Такі самі, як у праміпексолу
Ротиготин	2	Стартова доза 2 мг раз на добу; максимальна — 16 мг	A	A	Усі моторні симптоми	Такі самі, як у праміпексолу
Інгібітори MAO-B						
Селегілін	3	2,5 мг раз на добу; максимальна доза 5 мг	A		Ранні, помірні симптоми та моторні флюктуації	Стимулюючий ефект, головний біль, запаморочення, сплутаність свідомості і погіршення побічних ефектів леводопи
Разагілін	3	1 мг раз на добу	A	A	Ранні, помірні симптоми та моторні флюктуації	Головний біль, артралгія, диспепсія, депресія, гриппоподібний синдром, погіршення побічних ефектів леводопи і закрепи

Клас препаратів	Ефективність ^a	Ступінь рекомендацій				Побічні ефекти
		Дозування	У разі монотерапії ^b	Комбінована терапія	Показання	
Інгібітори КОМТ						
Ентакапон	3	200 мг з кожною дозою леводопи; максимальне дозування 8 мг/добу		A	Моторні флюктуації	Потемніння сечі та погіршення побічних ефектів леводопи
Толкапон	3	100–200 мг три рази на добу		A	Моторні флюктуації	Потемніння сечі, погіршення побічних ефектів леводопи і гепатотоксичність
Інші						
Амантадин	4	Стартова доза 100 мг раз на добу; максимальна кратність — 4 рази на добу (як правило, 3 рази)	U	C	Порушення ходи і дискінезія	Галюцинації, сплутаність свідомості, помутніння зору, набряки щиколоток, ретикулярна асфіксія, нудота, сухість у роті та закрепи
Бета-блокатори						
Пропранолол	5	Стартова доза 40 мг 2 рази на добу; максимальна — 320 мг	U	U	Тремор	Втомленість і запаморочення
Антихолінергічні препарати						
Тригексифенідил	4	Стартова доза 1 мг раз на добу; підтримуюча доза 2 мг 3 рази на добу	U	U	Тремор	Галюцинації, когнітивні порушення, сухість у роті, помутніння зору, затримка сечовивипускання і закрепи
Бензтропін	4	Стартова доза 0,5–1 мг раз на добу; підтримуюча доза 2 мг 3 рази на добу	U	U	Тремор	Такі самі, як у тригексифенідилу
Нейролептики						
Клозапін ^c		Стартова доза 6,25–12,5 мг перед сном; максимальна — 150 мг/добу	C для тремору; U для дискінезій		Тремор і дискінезія	Агранулоцитоз, міокардит, судоми, седативний ефект і ортостатична гіпотензія

Примітки: ^aЕфективність позначено цифрами від 1 (найбільша) до 5 (найменша). ^bКолонки порожні, якщо препарат не застосовують як монотерапію. ^cКлозапін помірно ефективний при треморі, але не при галюцинаціях і дискінезіях.

Оральні та трансдермальні форми агоністів дофаміну

На підставі систематичних оглядів отримано докази, що пероральний прийом агоністів дофаміну (каберголіну, праміпексолу та перголід) є помірно ефективним (скорочення денного часу «виключення» від 1 до 2 год) при лікуванні моторних ускладнень ХП. Даних, які підтверджують застосування бромкриптину, натепер недостатньо.

Під час систематичного огляду зроблено висновок, що ропіпіролу притаманні схожі ефекти з бромкриптином при лікуванні моторних ускладнень, але необхідно зважати на те, що порівняння з плацебо не проводили. Форма ропіпіролу з тривалим вивільненням в одному із рандомізованих контрольованих досліджень засвідчила свою ефективність у скороченні денного часу «виключення» майже на 2 години. Застосування агоністів дофаміну, які є похідними ріжків (каберголін, перголід, бромкриптин), ускладнюється можливим розвитком фіброзних побічних явищ і вальвулопатій.

Трансдермальний ротиготин продемонстрував свою ефективність у скороченні денного часу «виключення» майже на 2 год у пацієнтів із прогресуючою ХП. Є також доказові дані, що ефективність ротиготину ідентична пероральній дії праміпексолу при лікуванні прогресуючої ХП, і позитивний ефект внаслідок прийому обох препаратів суттєво переважає плацебо щодо скорочення часу денного «виключення» на 1–2 години.

У деяких із цих досліджень спостерігалась тенденція більшої частоти побічних ефектів у пацієнтів, які лікувались агоністами дофаміну, і посилення дискінезій, хоча ці дані є недостовірними.

Рекомендація. Агоністи дофаміну (пероральні або трансдермальні) можливо розглядати для лікування моторних ускладнень у пацієнтів із прогресуючою ХП. Перевагу слід надавати агоністам, які не є похідними ріжків (ропіпірол, праміпексол і ротиготин) (*рівень А*).

Апоморфін

Апоморфін — агоніст дофаміну, який не є похідним ріжків, вводиться підшкірно.

За даними систематичного огляду РКД, періодичні підшкірні ін'єкції апоморфіну (діапазон дозування — 2–4 мг) забезпечують швидке і тривале усунення епізодів «виключення», проте тривалість ефекту порівняно коротка — до 100 хвилин.

Немає даних РКД щодо тривалого застосування підшкірних ін'єкцій, а виявлені результати невеликих нерандомізованих і нетривалих, головним чином, ретроспективних досліджень вказують на те, що довгострокове застосування ін'єкцій апоморфіну може призводити до зменшення дискінезій і збільшення часу «включення» в пацієнтів із тяжкими моторними флюктуаціями. Також слід пам'ятати, що ін'єкційна терапія пов'язана з ризиком розвитку серйозних побічних ефектів.

Рекомендації:

- 1) періодичні підшкірні ін'єкції апоморфіну можна розглядати як засіб терапії для пацієнтів із прогресуючою ХП задля скорочення часу «виключення»;
- 2) підшкірні ін'єкції апоморфіну варто рекомендувати в разі тяжких моторних ускладнень, але вони мають проводитися тільки в спеціалізованих відділеннях (*рівень D*).

Інгібітори КОМТ

У результаті систематичного огляду інгібіторів КОМТ було зроблено висновок, що обидва препарати, ентакапон і толкапон, пов'язані зі статистично важливими покращеннями за шкалою UPDRS, порівняно з плацебо в осіб із прогресуючою ХП. Однак існує невизначеність щодо клінічної значущості помірних покращень, які спостерігалися у хворих, а побічні ефекти (найчастіше дискінезії) призводили до того, що більшість пацієнтів із прогресуючою ХП у групі активної терапії припинили лікування проти групи плацебо. Зрештою, інгібітори КОМТ забезпечують помірну користь у хворих, які відчувають закінчення дії дози і флюктуації моторного контролю, зменшуючи денний час «виключення» приблизно на 1,5 год. Толкапон асоціювався з летальною гепатотоксичністю, він має обмежені ліцензійні критерії та потребує частого моніторингу крові.

Досліджень, які безпосередньо порівнювали б лікування моторних флюктуацій різними медикаментами, недостатньо. Проте в одному з них порівнювали інгібітор КОМТ із іМАО-В, натомість відмінностей між ентакапоном і разагіліном у зменшенні часу «виключення» не було виявлено.

Рекомендації. Інгібітори КОМТ можна рекомендувати як засіб терапії для зменшення часу «виключення» в пацієнтів із прогресуючою ХП і моторними флюктуаціями (*рівень А*).

Трикомпонентний препарат Сталево (леводопа/карбідопа/ентакапон) має доведений антидискінетичний ефект (*рівень А*).

Інтрадуоденальне введення леводопи

В сліпому РКД із перехресним дизайном порівнювали пероральне медикаментозне лікування і леводопу у формі гелю, що шляхом інфузії вводили до дванадцятипалої кишки. Вагому ефективність спостерігали в разі застосування дуоденальних інфузій. Згадане дослідження було невеликим, тривалістю лише 6 тижнів; у ньому послуговувалися нестандартизованими методиками оцінювання результату.

У численних неконтрольованих серіях випадків зазначали зменшення часу «виключення» і кращий час «включення». Цей механізм доставки діючої речовини препарату був безпечним і добре переносився більшістю пацієнтів. Недостатньо доказових даних, які підтримують рутинне застосування інтрадуоденального введення леводопи.

Рекомендація. У пацієнтів зі зниженням якості життя, зумовленого моторними флюктуаціями, які не відповідають на зміну дозування перорально вживаних медикаментів, варто розглядати доречність інших видів лікування, таких як апоморфін, інтрадуоденальне введення леводопи або хірургічне лікування.

В таблиці 18 представлено препарати для лікування моторних симптомів хвороби Паркінсона.

Лікування немоторних проявів хвороби Паркінсона

Рекомендації щодо лікування немоторних симптомів хвороби Паркінсона наведено в таблиці 19.

Вегетативна дисфункція

Вегетативні дисфункції часто виникають при ХП, зокрема, як побічна дія медикаментів.

Ортостатична гіпотензія

Ортостатична (постуральна) гіпотензія є найчастішим вегетативним проявом при ідіопатичній ХП; її поширеність становить 20 %. Вона характеризується падінням артеріального тиску (АТ), щонайменше, систолічного (САТ) на 20 мм рт. ст. і діастолічного АТ (ДАТ) — на 10 мм рт. ст. протягом 3 хв у вертикальному положенні. Характерні симптоми ортостатичної гіпотензії включають легку непритомність, нечіткість зору, запаморочення, загальну слабкість, втому, когнітивну загальмованість, важкість у ногах і поступову або раптову втрату свідомості.

У пацієнтів із ХП, які відчувають симптоми ортостатичної гіпотензії, може серйозно страждати якість життя. Наслідки ортостатичної гіпотензії включають більше когнітивне зниження, підвищену смертність від серцево-судинних захворювань і підвищення рівня загальної смертності.

Доказові дані фармакологічного лікування походять від різних діагнозів (не тільки ХП), а саме: множинної системної атрофії, аутоімунної вегетативної нейропатії, діабетичної вегетативної атрофії та ідіопатичної вегетативної недостатності. Зокрема, немає окремих шкал для оцінювання ортостатичної гіпотензії в пацієнтів із ХП, але в дослідженнях її визначали за допомогою показників ортостатичного розділу складної шкали оцінки вегетативної системи (COMPASS-OD), АТ і загального клінічного враження.

Домперидон. Препарат є периферичним антагоністом D2-рецепторів, він був запропонований для лікування ортостатичної гіпотензії. У невеликому РКД (n = 13) аналізували застосування домперидону та флудрокортизону. Хворі були рандомізовані для прийому домперидону (10 мг тричі на добу), флудрокортизону (0,1 мг вранці) або плацебо (2 таблетки під час обіду або ввечері). Через 3 тижні лікування груп пацієнтів змінювалось перехресним методом для прийому

Таблиця 19. Лікування немоторних симптомів хвороби Паркінсона

Немоторні симптоми	Препарат	Дозування	Ступінь рекомендацій	Побічні ефекти
Нудота	Домперидон ^b	10 мг тричі на добу; максимальна доза 20 мг 4 рази на добу	U	Порушення серцевого ритму, раптова серцева смерть, біль у грудях, запаморочення, сухість у роті, головний біль, напади жару і нудота
Розлади ШРО фази сну	Клоназепам	0,25–2 мг перед сном	U	Седативний ефект і сплутаність свідомості
	Мелатонін	3–15 мг перед сном	U	Сонливість, запаморочення і головний біль
Депресія	Циталопрам	10–20 мг раз на день	U	Акатизія, анорексія, нудота, запаморочення та сексуальна дисфункція
	Флуоксетин	10–50 мг раз на день	C	
	Пароксетин	20–40 мг раз на день	U	
	Сертралін	25–200 мг раз на день (рідко >100 мг)	U	
	Венлафаксин повільного вивільнення	37,5–225 мг раз на день	B	Сонливість, безсоння, сексуальна дисфункція, симптоми з боку ШКТ
	Нортриптілін	25–150 мг/добу	C	Антихолінергічні ефекти ^d , ортостатична гіпотензія, вентрикулярні аритмії, блокади, сонливість, сексуальна дисфункція, збільшення ваги
	Дезипрамінін	25–150 мг/добу в один або декілька прийомів	B	
Галюцинації	Клозапін	6,25–150 мг перед сном (часто ефективний при розділенні на декілька прийомів)	B	Агранулоцитоз, судоми, міокардит, кардіоміопатія, седативний ефект
	Кветіапін	12,5–400 мг перед сном або у декілька прийомів	C	Екстрапірамідні симптоми і седативний ефект
	Ривастигмін ^c	1,5–6 мг двічі на день; трансдермальний пластир 4,5–9,8 мг/добу	C	Симптоми з боку ШКТ, брадикардія, яскраві сновидіння і погіршення тремору спокою
Помірний когнітивний розлад	Атомоксетин	Цільова доза 80 мг раз на добу	U	Алопеція, сухість у роті, сексуальна дисфункція, симптоми з боку ШКТ, запаморочення, підвищення артеріального тиску і серцевого ритму

Немоторні симптоми	Препарат	Дозування	Ступінь рекомендацій	Побічні ефекти
Паркінсонічна деменція	Ривастигмін	1,5–6 мг двічі на день; трансдермальний пластир 4,5–9,8 мг/добу	B	Див. ривастигмін
	Донепезил	5–10 мг раз на добу	B	
	Галантамін	4–12 мг двічі на добу	U	
Ортостатична гіпотензія	Флудрокортизон	0,05–0,1 мг 1–2 рази на добу	C	Підвищення артеріального тиску, порушення обміну речовин (зокрема гіпокаліємія), симптоми з боку ШКТ і міопатія
	Домперидон ^b	10 мг тричі на добу; максимальна доза 20 мг 4 рази на добу	C	Див. Домперидон
	Мідодрин	2,5–10 мг тричі на добу	U	Підвищення артеріального тиску, нудота, слабкість, серцебиття, головний біль, лихоманка та відчуття жару
	Піридостигмін	50 мг тричі на добу	U	Підвищення артеріального тиску, симптоми з боку ШКТ, пітливість і підвищене слиновиділення/бронхіальна секреція
	Індометацин	50 мг тричі на добу	U	Підвищення артеріального тиску, набряки, порушення обміну речовин, симптоми з боку ШКТ, головний біль і ниркова недостатність
	Іохімбін	2 мг тричі на добу	U	Коливання артеріального тиску, сексуальна дисфункція, галюцинації, судоми, ниркова недостатність
	Дроксидопа	300 мг тричі на добу	U	Підвищення артеріального тиску, тахікардія, нудота, блювання і головний біль
Сіалорея	Глікопірролат	1 мг тричі на добу	B	Антихолінергічні ефекти ^d
	Атропін	1–2 краплі 1 % розчину до 4 разів на добу	U	
	Іпратропія бромід	1–2 дози спрея (21 мкг); до 4 разів на добу	U	
	Ботулотоксин А	Залежить від форми випуску	B	
	Ботулотоксин В	Залежить від форми випуску	B	

Примітки: а — ступінь рекомендацій залежить від кількості та якості досліджень; А — встановлена ефективність, В — вірогідна ефективність, С — можлива ефективність, U — недостатньо даних для оцінки; b — домперидон має особливий статус у США (суворе попередження); c — ривастигмін при галюцинаціях у пацієнтів із деменцією; d — антихолінергічні ефекти включають когнітивні порушення, галюцинації, помутніння зору, сухість у роті, затримку сечовипускання і закрепи.

альтернативної терапії після 1-го тижня «вимивання». Хто приймали домперидон у дозуванні 10 мг 3 рази на день, продемонстрували значне покращення оцінок за шкалою COMPASS-OD (медіана оцінок 6 [середнє 7 + CO₂]), порівнюючи з нефармакологічною терапією (медіана оцінок 9 [середнє 9 + CO₃]; p = 0,02).

Флудрокортизон. Препарат є синтетичним мінералокортикоїдом із мінімальними глюкокортикоїдними ефектами, який збільшує ренальну реабсорбцію натрію та об'єм плазми через ренін-альдостеронову систему. В невеликому РКД (n = 13) досліджували застосування флудрокортизону (0,1 мг/добу) і домперидону (10 мг 3 рази на добу). Пацієнти випадково розподілялись для прийому або флудрокортизону (0,1 мг вранці) та 2 таблетки плацебо (під час обіду і ввечері), або домперидону (10 мг 3 рази на добу щодня). Через 3 тижні лікування піддослідних груп змінювалось перехресним методом для прийому альтернативної терапії після 1-го тижня «вимивання». Флудрокортизон (0,1 мг/добу) не продемонстрував значного покращення оцінок за шкалою COMPASS-OD (медіана оцінок 6 [середнє 6 + CO₃]), порівняно з нефармакологічною терапією (медіана оцінок 9 [середнє 9 + CO₃]; p = 0,04).

Мідодрин. Це вазопресор з антигіпотензивними властивостями. В одному РКД (n = 171) було продемонстровано, що 10 мг мідодрину тричі на день значущо підвищують САТ у пацієнтів з ортостатичною гіпотензією проти з плацебо (p < 0,001), що було пов'язано з купіруванням легкої непритомності (p = 0,001). У групі прийому мідодрину частіше, ніж у групі плацебо, відзначались побічні ефекти, такі як піломоторні реакції, свербіння, парестезії, затримка сечі та гіпертензія в горизонтальному положенні (p = 0,001). Тривалість дослідження була короткою (6 тижнів). Дані іншого РКД (n = 97) засвідчили, що мідодрин по 10 мг підвищував САТ у положенні стоячи на 22 мм рт. ст., порівнюючи з плацебо (28 %; p < 0,001). Мідодрин, порівняно з плацебо, покращував наступні симптоми ортостатичної гіпотензії: запаморочення/легка непритомність, слабкість/втомленість, непритомний стан, зниження енергійності, здатності стояти, відчуття пригніченості (p < 0,05). Про побічні явища (зокрема, свербіння/поколонування шкіри в ділянці голови) повідомляли 22 % пацієнтів групи плацебо проти 27 % групи мідодрину. Гіпертензію в горизонтальному положенні спостерігали у 8 % хворих, які приймали мідодрин, проти 1 % у групі плацебо. Тривалість дослідження була короткою — 4 тижні.

Піридоستي́гмін. Засіб є інгібітором холінестерази, який посилює симпатичну активність шляхом збільшення вмісту ацетилхоліну в симпатичних синапсах, що в такий спосіб посилює барорефлекс, опосередковано підвищуючи системний опір.

В одному РКД (n = 58) оцінювали ефективність однієї дози тільки піридостигміну (60 мг) або в комбінації з мідодрином (2,5 або 5 мг) порівняно з плацебо. Невідомо, чи була у всіх суб'єктів дослідження ХП, проте у 17 пацієнтів виявлено множинну системну атрофію. У моменти первинної та остаточної оцінки падіння ДАТ у положенні стоячи суттєво знижувалось при лікуванні, порівнюючи з плацебо (p = 0,02). Відзначалось зниження падіння ДАТ у разі прийому лише піридостигміну (зменшення ДАТ на 27,6 мм рт. ст. проти 34,0 мм рт. ст. — при прийомі плацебо; p = 0,04) і піридостигміну з 5 мг мідодрину гідрохлориду (зниження ДАТ на 27,2 мм рт. ст. проти 34,0 мм рт. ст. — при прийомі плацебо; p = 0,002). Не спостерігали значних відмінностей показників АТ у горизонтальному положенні — як САТ (p = 0,36), так і ДАТ (p = 0,85), що підтверджувало те, що піридостигмін не підвищує АТ у горизонтальному положенні.

Немає достатніх доказів (через малу кількість досліджень і розмір вибірок, короткою тривалістю), щоб надати рекомендації стосовно застосування домперидону, флудрокортизону, мідодрину або піридостигміну для лікування ортостатичної гіпотензії. Мідодрин є неліцензованим препаратом, а в інструкціях домперидону, флудрокортизону і фізостигміну таке застосування не вказане.

Рекомендації:

1) уникати факторів, що погіршують гіпотензію, таких як вживання надмірної їжі, алкоголю, висока температура повітря, обезводнення, прийом діуретиків, антигіпертензивних засобів, трициклічних антидепресантів, нітратів та альфа-блокаторів (застосовують при гіпертрофії передміхурової залози), пам'ятати, що ортостатичну гіпотензію можуть спричинити дофамінергічні засоби;

- 2) збільшити споживання солі;
- 3) підняти положення голови під час сну (30–40°), що може бути корисним;
- 4) носити еластичні пояси та/або панчохи;
- 5) здійснювати фізичні вправи в міру їхньої переносимості;
- 6) додати прийом мілодрину (*рівень А*);
- 7) приймати флудрокортизон: вірогідно ефективно, але необхідно пам'ятати про побічні ефекти.

Порушення сечовипускання

У більшості осіб із ХП розвивались порушення сечовипускання, зокрема позиви, часті сечовипускання та ніктурія. Найчастіше виникала гіперактивність детрузора. Виражене нетримання сечі належить до пізніх стадій захворювання. Рекомендовано спостереження уролога в разі нетримання або недостатньої терапевтичної відповіді.

Дофамінергічні препарати (апоморфін, леводопа) покращували уродинаміку принаймні в пацієнтів з уперше діагностованою ХП. Апоморфін підвищував можливість контролювати випорожнення сечового міхура (*клас III*).

Антихолінергічні засоби периферичної дії стабілізували підвищену активність сечового міхура, але контрольовані плацебо дослідження не проводили. Частими побічними ефектами були сухість у роті, закрепи і когнітивні порушення.

Десмопресин у формі інтраназального спрею в деяких випадках покращував ніктурію в разі ХП (*клас IV*).

Ін'єкції в детрузор ботулінічного токсину типу А зумовлювали клінічно значуще покращення уродинаміки, тривалість якого становила декілька місяців при підвищеній активності сечового міхура, проте контрольованих плацебо досліджень бракує (*клас IV*).

Рекомендації:

- 1) виключити інфекції сечовивідних шляхів, якщо симптоми з'явилися раптово;
- 2) зменшити прийом рідини після 18-ї години;
- 3) спати з припіднятою головою;
- 4) оптимізувати дофамінергічну терапію в нічний час (*GPP*);
- 5) застосовувати антихолінергічні препарати (*GPP*): тропісія хлорид (10–20 мг 2–3 рази на добу) і толтеродин (2 мг два рази на добу). Тропісія хлорид меншою мірою проникає через гематоенцефалічний бар'єр, можуть погіршуватися когнітивні функції;
- 6) ботулінічний токсин типу А вводити до детрузора сечового міхура.

Шлунково-кишкові порушення

Дисфагія. Це тяжке порушення, яке в деяких випадках призводить до прихованої аспірації, асфіксії, аспіраційної пневмонії, порушень харчування та дегідратації. Леводопа та апоморфін зменшували порушення ковтання на ранніх стадіях, але й також посилювали проблему недостатності ковтання. В окремих пацієнтів ефективними були реабілітаційне лікування та модифікація прийому твердої їжі/рідини (*клас III*).

Рекомендації:

- 1) оптимізувати контроль моторних функцій;
- 2) мовну терапію для діагностичної оцінки, рекомендації щодо ковтання і, за потреби, інструментальні обстеження;
- 3) відеофлуороскопію в окремих випадках для виключення прихованої аспірації;
- 4) варіанти ентерального харчування (короткочасне годування через назезофагальний зонд або підшкірна ендоскопічна гастростомія).

Дисфункції шлунка. Здебільшого спостерегалась затримка у звільненні шлунка, що іноді спричиняє нудоту, блювання, відчуття переповнення шлунка після їжі та біль. Домперидон прискорював звільнення шлунка і зменшував дофамінергічні шлунково-кишкові симптоми. Мозаприд, агоніст рецепторів серотоніну (5-гідрокситриптаміну) 4-го типу (5-HT₄), також зумовлював

прискорення звільнення шлунка (*клас III*). Метоклопрамід, цинаризин і прохлорперазин у деяких випадках погіршували прояви паркінсонізму, тому їхнього застосування слід уникати.

Закреп. Одним із найчастіших симптомів шлунково-кишкових порушень при ХП є закреп. Антихолінергічні препарати можуть сприяти закрепам. Псиліум збільшував частоту дефекації (*клас II*).

У контрольованому плацебо дослідженні I класу продемонстровано ефективність макроголу.

Рекомендації:

- 1) збільшити прийом рідини і клітковини (*GPP*);
- 2) може бути корисним підвищення фізичної активності (*GPP*);
- 3) приймати розчин поліетиленгліколю (макрогол) (*рівень A*);
- 4) вживати харчові добавки з клітковиною, наприклад, псиліум (*рівень B*) або метилцелюлозу та осмотичні послаблявальні засоби, наприклад, лактулозу (*GPP*);
- 5) застосовувати подразнюючі послаблявальні засоби короткої дії для окремих хворих.

Еректильна дисфункція

Порівнюючи з загальною популяцією, еректильна дисфункція частіше виникала в пацієнтів із ХП. Було відмінено препарати, які б могли спровокувати вказаний розлад (наприклад, альфа-блокатори) або аноргазмію (наприклад, СІОЗС). Дофамінергічна терапія чинила як позитивну, так і негативну дію.

Силденафіл. Під час проведених досліджень силденафіл засвідчив свою ефективність, але мав побічні ефекти різного ступеня вираженості, які були як транзиторними (головний біль, розмитість зору), так і тяжкими (гіпотензія, пріапізм, зупинка серця).

Агоністи дофаміну. В окремих пацієнтів при еректильній дисфункції допомагали ін'єкції апоморфіну (*клас IV*). Іноді виникали такі побічні реакції, як нудота, позіхання і гіпотензія.

Лікування сонливості в денний час

Часто з надмірною сонливістю в денний час стикаються пацієнти з ХП; рівень її поширеності знаходиться в діапазоні 15–54 %.

Етіологія сонливості в денний час і нападів сонливості при ХП, безперечно, є мультифакторною, пов'язаною із загибеллю дофамінергічних клітин, зміною структури сну/бадьорості, дією антипаркінсонічних медикаментів і взаємодією цих чинників. Ризик виникнення сонливості в денний час зростає з віком.

При лікуванні надмірної сонливості в денний час слід зосередитися на пошуку істинних її причин, таких як депресія, погана гігієна сну, прийом препаратів, які змінюють патерни сну. В деяких пацієнтів підвищена сонливість пов'язана з прийомом дофамінергічних препаратів, зокрема агоністів дофаміну.

Роль модафінілу, стимулятора, який сприяє пробудженню (три дослідження), або мелатоніну, гормона, що продукується шишкоподібною залозою (два дослідження), вивчали в п'яти РКД у лікуванні сонливості в денний час. У РКД, в якому перевіряли ефект модафінілу (200–400 мг/добу) протягом 7 тижнів у 20 пацієнтів із ХП, порівняно з контрольною групою, не було виявлено суттєвого покращення сонливості протягом дня.

Дієвість дозування 100 і 200 мг модафінілу в 12 пацієнтів із тими самими ознаками аналізували в другому РКД. Хоча спостерігалась суб'єктивне покращення за шкалою сонливості Епворта (ESS) у групі лікування, порівняно з плацебо (3,42 + 3,9 проти 0,83 + 1,99), але не відмічено змін в об'єктивному поліграфічному тесті бадьорості ($p = 0,14$). Вказане дослідження — невелике за вибіркою (його завершили лише 12 пацієнтів) і короткотривале (2 блоки протягом двох тижнів).

У третьому РКД 21 пацієнт із ХП застосовували дозу модафінілу 200 мг/добу протягом трьох тижнів лікування. Оцінки надмірної денної сонливості в групі плацебо погіршились від 16,0 + 4,2 (середнє стандартне відхилення — СВ) до 17,0 + 5,1; а в групі модафінілу покращились від 17,8 + 4,2

до 14,4 + 5,7 ($p = 0,039$). Не спостерігались значні відмінності за шкалою загального клінічного враження про зміни.

В двох РКД оцінювали роль мелатоніну: в одному з них (перехресному) вивчали дієвість мелатоніну (доза 5 і 50 мг) у 40 суб'єктів з ідіопатичною ХП і порушеннями сну протягом 10-тижнів (два періоди 2-тижневого лікування). Хоч і відзначено покращення за субшкалою шкали загальних порушень у тих, хто приймав 5 мг мелатоніну ($p < 0,05$), зміни, які вимірювали за шкалою надмірної сонливості Стенфорда, не помічені.

А в другому – оцінювали ефект мелатоніну в дозуванні 3 мг у 20 пацієнтів. Це було невелике дослідження і до того ж короткотривале, під час нього не виявлено впливу на сонливість у денний час.

При лікуванні надмірної денної сонливості треба обов'язково зосередитися на пошуку її причин, таких як депресія, погана гігієна сну та зміна патернів сну, що зумовлена прийомом препаратів.

Модафініл і мелатонін не рекомендовано для лікування надмірної сонливості в денний час, пов'язаної з ХП (*рівень А*).

Рекомендації:

- 1) оцінити порушення денного сну (*GPP*);
- 2) покращити нічний сон шляхом зменшення акатизії, тремору і частоти сечовипускання (*GPP*);
- 3) відмовитися від керування автомобілем (*GPP*);
- 4) зниження/відміна седативних засобів (*GPP*);
- 5) знизити дозування дофамінергічних препаратів, головним чином, агоністів дофаміну (*GPP*), пам'ятаючи, що всі дофамінергічні засоби можуть зумовлювати сонливість у денний час;
- 6) замінити один агоніст дофаміну на інший;
- 7) додати модафініл (*рівень В*);
- 8) залучити засоби, які сприяють пробудженню, наприклад, метилфенітиту (*GPP*).

Лікування порушень ходи

Брадикакінезія, тремор і ригідність – симптоми, що найчастіше супроводжують ХП, але на пізніх стадіях захворювання через згадані та інші моторні прояви додаються порушення мобільності, в результаті чого виникають фризінг-епізод та нестійкість пози, яка призводить до падіння.

Падіння зазвичай спричинені багатьма факторами (фризінг, нестійкість пози, ортостатична гіпотензія, поліпрагмазія, поганий зір, середовищні чинники та когнітивне зниження) і потребують мультидисциплінарного підходу в процесі оцінювання і лікування.

Дані систематичного огляду проспективних досліджень, які включали оцінку падінь, засвідчили, що в 46 % пацієнтів із ХП вони виникають раз на 3 місяці; падіння збільшують захворюваність (соматичну та психологічну), смертність, соціальні та фінансові витрати. Нестійкість пози зустрічається на пізніх стадіях хвороби; зазвичай вона не купірується додатковою замісною дофаміновою терапією і призводить до підвищення ризику падінь.

Основне лікування розладів ходи при ХП проводять медичні сестри і такі спеціалісти, як фізіотерапевти. Докази фармакологічного лікування розладів ходи обмежуються інтервенціями при нападах «застигання» (фризінг).

Фризінг, який виникає в осіб із нелікованим паркінсонізмом (так званий фризінг «виключення», тобто значного резидуального тремору, ригідності або брадикакінезії), може відповідати на підвищення дозування замісної дофамінергічної терапії. Напади «застигання» в осіб із добре контролюваним паркінсонізмом важко піддаються лікуванню, можливо, вони навіть можуть погіршуватися за таких інтервенцій.

Відповідно до наявних даних, іМАО-В запобігають або покращують фризінг-епізоди. Результати наступного аналізу вивчення ДАТАТОР продемонстрували, що після катамнестичного спостереження (у середньому 14 місяців) у пацієнтів, рандомізованих для прийому селегіліну, на 50 % знизився QR нападів «застигання» проти з плацебо. Це, ймовірно, не є специфічним ефектом

селегіліну, а, швидше за все, затримка фризінгу «виключення» була загальним наслідком замісної дофамінергічної терапії.

Так само дані наступного аналізу дослідження LARGO засвідчили, що разагілін, але не ентакапон, викликав невелике (0,16 бала за UPDRS) зменшення нападів «застигання», порівняно з плацебо, проте малоімовірно, що воно було клінічно значуще.

Бракує даних опублікованих досліджень, які окремо присвячені профілактиці/зниженню фризінгу при застосуванні іМАО-В. Так, в одному великому випробуванні аналізували зміни нападів «застигання» (опитувальник FOG-Q), проте опубліковано лише його резюме. Результати для разагіліну та ентакапону суттєво покращувались лише за одним пунктом опитувальника FOG-Q, порівнюючи з плацебо, але малоімовірно, що це було клінічно вагомим і могло бути зумовлене редукцією «виключення» фризінгу, а не специфічним ефектом.

Випробування інтервенцій для зниження фризінгу обмежуються L-трео-3,4-дигідроксифенілсерином (L-DOPS) і ботулінічним токсином. Дані двох неконтрольованих серій випадків із Японії вказали на те, що L-DOPS, прекурсор норадреналіну, може зменшувати напади «застигання» в пацієнтів із паркінсонізмом. Однак результати невеликого перехресного дослідження в осіб з епізодами фризінгу і паркінсонізмом не продемонстрували переваги L-DOPS над плацебо, хоча ці дані було опубліковано у вигляді резюме. Не виявлено наступних РКД.

Проаналізовано відомості трьох невеликих рандомізованих випробувань (n = 38), у яких оцінювали користь ін'єкцій ботулінічного токсину (А або В) у литкові м'язи або в обидві нижні кінцівки в пацієнтів із ХП і фризінгом. Жодне з досліджень не продемонструвало будь-якої клінічно або статистично значущої користі ботулінічного токсину задля зменшення тяжкості нападів «застигання», швидкості ходи за шкалою UPDRS або якості життя, а одне із досліджень було передчасно призупинене, оскільки токсин призводив до частих падінь.

Рекомендація. Не рекомендовано ін'єкції ботулінічного токсину в литкові м'язи пацієнтам зі значними нападами «застигання» при ХП (*рівень В*).

Нейропсихіатричні порушення

Насамперед ХП визначається як порушення рухів, однак немоторні нейропсихіатричні розлади також є значною складовою цього синдрому і відіграють важливу роль у функціональних наслідках захворювання. При ХП можуть розвиватися деменція, депресія та психоз. Нижче розглянено доказові дані щодо фармакологічного лікування цих психічних розладів.

Деменція

Деменція є поширеним проявом пізніх стадій ХП; її розповсюдженість становить 24–31 %. У лонгітудинальному дослідженні в 126 пацієнтів із ХП було виявлено, що за період від 3 до 5 років у 10 % пацієнтів розвивалась деменція, тоді як у 57 % відзначався певний ступінь зниження за нейропсихологічними тестами.

Деякі медикаменти, що застосовують для лікування моторних симптомів, можуть чинити негативний ефект на пізнавальні функції, оскільки їм притаманна антихолінергічна дія. Натепер відсутні докази щодо негативного впливу припинення прийому протипаркінсонічних засобів на перебіг деменції. Передусім варто виключити інші причини когнітивного зниження (інфекції, дегідратація, дисбаланс електролітів або субдуральні кровотечі). Зокрема, це стосується і пацієнтів із делірієм (раптове затьмарення свідомості або початок психозу), а також усіх хворих із симптомами затьмарення свідомості, що виникли повторно.

Під час РДК, у якому вивчали дію припинення дофамінергічних медикаментів у пацієнтів із прогресуючим паркінсонізмом у будинках сестринського догляду, дослідники дійшли висновку, що завершення прийому згаданих препаратів може бути допустимим засобом задля мінімізування поліпрагмазії, можливих побічних ефектів медикаментів та ризику моторного погіршення.

Невеликий розмір вибірки, різний ступінь деменції та моторних дисфункцій на початку дослідження між контрольною та експериментальною групами обмежують сформульовані у процесі випробування умовиводи.

Потрібно розглянути можливість виключення будь-яких непаркінсонічних препаратів, що впливають на ЦНС, наприклад, антидепресантів з антимускариновими властивостями (ТЦА) і бензодіазепінів. Також можна вдаватися до відміни антихолінергічних медикаментів, амантадину, селегіліну та агоністів дофаміну та оптимізації терапії леводопою (без виникнення психозу). Мета таких заходів — максимальний вплив на пізнавальні функції.

Інгібітори холінестерази. Наявні докази кореляції між патологічними змінами в системі холінергічної нейротрансмісії при ХП і рівнем когнітивного зниження або наявністю деменції, що вказує на терапевтичну користь застосування інгібіторів холінестерази.

Так у пацієнтів із ХП вивчали дієвість декількох інгібіторів холінестерази, хоча в більшості досліджень застосовували ривастигмін.

У чотирьох оглядах дійшли висновку, що ривастигмін слід розглядати як засіб для лікування пацієнтів із легкою і помірною деменцією (10–24 бали за шкалою MMSE) і ХП, проте у деяких випадках відзначали загострення тремору і посилення нудоти. В найбільшому дослідженні в 541 пацієнта спостерігали невеликий, але статистично значущий ефект, покращення показників за шкалами ADAS-cog ($p < 0,001$) та ADCS-CGIC ($p = 0,007$). Також у групі ривастигміну відзначали суттєве покращення за шкалою повсякденного функціонування ($p = 0,02$), але сила ефекту була незначною/середньою.

Під час трьох РКД вивчали дію донепезилу. За результатами двох досліджень, констатували значуще покращення оцінок MMSE ($p = 0,013$ і $0,0044$ відповідно), натомість в одному такого не виявлено, але спостерігали вагоме поліпшення за шкалою оцінювання деменції. Частота побічних ефектів донепезилу в цих дослідженнях варіювала. Автори підсумували, що препарат добре переносився і не чинив негативного впливу на симптоми ХП, тоді як в одному з них зазначено погану переносимість.

Щоб визначити ефективність галантаміну або будь-якого іншого холінестеразного препарату, наразі замало доказових даних.

Детальне обговорення лікування пацієнтів із деменцією інгібіторами холінестерази наведено в рекомендаціях Шотландської міжуніверситетської мережі з розробки клінічних настанов (SIGN, 2010).

Рекомендації. Пацієнти з ХП і когнітивним зниженням мають бути обстежені на предмет виявлення причин деменції і, якщо такі виявлено, то потрібно призначити їм лікування.

Слід розглянути виключення будь-яких непаркінсонічних препаратів, що впливають на ЦНС, та відміну антихолінергічних медикаментів, амантадину, селегіліну та антагоністів дофаміну.

Депресія

Часто в пацієнтів із ХП спостерігають симптоми депресії. Вважають, що розлади настрою, включаючи депресію, виникають у 50 % пацієнтів. Є значне перекриття між поширеними проявами депресії, когнітивним зниженням і такими симптомами ХП, як соціальна ізоляція, сплоснення афекту, недостатня мотивація і зниження моторної активності, що утруднює діагностику цього захворювання.

У пацієнтів із депресією при ХП механізми розвитку симптомів до кінця не вивчені, хоч вони можуть відноситись до схожих змін у серотонінергічних, адренергічних і дофамінергічних шляхах, які виявлені при рекурентному депресивному розладі. Було зазначено, що депресія в таких пацієнтів більшою мірою належить до патології, що спричиняє власне ХП, а не до поведінкової реакції на психосоціальні аспекти захворювання.

Наразі доказові дані щодо ефективності лікування депресії в зазначених осіб вкрай обмежені. Виявлено три систематичні огляди фармакологічної терапії та немає жодного випробування з результативності психотерапевтичних заходів у вказаній категорії пацієнтів.

Один систематичний огляд налічував шість РКД, зокрема в трьох — активне лікування порівнювали з плацебо, а в інших — два види активного лікування. У підсумку зроблено висновок, що амітриптилін був ефективним для лікування депресії в пацієнтів із ХП, хоча доводилося досягати балансу з антихолінергічними побічними явищами. Немає доказових даних достатньої або недостатньої ефективності будь-яких інших антидепресантів.

У метааналізі, що включав 11 випробувань (тільки два з яких були контрольованими плацебо), встановлено, що певною проблемою в лікуванні депресії є високий ефект плацебо. Результати вивчення вказують на значуще зниження оцінок депресії як внаслідок призначення антидепресантів, так і плацебо. При такому зниженні немає статистичних відмінностей, $p = 0,44$.

В іншому систематичному огляді стосовно лікування депресії в пацієнтів із ХП виявлено лише три РКД, які включали медикаментозну терапію, і жодного випробування щодо ефективності поведінкової терапії. Ці дослідження були невеликими, помірної якості, і висновок огляду полягає у недостатності доказів, щоб надати рекомендації для застосування антидепресантів.

У наступному РКД порівнювали дезипрамін (ТЦА) або циталопрам (СІЗЗС) із плацебо. Після 14 днів прийому дезипраміну відзначали швидке покращення оцінок за шкалою MADRS, порівнюючи з циталопрамом і плацебо. Обидва антидепресанти спричинили значуще покращення оцінок шкали MADRS після 30-го дня. Легкі побічні ефекти вдвічі частіше виникали в групі застосування дезипраміну.

В клінічній практиці доступний широкий спектр антидепресантів з установленою ефективністю при лікуванні депресивного розладу, але це не репліковано в обмеженому діапазоні досліджень терапії пацієнтів із депресією при ХП. Зрештою, неможливо дати певні рекомендації з фармакологічного лікування депресії в осіб із зазначеним захворюванням. Натепер існує низка доказів ефективності ТЦА (амітриптилін і дезипрамін), але їхній дієвості протиставлені побічні ефекти і короткий час катамnestичного спостереження відповідних РКД.

Психоз

Психоз — один із ключових нейропсихіатричних проявів ХП, що значною мірою асоційований з інвалідністю. Психоз включає в себе широкий спектр симптомів, до яких належить галюцинації, марення та параноїдальні переконання. Серед найпоширеніших — зорові галюцинації; вони виникають у 30–40 % пацієнтів стаціонарів. Багато препаратів, що застосовують для лікування ХП, можуть загострювати прояви психозу, натомість як антипсихотичні медикаменти — погіршувати моторні симптоми, створюючи певні проблеми в лікуванні.

Натепер нейропатологічні зміни при ХП, що призводять до психозу, і передусім до зорових галюцинацій, недостатньо вивчені. Зазначено, що зниження активності мозку в потилично-тім'яних, лобових і зорових ділянках може бути залучене до терапії вказаних розладів.

Виявлено два систематичні огляди, що стосуються лікування психозу та зниження ризику галюцинацій і психозу, зумовленого прийомом препаратів в осіб із ХП. Один систематичний огляд включав сім РКД за участю 419 пацієнтів. У цих дослідженнях порівнювали антипсихотики клозапін, кветіапін або оланзапін із плацебо. В одному з випробувань співставляли ефективність клозапіну та кветіапіну. У хворих, які приймали клозапін, відзначали вираженіше покращення за шкалою загального клінічного враження, ніж у групі плацебо (СЗВ $-1,1$; 95 % ДІ $-1,24$ – $-0,97$; $p < 0,0001$). Пацієнти, які отримували кветіапін, не продемонстрували значущих відмінностей від групи плацебо (СЗВ $0,13$; 95 % ДІ $-0,27$ – $0,53$; $p = 0,52$). При безпосередньому порівнянні не виявлено суттєвих відмінностей в осіб, які отримували клозапін або кветіапін (СЗВ $-0,20$; 95 % ДІ $-0,576$ – $0,1$).

Другий систематичний огляд був опублікований напередодні згаданого дослідження і не включав випробувань, які не згадувались у наступних публікаціях. Його висновки схожі з такими у більш пізньому огляді.

Виявлене одне РКД, що не було включене до обох оглядів, у ньому порівнювали ефективність кветіапіну і клозапіну в лікуванні психозу в 27 пацієнтів із ХП. Обидва препарати продемонстрували ефективність у лікуванні психотичних симптомів за оцінками шкали загального клінічного враження, хоча клозапін викликав більше покращення за певними методиками оцінювання частоти галюцинацій і маячних проявів.

Треба зважати на те, що терапія клозапіном пов'язана з агранулоцитозом і необхідністю регулярного моніторингу у хворих загальної кількості лейкоцитів і абсолютної кількості нейтрофілів.

Загалом оланзапін не виявив своєї ефективності в лікуванні психозу при ХП і погіршував моторні симптоми. Клозапін був ефективнішим у лікуванні психозу, а також у деяких випадках покращував моторні функції. Кветіапін викликав деяке покращення психотичних симптомів, але його користь не переважає клозапін. На відміну від клозапіну, кветіапін не ліцензований для терапії психозу в зазначених хворих. Якщо галюцинації в пацієнта не призводять до дистресу, з огляду на той факт, що антипсихотичні медикаменти можуть погіршувати моторні симптоми, можливо слід прийняти клінічне рішення для раціоналізації дофамінергічної терапії, і не призначати антипсихотик.

Рекомендації:

- 1) перед розглядом призначення антипсихотичних препаратів потрібно виключити інші причини психозу, які можуть піддаватися лікуванню;
- 2) у пацієнтів із психозом при ХП слід розглянути для лікування застосування низьких доз клозапіну і проводити щотижневий моніторинг у перші 18 тижнів, а надалі — раз на 2 тижні протягом першого року і раз на місяць у наступному (*рівень А*);
- 3) якщо щотижневий моніторинг показників крові на постійній основі неможливий, необхідно розглянути призначення кветіапіну як альтернативного антипсихотика в пацієнтів із психозом при ХП (*рівень В*).

Характеристика окремих класів препаратів, що застосовують для лікування нейропсихіатричних симптомів при хворобі Паркінсона

Деменція

Інгібітори холінергази. Спостерігали позитивний вплив на когнітивні функції ривастигміну; менш виражений ефект був відзначений у донепезилу і галантаміну. Побічні реакції включали нудоту, тремор і порушення сечовипускання.

Мемантин. У двох невеликих дослідженнях в осіб із деменцією при ХП або деменцією з тільцями Леві продемонстровано помірну користь і добру переносимість мемантину. В рандомізованому дослідженні, присвяченому порівнянню мемантину з плацебо, було констатовано покращення загального клінічного стану і поведінкових симптомів у пацієнтів із легкою та помірною деменціями з тільцями Леві, але не при ХП.

Психотичні прояви

Зорові галюцинації, які можуть передувати деменції, виникають приблизно в 40 % пацієнтів із ХП. Втручання можуть включати відміну призначених препаратів, лікування інфекційних і метаболічних захворювань.

Атипові антипсихотики. Ефективність клозапіну спостерігалась у декількох контрольованих плацебо випробуваннях. У жодному дослідженні не виявлено погіршення моторних симптомів і зменшення тремору. Міокардит спостерігався набагато рідше ніж лейкопенія (0,4 %), що потребувало обов'язкового регулярного моніторингу показників крові. Побічні ефекти включали сонливість, запаморочення, слинотеча та ортостатичну гіпотензію.

Оланзапін у двох дослідженнях не продемонстрував ефективності в лікуванні психозу при ХП і призводив до небажаних погіршень моторних функцій.

Антипсихотичний ефект у двох РКД не був значущим порівняно з плацебо. Ці результати суперечать декільком випробуванням III класу і двом рандомізованим дослідженням II класу, де не відзначено відмінностей між кветіапіном і клозапіном.

При прийомі рисперидону покращувались психотичні симптоми (*клас IV*), проте препарат не рекомендовано через часті погіршення моторних функцій. У дослідженнях III і IV класу ривастигмін і донепезил були ефективними в поліпшенні психотичних симптомів; у контрольованому плацебо випробуванні III класу ривастигмін призвів до виникнення галюцинацій.

Депресія

Приблизно 40 % пацієнтів із ХП відмічають наявність симптомів депресії, яка значною мірою впливає на якість їхнього життя. Наразі немає досліджень, присвячених вивченню впливу леводопи на депресію у таких хворих.

Агоністи дофаміну. В невеликому дослідженні III класу тривалістю 8 місяців відзначалось зменшення тривоги і пригніченості при прийомі перголіді і праміпексолу. В метааналізі зазначали антидепресивну дію праміпексолу при ХП, яка підтверджувалась у контрольованому плацебо випробуванні I класу, де покращення пояснювалось безпосереднім антидепресивним ефектом, а не впливом на моторні функції.

Трициклічні антидепресанти і селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну. Більшість досліджень, у яких вивчали ТЦА і СІЗЗС, були невеликими і нетривалими, через що отримані результати, ймовірно, виявились неточними. В неконтрольованих випробуваннях II–IV класу вказувалось на користь СІЗЗС. Проте в контрольованих плацебо дослідженнях жоден СІЗЗС (пароксетин, циталопрам, сертралін і флуоксетин) не був значною мірою ефективним, що могло пояснюватись дизайном випробувань і великим ефектом плацебо.

В одному контрольованому плацебо дослідженні було продемонстровано поліпшення стану при прийомі нортриптиліну, в іншому — дезипраміну та циталопраму.

Показання для комбінованої терапії

Додавання препаратів другої лінії до терапії пацієнтів із ХП розглядали в багатьох дослідженнях. Більшість цих доказів стосуються лікування за допомогою інших засобів хворими, які вже приймають леводопу, для терапії дискінезій і моторних флюктуацій, спричинених леводопою. В низці досліджень вивчали ефективність комбінованого лікування леводопою, порівнюючи з монотерапією нею, для того щоб зрозуміти, чи знижує комбінована терапія виникнення моторних ускладнень. Як засоби доповнення до терапії леводопою були ліцензовані сучасні агоністи, що спонукало до численних нових досліджень, зосереджених на їхньому застосуванні.

Часто причини для початку терапії другим препаратом є незрозумілими. Адже відсутні доказові дані, що визначають чіткі клінічні показання, наприклад, значні зміни симптомів або валідизованих оцінок, які можуть допомогти вирішити, у який момент лікування леводопою слід доповнювати препаратом другої лінії терапії.

Як свідчать дані дослідження, рішення про необхідність додаткового лікування приймають на підставі клінічного досвіду в ситуаціях, коли симптоми в пацієнта посилились або зменшився ефект від здійснених заходів. Так, наприклад, у випробуванні ТЕМРО під час з'ясування необхідності застосування леводопи дослідники наполягали на оцінюванні впливу симптомів ХП на здатність пацієнта продовжувати роботу, управляти фінансами, виконувати домашні обов'язки і здійснювати повсякденну активність. У дослідженні DATATOR автори вдавались до додаткового лікування, коли, на їхню думку, учасник досягав непрацездатного рівня функціонування, що було достатнім обґрунтуванням початку терапії леводопою.

У деяких дослідженнях послуговувались довільними оцінками (зниження або підвищення на 20 % бала за шкалою UPDRS, для того щоб оцінити лікування як невдале або успішне),

але в клінічній практиці шкалу UPDRS рідко використовують рутинно, і немає нагальної потреби в застосуванні відповідних методів для прийняття клінічних рішень щодо тієї чи іншої терапії.

Немає доказових даних, на підставі яких можна рекомендувати початок лікування другим лікарським засобом пацієнтам, які вже здійснюють монотерапію медикаментом, що відрізняється від леводопи.

Рекомендації. Рішення про додавання леводопи до монотерапії препаратами, що відрізняються від леводопи, слід приймати лише індивідуально, зважаючи на загальну вираженість симптомів у пацієнта (як моторних, так і немоторних), ризику побічних ефектів та ін.

До того ж є потреба в обговоренні з пацієнтом, особами, які здійснюють за ним догляд, інформації щодо подальших інтервенцій, а також бажано залучати до цього процесу досвідчену та спеціально навчену принципом лікування ХП медичну сестру.

Принципи корекції протипаркінсонічної терапії

Показаннями для корекції протипаркінсонічної терапії можуть слугувати:

- відсутність або недостатність ефекту протипаркінсонічних засобів;
- поява побічних ефектів;
- ускладнення тривалої терапії (флюктуації та дискінезії).

Зміни схеми лікування при появі побічних ефектів

У разі появи побічних ефектів слід вжити таких заходів:

- знизити дозування або поступово відмінити препарат, який призвів до побічних ефектів (у деяких випадках, наприклад, при нудоті можливе тимчасове зниження дози дофамінергічних засобів на 5–10 днів, що потребує переадаптація рецепторів блювотного центру);
- якщо побічна дія може бути результатом сумачі ефекту декількох препаратів, що одночасно приймаються, то насамперед необхідно видалити найменш ефективний препарат (наприклад, при доброякісному галюцинозі препарати часто відмінюють у такому порядку: холінолітик – селегілін – амантадин – АДР – інгібітор КОМТ);
- додавання коректора (наприклад, при нудоті та блюванні – домперидону, при ортостатичній гіпотензії – флудрокортизону і мідодрину, при психотичних розладах – атипичного нейролептика або інгібітора холінергази) може створити належні умови для того, щоб уникнути зменшення дозування протипаркінсонічних засобів і не знижувати ефективність терапії.

Зміни схеми лікування за відсутності або в разі недостатності ефекту протипаркінсонічних засобів

Зміна схеми лікування можлива в такий спосіб:

1) збільшення дозування лікарського засобу, який приймають, до максимально рекомендованого. В разі прийому АДР, амантадину або препаратів леводопи необхідне повільне титрування дози до оптимального рівня;

2) заміна препарату, який не мав терапевтичного ефекту в максимальному дозуванні або який спричинив неприйнятну побічну дію навіть у мінімальній терапевтичній дозі, на другий із тієї самої або іншої фармакологічної групи.

При цьому можлива заміна препарату однієї групи на препарат іншої групи, наприклад, амантадину або інгібітору МАО-В на АДР або леводопу, що зазвичай проводять шляхом поступової (!) відміни вживаного лікарського засобу з паралельним титруванням дозування нового препарату для досягнення ефекту. Для уникнення рикошетного посилення симптоматики варто уникати раптової відміни будь-якого протипаркінсонічного засобу, навіть якщо він не чинив очевидного ефекту. З іншого боку, можлива заміна препарату, який приймає хворий, на інший цієї самої групи (наприклад, одного АДР на інший або препарату леводопи з одним із інгібіторів ДДК на препарат з іншим інгібітором ДДК). У вказаному процесі допустимі такі способи:

- *повільна схема заміни*, що передбачає поступове збільшення дозування нового препарату відповідно до звичайних схем титрування після повної відміни попереднього засобу (в цей період можливе різке посилення симптомів паркінсонізму, що може спричинити розвиток інтеркурентних інфекцій, сплутаності свідомості, падінь та ін.);
- *швидка схема заміни*, яка передбачає негайний перехід (день у день) на умовно еквівалентне дозування іншого препарату або поетапну заміну разових доз одного лікарського засобу на умовно еквівалентні разові дози іншого протягом декількох днів (ризик погіршення паркінсонічних симптомів у перехідний період суттєво знижується, але збільшується ризик побічних ефектів через відмінності у фармакокінетиці та профілі рецепторної дії препаратів, що може потребувати призначення коректорів);
- *проміжна схема заміни* — компромісний варіант, у разі застосування якого новий препарат первинно призначають у дозуванні, нижчому за еквівалентне, а надалі його доводять до оптимального рівня.

Останнім часом частіше вдаються до швидкої схеми заміни препаратів, яка передбачає одномоментне переведення з одного препарату на інший. Привабливість такого способу визначається не лише його простотою, але й відсутністю небезпеки «провалу» в стані пацієнта через послаблення ефективності терапії. Якщо заміну АДР проводять у разі його недостатньої ефективності, то слід дотримуватись принципу еквівалентності дозування, відповідно до якого 1 мг праміпексолу відповідає за дією приблизно 4 мг ропініролу, 10 мг бромкріптину і 100 мг пірибедилу. Якщо заміну здійснюють через погану переносимість попереднього лікарського засобу, то новий препарат первинно призначають у дозі, нижчій умовно еквівалентній.

Заміну одного препарату леводопи на інший зазвичай впроваджують за швидкою схемою (день у день) при дотриманні еквівалентності дозування леводопи. Причому доцільно проводити заміну на препарат з іншим інгібітором ДДК. Важливо зауважити, що в низці досліджень виявлено відсутність біоеквівалентності оригінальних та генеричних препаратів леводопи, тому процес замінення оригінального препарату на генерик може супроводжуватися зниженням ефективності інтервенцій або появою побічної дії.

Вплив віку на ефективність препаратів

Здебільшого ХП вражає дорослих людей літнього віку. Так, показники поширеності та захворюваності ідіопатичною ХП пов'язані з віком. Переважна кількість хворих — люди, які на момент постановки діагнозу були старше 65 років, і лише 2 % становлять ті, кому згаданий діагноз поставлений у віці 80 років і старше. До того ж із віком підвищується ймовірність розвитку супутніх хвороб і прийому різноманітних препаратів для терапії станів, які відрізняються від ХП.

Сьогодні доступні результати досліджень, що стосуються відносної ефективності різних класів антипаркінсонічних препаратів (іМАО-В, агоністи дофаміну, інгібітори КОМТ, амантадин, холінергетики) в осіб до 75 років і старше (вік постановки діагнозу), а також вивчали ступінь впливу супутніх захворювань на лікування і його результати. На практиці в більшості РКД не диференціювали ефекти в різних вікових групах.

Пацієнтів в одному дослідженні розрізняли за віком (до і старше 70 років), де 687 осіб із ХП та моторними флюктуаціями випадковим чином розподілили на групи для того, щоб отримувати оптимальне лікування леводопою (\pm агоніст дофаміну) і додаткову терапію іМАО-В разагіліном (1 мг/добу), інгібітором КОМТ ентакапоном (200 мг із кожною дозою леводопи) або плацебо. Разагілін скорочував середній час денного «виключення» ($p = 0,0001$) і покращував контроль над симптомами ($p < 0,0001$), порівнюючи з вихідними показниками. Сприятливий ефект не залежав від віку ($p = 0,961$) і додаткового застосування агоністів дофаміну ($p = 0,852$).

В одному РКД порівнювали каберголін із леводопою, вивчаючи побічні явища в осіб віком менше і старше 65 років. Побічні ефекти демонстрували тенденцію щодо частішого виникнення в пацієнтів, які були старше 65 років, ніж у молодших, за винятком таких проявів, як головний біль та мігрень. Під час лікування каберголіном спостерігали вираженішу тенденцію

до підвищення частоти окремих побічних реакцій (порушення сну, сонливість або безсоння) у старшій віковій групі, тоді як зворотні ефекти спостерігали при терапії леводопою. Галюцинації в групі каберголіну та в групі леводопи в осіб старшого віку констатували з однаковою частотою.

У Британській національній фармакопеї зазначається, що в осіб літнього віку антипаркінсонічні препарати можуть зумовлювати порушення свідомості. Зокрема, дуже важливо починати лікування з низьких доз, поступово підвищуючи їх, але ефективність різних видів терапії в різних вікових групах наразі нез'ясована.

Лікування хвороби Паркінсона із застосуванням інвазивних методів

Неефективність контролю рухових ускладнень за допомогою традиційних підходів є основою для розгляду питання про можливість лікування із застосуванням високотехнологічної нейро-модуляції. Для пацієнтів із розгорнутою стадією хвороби Паркінсона як інвазивні методики, що забезпечують постійну дофамінергічну стимуляцію, можуть використовуватися нейрохірургічний метод глибокої стимуляції мозку (DBS) і дуоденальна інфузія гелю леводопи-карбідопи. Застосування DBS та інфузії вказаного препарату на практиці підтвердив їхню високу ефективність не тільки щодо дезадаптуючих рухових ускладнень, але і немоторних симптомів, а також покращення якості життя пацієнтів. Поліпшення рухових функцій на тлі такого лікування робить пацієнта більш незалежним, зменшує тягар догляду для родичів, чинить позитивний вплив на якість їхнього життя, а також сприяє зниженню витрат на соціальну допомогу. Незважаючи на високу вартість методу, є переконливі наукові дані про те, що використання технології інфузії зменшує соціально-економічний тягар розгорнутої стадії ХП і є економічно вигідним, враховуючи якість життя пацієнта та очікувану його тривалість. Рівень коефіцієнта «витрати–ефективність» при такому лікуванні вважається прийнятним, особливо, з огляду на потенційно невелику кількість пацієнтів, що його потребують.

Стратегії, пов'язані з реалізацією концепції безперервної дофамінергічної стимуляції, мають втілюватись у період, коли основні дезадаптуючі симптоми ХП чутливі до леводопи. Підставою для розгляду пацієнта як можливого кандидата для проведення інвазивних методів є відповідність сучасним критеріям розгорнутої стадії ХП (Delphi panel, Antonini et al., 2015):

- 1) рухові ознаки (помірний рівень дезадаптуючих моторних флюктуацій, не менш ніж 2 год на добу в стані «виключення», не менше години на добу — в стані дезадаптуючих дискінезій при помірному загальному рівні дискінезій, дезадаптуюча дисфагія — прийом леводопи не менш ніж 5 разів на добу);
- 2) немоторні ознаки (флюктуації немоторних симптомів, помірний рівень порушення нічного сну);
- 3) функціональні прояви (повторні падіння, необхідність сторонньої допомоги в повсякденному житті, неможливість виконувати складні види діяльності більшу частину часу, помірне порушення здатності до пересування).

Своєчасне розпізнання розгорнутої стадії ХП дає змогу своєчасно направити пацієнта до спеціаліста для обговорювання можливості лікування за допомогою інвазивних методів.

Реалізація високоспеціалізованої допомоги при ХП потребує визначення оптимальної «маршрутизації» пацієнта. Отримання високоспеціалізованої допомоги, згідно з відповідним профілем ХП, має здійснюватись відповідно до направлення лікаря-невролога за місцем диспансерного обліку пацієнта. Спеціаліст із рухових порушень у разі малоефективності консервативної терапії розглядає питання про потенційну здатність лікування пацієнта за допомогою інвазивних методів та направляє його до лікувального закладу, що створює можливість надання вказаних видів високотехнологічної допомоги та подальшого спостереження.

Критерії відбору для кожної методики потребують ретельного обліку фізичного, психічного стану хворих, коморбідності, віку, соціальних аспектів, очікувань пацієнта. Кінцевий відбір для інвазивного методу та його вибір має проводитись в умовах спеціалізованого центру. Для об'єктивного оцінювання тяжкості захворювання та ефектів терапії рекомендовано використання набору спеціальних шкал, опитувальників та критеріїв розгорнутої стадії ХП (Antonini et al., 2015).

Таблиця 20. Мішені для глибокої стимуляції при хворобі Паркінсона

Симптом	Вентральне проміжне ядро таламуса	Субталамічне ядро	Внутрішній сегмент блідої кулі
Тремор	++++	+++	++
Ригідність	+++	+++	++
Гіпокінезія	-	+++	++
Хода	+/-	+++	++
Постуральна нестійкість	-	++	+
Дискінезії	+	++	++++
Моторні флюктуації	-	+++	++
Зниження дози леводопи	+/-	+++	+/-

Нейрохірургічне лікування хвороби Паркінсона

Кандидатами для хірургічного лікування ХП є хворі з прогресуючим перебігом захворювання, низькою ефективністю специфічної протипаркінсонічної терапії та прогресуючою соціально-побутовою дезадаптацією. Стереотаксичне нейрохірургічне втручання рекомендоване тоді, коли в пацієнтів із ХП за допомогою оптимальної медикаментозної терапії не вдається скоригувати провідні симптоми захворювання, а саме: тремор, ригідність, брадикінезію, моторні флюктуації та дискінезії, викликані леводопою, а також тоді, коли дозу препаратів леводопи не вдається довести до оптимальної через побічні ефекти.

Є два типи операцій: аблятивні (радіочастотна, радіохірургічна, фокусна ультразвукова деструкція) та нейростимуляційні (через вживлені внутрішньомозкові електроди). Завдяки більшій безпеці та можливості двосторонньої дії високочастотна стимуляція глибинних структур мозку, насамперед субталамічного ядра, через імплантовані електроди останнім часом стала найпоширенішим видом нейрохірургічного втручання.

Сьогодні аблятивні операції можливі лише у хворих із відносно ізольованим, переважно одностороннім тремором, а також за наявності протипоказань або високого ризику ускладнень, пов'язаних з імплантацією нейростимулюючої системи чи її недостатньої ефективності.

Мішенями для глибокої стимуляції мозку (Deep brain stimulation, DBS) нині найчастіше є: субталамічне ядро, внутрішній сегмент блідого шару, вентральне проміжне ядро таламуса, задня субталамічна зона, педункулопонтійне ядро. Дія на ці мішені по-різному позначається на основних симптомах ХП. Вибір оптимальної мішені нейрохірургічного втручання залежить від характеру перебігу захворювання та переважання в його клінічній картині певної симптоматики. Тому визначення показань та виду нейрохірургічного втручання має здійснюватися в спеціалізованих центрах разом із неврологами та нейрохірургами.

Стимуляція субталамічного ядра допомагає послабити всі основні моторні прояви хвороби, зменшити тривалість періоду «виключення», знизити дозування дофамінергічних препаратів приблизно на 50 %. Зокрема, стимуляція блідої кулі найефективніша в разі медикаментозних дискінезій, однак менш дієва при інших симптомах (табл. 20).

Хворим із вираженою постуральною нестійкістю та порушенням ходи рекомендована стимуляція педункулопонтійного ядра. Методика операції полягає в імплантації в головний мозок електродів, які з'єднуються з нейростимулятором, що імплантується підшкірно в підключичну ділянку. Параметри стимуляції можуть індивідуально варіювати для отримання оптимального ефекту. Для проведення нейрохірургічного втручання слід направляти хворих

з установленим діагнозом ХП (інші нозологічні форми мають бути виключені) за наявності таких показань:

- виражені моторні флюктуації або дискінезії, які не коригуються адекватним дозуванням дофамінергічних засобів;
- погана переносимість препаратів леводопи, що не дає змоги підвищити її дозу до оптимального рівня (насамперед через виникнення дискінезій «піку дози»);
- наявність вираженого, інвалідизуючого тремору спокою, що вдається коригувати за допомогою оптимальної медикаментозної терапії;
- прогресуюча соціально-побутова дезадаптація.

При відборі хворих необхідно суворо дотримуватись наступних критеріїв:

- тривалість захворювання не менш ніж 4 роки;
- стадія захворювання за Хен–Яром не нижче 2,5;
- вагома ефективність леводопи в разі проведення фармакологічної проби;
- високий ступінь щоденної активності (не менш ніж 60–70 % за шкалою Шваба–Інгланда) в періоді «включення».

Усім пацієнтам потрібно проводити одноразову фармакологічну пробу з призначенням індивідуальної ефективної дози препарату леводопи в ранковій годині (після 12-годинної нічної перерви прийому леводопи). Порівнюються показники за шкалою UPDRS (сумарна оцінка за II та III частинами) в періодах «включення» та «виключення». Ефект леводопи оцінюють як достатньо високий, якщо різниця показників становить 50 %. Як правило, оперативне втручання проводять пацієнтам до 75 років.

Важливою умовою направлення на оперативне втручання є відсутність виражених когнітивних чи афективних розладів, зокрема глибокої депресії з суїцидальними думками. Протипоказання для оперативного лікування — гострий психоз, алкогольна та наркотична залежність, виражена церебральна атрофія або осередкові пошкодження мозку (за даними МРТ), а також наявність коагулопатій, цукрового діабету, імуносупресії, прийом антикоагулянтів.

Нейрохірургічне втручання допомагає послабити дискінезії й тремор, зменшити вираженість і тяжкість періоду «виключення». Проте воно не дає змоги відмовитись від медикаментозної терапії, хоча створює умови для її оптимізації. Крім того, після оперативного втручання зазвичай не зникають симптоми (наприклад, порушення ходи), які зберігаються в період «включення».

Результати хірургічного лікування залежать від підбору програми стимуляції, адже неадекватно підібрана програма електростимуляції здатна не тільки звести до мінімуму результати операції, але й погіршити клінічні прояви захворювання. Паралельно підбору параметрів електростимуляції здійснюється корекція медикаментозної терапії, оскільки ефект стимулюючих втручань при ХП може стійко зберігатись протягом багатьох років.

Ускладнення нейростимуляції розділяють на декілька груп:

1) виникають під час операції: інтракраніальні гематоми, пневмоцефалія, зміщення електрода (частота інтракраніальних ускладнень невелика і становить 0,5–2 %);

2) з'являються в післяопераційному періоді: інфекційні ускладнення (інфекції шкіри, поява ерозій у місці вживлення підшкірного генератора); технічні ускладнення, пов'язані з неточним розміщенням електрода, його розривом, зміщенням нейростимулятора або його несправністю (частота інфекційних ускладнень становить 4–30 %);

3) пов'язані з побічними ефектами стимуляції: стимуляційні дискінезії; аксіальні порушення (дизартрія, постуральна нестійкість, порушення ходи); сенсорні порушення у вигляді парестезій; моторні порушення (тонічні скорочення м'язів обличчя або кінцівок); вегетативні порушення у вигляді лихоманки, підвищеного потовиділення; очорухові розлади, запаморочення, напади тривоги, ейфорії, гіпоманіакальні стани чи апатія. Ці побічні ефекти зникають у разі зміни електродних контактів чи корекції параметрів стимуляції.

Під час дослідження ефективності внутрішньомозкової трансплантації отримано неоднозначні результати. З одного боку, відомі випадки приживлення трансплантата, що супроводжувались

суттєвим стійким покращенням, з іншого — у багатьох хворих виникали тяжкі резистентні до терапії дискінезії. Тому вказана методика, як і інші, що основані на застосуванні стовбурових клітин, наразі залишається винятково експериментальною.

Інші немедикаментозні методи лікування хвороби Паркінсона

Транскраніальна магнітна стимуляція

Після перших спостережень щодо застосування ТКМС для пацієнтів із ХП з'явилися роботи, які вказували на неефективність такого втручання. Проте, очевидно, ця проблема пов'язана з підбором оптимальної стимуляції, насамперед частоти впливу та її ділянки. Так, наприклад, у зазначених працях використано частоту 50 Гц (Shirota et al.). Було проведено рандомізоване дослідження впливу ТКМС на хворих із ХП (дві групи впливу з частотою 10 та 1 Гц і група контролю — імітація ТКМС). Одержані дані вказують на достовірне покращення (приблизно 6,8 бала за шкалою UPDRS) у групі, яка отримувала стимуляцію з частотою впливу 1 Гц. Режим стимуляції 10 Гц продемонстрував набагато менш виражений за силою і стійкістю ефект.

Транскраніальна мікрополяризація. Наукові роботи щодо транскраніальної електрополяризації (за допомогою спеціального фізіотерапевтичного апарата) при ХП викликають великий інтерес і демонструють позитивний ефект, зокрема на гіпокінезію. В рандомізованому контрольованому плацебо дослідженні відзначаються ефекти стосовно ходіння і брадикінезії (Benninger et al., 2010). Але за шкалою UPDRS чіткого покращення зазначено не було. D. Kaski et al. (2014) у пілотному дослідженні помітили істотне поліпшення ходи в разі застосування цієї методики.

Лазеротерапія (фотоакустична терапія)

Нині обговорюють потенційні можливості для дезагрегації патологічного альфа-синуклеїну в терапії ХП, але наразі бракує достовірних даних стосовно ефективності та безпечності цього втручання.

Акупунктура

Сьогодні є відомості окремих досліджень, які підтверджують ефект акупунктури (голкорефлексотерапії, апітерапії), проте метааналізи не визнають результатів цих вивчень, передусім, через малу кількість його учасників. Ще одним значним недоліком вказаних досліджень є складність відтворення технології, яка може значно різнитися у двох різних спеціалістів.

Необхідно зауважити, що більшість досліджень проводили при застосуванні акупунктури як додаткового лікування до терапії леводопоєю. Так, у роботах Y. Huang et al. описано, що на тлі акупунктури (в поєднанні з терапією леводопоєю) однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) демонструє достовірно більшу регіонарну зміну кровотоку, порівняно з пацієнтами на фоні лише терапії леводопоєю, за однакової активності дофамінтранспортуючих систем. Аналогічні результати щодо метаболізму отримано в разі застосування ПЕТ. Остаточної відповіді стосовно ефективності акупунктури при ХП на цей момент немає. Вона може з'явитися лише при належній стандартизації методик акупунктури і проведенні мультицентрових досліджень за стандартними методиками.

Медико-соціальна реабілітація пацієнтів із хворобою Паркінсона

Здійснення реабілітаційних заходів на всіх стадіях ХП має достатнє теоретичне обґрунтування, що підтверджено великою кількістю експериментальних робіт і рандомізованих клінічних досліджень, у яких експериментально і клінічно доведено неспецифічний вплив реабілітації на процеси нейропластичності пацієнтів із ХП — синаптогенез, нейрогенез, нейрональний спрутинг, збільшення продукції нейромедiatorів і трофічних факторів, стимуляція імунної системи.

Основними завданнями реабілітації є:

- компенсація порушених рухових і когнітивних функцій за допомогою спеціальних методів шляхом перебудови функціональних систем організму;
- навчання хворих застосовувати ефективні рухові та когнітивні стратегії для компенсації функціонального дефіциту;
- покращення емоційного стану, підвищення мотивації, самооцінки, повсякденної активності і, як правило, поліпшення якості життя.

Здійснення реабілітаційних заходів при ХП рекомендовано на всіх стадіях захворювання, але цілі, які ставить перед собою команда реабілітологів, насамперед залежать від стадії хвороби пацієнта. Найактуальніші такі її види, як рухова реабілітація, когнітивний тренінг, технології з біологічним зворотним зв'язком і віртуальною реальністю, психотерапія, логопедична корекція порушень мовлення і розладів ковтання, трудотерапія.

До загальнозживаних методів рухової реабілітації слід віднести лікувальну гімнастику (групову та індивідуальну), баланс-тренінг, аеробний тренінг, тренінг ходіння (скандинавська хода).

Ще 2004 року М. Morris et al. окреслили загальні правила здійснення рухової реабілітації для пацієнтів літнього віку (табл. 21). Курс її триває щонайменше 2–6 тижнів (вважають достатнім), проте в більшості оглядів зазначається, що досить швидко досягнутий ефект від тренувань виснажується.

З 2006 року різні види реабілітації задля тренування ходи, підтримання рівноваги, вироблення гнучкості, підвищення аеробних можливостей, покращення ініціації рухів, збереження незалежності в повсякденному житті почали згадуватись у Міжнародних настановах із діагностики та лікування ХП як ефективні та рекомендовані методи лікування (NICE, *рівень B*).

У керівництвах Європейської федерації неврологічних товариств (EFNS) і Європейської секції Товариства рухових розладів (MDS-ES) щодо лікування ХП від 2013 р. зазначено, що тренування трансферу і ходи є ефективними при порушеннях ходіння та застиганні, причому комбінація з тредміл-тренінгом істотно збільшує ефективність реабілітаційних заходів. Крім того, застосування методів рухової реабілітації зменшує ризик раптових падінь, а логопедичні заняття посилюють гучність та розбірливість мовлення і можуть бути рекомендовані для нефармакологічного лікування дисфагій.

2014 року вперше опубліковані Європейські рекомендації з рухової реабілітації хворих на ХП (European Physiotherapy Guideline for Parkinson's Disease). Вони призначені для спеціалістів у галузі медичної реабілітації та стосуються питань взаємодії з лікарями-неврологами і персоналом, що здійснює догляд; пропонують оптимальні комбінації тренувань, тривалість і періодичність занять, включаючи найбільш коректні та інформативні методи оцінювання функціональних порушень та ефективності реабілітаційних заходів.

Для осіб із ХП мають бути доступними фізичні вправи та фізіотерапія. Окрему увагу слід приділити навчанню та відновленню ходи, покращенню рівноваги і гнучкості, функції дихання, початкових рухів, функціональній незалежності, у тому числі мобільності та повсякденній активності, забезпеченню рекомендацій, що стосуються безпеки в домашньому середовищі (NICE, *рівень B*).

Також вказаним пацієнтам рекомендована трудотерапія. До того ж варто зробити акцент на підтримці професійної діяльності, збереженні сімейної ролі, домашнього догляду, покращенні та допомозі пересування та мобільності, а також діяльності щодо самообслуговування, питання доквілля для поліпшення безпеки і моторних функцій, оцінки когнітивних функцій і відповідних інтервенцій (NICE, *GPP, рівень D*).

Після постановки діагнозу ХП, який по своїй суті унеможливорює одужання і спричиняє певні обмеження моторних функцій, хворий стикається з протиріччям «повинен, але не можу і не хочу»; він має прийняти нові реалії свого існування і пов'язані з цим зміни, але не може відмовитись від звичних справ, не бажає вдаватись до змінення звичного способу життя. Таке протиріччя потребує адекватного розв'язання, насамперед, на рівні особистості. Адже бездіяльність у цьому процесі призводить до зміни самооцінки людини у гірший бік, тому вкрай важливо допомогти пацієнтам побудувати позитивну оцінку на інших засадах, що відрізняються від професійних,

Таблиця 21. Загальні правила фізичної реабілітації пацієнтів із ХП літнього віку

Параметри	Види фізичної реабілітації		
	Силкові тренування	Кардіореспіраторні тренування	Тренування на гнучкість
Частота	2–3 рази на тиждень (можлива комбінація з кардіотренінгом)	3–5 разів на тиждень	2–3 рази на тиждень
Інтенсивність	8–12 повторень	55–80 % від максимальної вікової частоти серцевих скорочень	
Тривалість	1–3 підходи по 5 хв	30 хв (або тричі по 10 хв на день)	Протягом 30 с для кожного м'яза

соціальних та ін. Перепоною, що потребує формування адаптивної поведінки при ХП, є обмеження рухів і вільності пересування. Такі хворі відчувають негативні зміни у багатьох сферах життєдіяльності та не завжди коректне ставлення до себе в громадських місцях (транспорт, вулиця, магазини, поліклініка і т. д.), а також погіршення експресивної функції, що може створювати певні труднощі і в спілкуванні. Необхідність прийняття рішення пов'язана з відновленням нормального, адекватного ставлення до оточуючих і може мати наступні полярні варіанти:

1) неконструктивний, нездоровий, пасивний. Коли пацієнт повністю приймає на себе роль людини з обмеженими можливостями і вирішує протиріччя «повинен, але не можу і не хочу» традиційно: «Якщо повинен, то можу і хочу». Іншими словами, «Коли суспільство вважає, що я маю прийняти на себе роль хворого, мало на що здатного, то я її приймаю і чинитиму відповідно»;

2) конструктивний, здоровий, активний. Його сутність зводиться до того, що пацієнт вирішує вказане протиріччя інакше: «Якщо я не можу і не хочу брати на себе роль хворого, мало на що здатного, то я і не маю цього робити. Я віднайду іншу роль, що відрізняється від ролі хворого, людини з певними обмеженнями в стані здоров'я, і стану таким».

Необхідність реабілітаційних заходів, пов'язаних із покращенням рухової активності, може бути однією із центральних тематик роботи Школи для пацієнтів із ХП. Метою проведення останніх є не тільки інформаційна допомога пацієнту задля підвищення якості лікування, але й психологічна підтримка, укорінення думки про те, що людина з ХП неодинок у своєму нещасті. Вкрай важливим також є підвищення соціальної активності таких пацієнтів, подолання їхньої соціальної ізоляції. Адже причин для уникнення спілкування, замкнутості в собі та у своєму просторі в прямому і переносному значенні слова в них немало. Найчастіші з них — це зміна зовнішності (постави, виразу обличчя, стану шкіри, маси тіла), виражена уповільненість, тремтіння кінцівок, побоювання щодо реакції оточуючих, небажання спілкуватися, пригнічений настрій, апатія, відсутність сил. Причому нерідко ізольованість від суспільства не відповідає вираженості рухового дефекту, тобто фізично людина може виходити з дому, спілкуватися, відвідувати громадські місця, але не робить цього через низку інших причин. Структура роботи з пацієнтами в межах Школи має бути доповнена заняттями з психологом, оскільки психологічний статус хворого на ХП є вагомим аргументом у подоланні їхньої соціальної ізоляції, в досягненні успіхів у руховій реабілітації, в прихильності до лікування та у підвищенні, власне, якості життя.

Після таких бесід пацієнт має бути інформований про те, що:

- 1) із ХП можна жити і можна працювати;
- 2) недоумство — це не обов'язковий атрибут ХП, і розвивається не у всіх хворих;
- 3) нема кого «звинувачувати» у своїй хворобі (будь-яка конкретна подія не є причиною розвитку цього захворювання);

4) тривалість життя ХП при належному лікуванні співставна з такою в загальній популяції;
 5) статті про ХП та анотації до лікарських засобів не мають становити основну частину літератури, яку читає хворий;

6) пацієнти, які активно залучені до соціального життя, що включає в себе роботу, допомогу рідним, хобі, подорожі, відвідування культурних заходів, при співставних рухових і нерухових порушеннях, мають кращу якість життя, ніж ті, хто ізольований від суспільства.

Складається враження, що прогресування хвороби в пацієнтів з активною життєвою позицією має менші темпи. Можливо, це пов'язано з їхньою більшою руховою активністю, зокрема в рамках різноманітних реабілітаційних заходів.

Включення до програми інтервенцій Школи пацієнтів із хворобою Паркінсона психологічної складової пов'язане саме з доцільністю формування конструктивного, особистісно-позитивного ставлення. Останнім часом значну увагу фахівці приділяють заняттям танцями — данс-терапія для пацієнтів із ХП.

По-перше, танцювальні рухи пов'язані з проявом усіх найважливіших видів координаційних здібностей (спритності) людини, які мають вагоме значення і забезпечують виконання повсякденної, побутової та будь-якої іншої рухової діяльності людей (спортивної, професійної). До таких видів належать: точність, погодженість рухів, їхня пропорційність, здатність відтворити їх у заданому напрямку, певному ритмі; можливість до засвоєння рухів; рівновага (динамічна, що проявляється в пересуваннях, і статична, пов'язана з утриманням різних положень тіла); орієнтування в просторі, хист перебудовувати рухи до мінливого оточення. Зважаючи на особливості порушень у руховій сфері при ХП танцювальні рухи вдосконалюють усі види спритності, що дає змогу таким пацієнтам із меншими труднощами здійснювати звичайні дії, відчувати себе комфортніше в повсякденному житті, вільніше вести звичну діяльність.

По-друге, виконання танцювальних кроків у поєднанні з музичним супроводом сприяє зменшенню ускладнень на початку руху, які є характерними для ХП. Крім комплексного впливу на прояв усіх видів координаційних здібностей, застосування танців підвищує загальну витривалість, чинить позитивний вплив на кардіо-респіраторну систему, зміцнює різні м'язові групи. Важливою рисою такої рухової реабілітації є емоційне забарвлення занять, порівнюючи з комплексами лікувальної фізкультури, що значно підвищує позитивний настрій пацієнтів і сприяє не лише відвідуванню занять, але і поліпшенню якості його життя загалом.

Танці для людей із ХП — це рухова терапія, яка навчає пацієнтів самостійно долати різноманітні прояви хвороби. Ідея створення танцювального класу для пацієнтів із ХП з'явилась 2014 року в Києві в відділі клінічної фізіології та патології екстрапірамідної нервової системи з центром паркінсонізму (ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»), де і відбулося відкриття першої танцювальної програми за методикою Dance for PD (США). Доведено, що регулярні заняття танцями за спеціальною методикою сприяють зменшенню проявів захворювання і певним чином модифікують його розвиток, покращують координацію рухів хворого, його рівновагу, повертають упевненість у собі.

Нині за кордоном проводять системні дослідження, що вивчають вплив танцювальної терапії на перебіг ХП. Одне з найперших серед них аналізує зміни ходи через заняття танцювально-руховою терапією. Більшість досліджень вивчає дію аргентинського танго на прояви ХП. Одна з найбільш показових робіт із розгорнутими результатами досліджень, проведених у групах із різними вихідними даними (тривалість класу, кількість уроків на тиждень, тривалість курсу), представила різні танцювальні напрями (ірландський степ, бальні танці, грецькі народні танці, аргентинське танго, карибські танці, танець контемпорарі), які на уроках розбирають у повільнішому темпі та відтворюють у спрощених танцювальних зв'язках.

Загалом данс-програма орієнтована на розвиток двох ключових фізичних навичок: координації та рівноваги. Якісний розвиток рівноваги досягають передусім виконанням комплексу статичних вправ на середині класу, координації — за допомогою танцювальних рухів. Психофізіологічний і фізичний розвиток учасника класу багато в чому визначається здатністю відтворити вивчену

**Таблиця 22. Рекомендації щодо нейропсихологічної реабілітації
(National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006)**

Вид лікування	Завдання	Рівень доказовості
Трудотерапія	<ul style="list-style-type: none"> Збереження незалежності в повсякденному житті Підтримка мобільності Підвищення безпечності пересувань у повсякденному житті 	D
Мовна терапія	<ul style="list-style-type: none"> Посилення гучності мовлення Підтримка та покращення розбірливості мовлення Забезпечення безпеки ковтання та зменшення ризику аспірації 	B

з викладачем танцювальну зв'язку в різних напрямках: анфас — на велике дзеркало танцювального класу, у профіль — на бокову стіну, а також можливість самостійно перекласти вивчений «танцювальний текст» на іншу музику.

Має бути доступна особам із ХП і мовна терапія. Окрему увагу слід приділити покращенню гучності голосу і тонового діапазону, наприклад, таким програмам, як голосова терапія за Lee Silverman (NICE, *рівень B*), навчання стратегій оптимізації грамотності мовлення (NICE, *рівень D, GPP*), забезпечення ефективними засобами комунікації, яке підтримується протягом усього перебігу захворювання, включаючи застосування допоміжних технологій (NICE, *рівень D, GPP*), оцінка та контроль підтримки безпеки та достатності ковтання для мінімізації ризику аспірації (NICE, *рівень D, GPP*). На жаль, сьогодні бракує належної доказової бази, щоб підтримати або скасувати застосування акупунктури, мануальної терапії, методик біологічного зворотного зв'язку або техник Alexander при лікуванні ХП (AAN, *рівень U*).

Основними факторами, що впливають на ефективність рухової реабілітації, вважають літній вік, супутні захворювання, низька фізична активність, вираженість когнітивних порушень (фактори, що не модифікуються). До того ж не можна забувати про чинники, що частково модифікуються: вираженість афективних і поведінкових порушень, наявність та ступінь підтримки з боку родичів або доглядальників, комплаєнтність хворих, єдиний підхід до розробленої реабілітаційної програми і прихильність до неї реабілітаційної команди.

Нейропсихологічна реабілітація при ХП включає різні види когнітивного тренінгу (рутинного і комп'ютеризованого), ерготерапію, психотерапію (табл. 22). Метою зазначених заходів при ХП є також і підвищення повсякденної активності, і покращення соціальної адаптації (звичної системи соціальних зв'язків та стосунків).

*Рекомендації розроблені за редакцією
доктора медичних наук, професора І.М. Карabanь,
затверджено та рекомендовано до друку вченою радою
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»,
протокол № 5 від 25 травня 2017 року.*

*Рецензенти:
академік НАМН України, д.мед.н., проф. В.В. Безруков;
д.мед.н., проф. Ю.І. Головченко;
академік НАМН України, д.мед.н., проф. В.І. Цимбалюк.*

Додаток 1

Клінічні діагностичні критерії для хвороби Паркінсона
Міжнародного товариства рухових розладів

Форма для заповнення

ПІБ _____ Дата _____

Лікар _____

Першим необхідним критерієм є наявність синдрому паркінсонізму – брадикінезія в комбінації хоча б з одним симптомом: тремором спокою чи ригідністю. Дослідження всіх кардинальних проявів повинно проводитись, як описано в шкалі MDS UPDRS. Щойно синдром паркінсонізму діагностовано варто визначити певні критерії.

Діагноз клінічно встановленої ХП:

- відсутність абсолютних критеріїв виключення;
- наявність принаймні двох підтримуючих критеріїв;
- відсутність «червоних прапорців».

Діагноз клінічно ймовірної ХП:

- відсутність абсолютних критеріїв виключення;
- наявність «червоних прапорців», збалансована підтримуючими критеріями:
 - якщо є один «червоний прапорець», то має бути щонайменше один підтримуючий критерій;
 - якщо є два «червоні прапорці», то необхідні два підтримуючі критерії;
 - дозволяється не більше двох «червоних прапорців».

Підтримуючі критерії для ХП (позначте, якщо критерій наявний)

1. Очевидний та драматичний позитивний відгук на дофамінергічну терапію: впродовж ініціального лікування пацієнт повертається до нормального чи майже нормального функціонування. У разі відсутності документального підтвердження ініціальної реакції, драматичний відгук може бути кваліфікований, як:
- А. Виразне покращення з підвищенням дози або виразне погіршення при зменшенні дози. М'які зміни не беруть до уваги. Задокументуйте це або об'єктивно (> 30 % змін при заміні терапії за UPDRS III) або суб'єктивно (ясно задокументовані анамнестичні відомості від надійного джерела – пацієнта чи особи, що доглядає за ним).
- В. Недвозначні й виразні on-off флюктуації, які повинні мати очевидні передбачувані феномени «виснаження» ефекту в кінці дози (end-of-dose wearing-off).
2. Наявність дискінезій, викликаних леводопою.
3. Тремор спокою в кінцівці, задокументований під час клінічного обстеження (в минулому чи поточному обстеженні).
4. Наявна втрата нюху або серцева симпатична денервація, визначена при MIBG-сцинтиграфії.

Абсолютні критерії виключення (наявність будь-якої з цих ознак виключає ідіопатичну ХП)

1. Безсумнівні мозочкові порушення, такі як мозочкова хода, атаксія в кінцівках або окорухові порушення (тривало існуючий, викликаний поглядом ністагм, раптові судомні посмикування очей, гіперметричні сакади).
2. Вертикальний супрануклеарний парез погляду донизу або селективне уповільнення сакад під час погляду вниз.
3. Діагноз ймовірного поведінкового варіанта фронто-темпоральної деменції або первинно-прогресуючої афазії, визначених згідно з консенсусними критеріями – у межах перших 5 років захворювання.
4. Ознаки паркінсонізму, обмежені нижніми кінцівками більше ніж 3 роки.
5. Лікування блокаторами дофамінових рецепторів або дофамін-виснажуючими агентами, в дозах та в термінах часу відповідних до розвитку медикаментозно-зумовленого паркінсонізму.
6. Відсутність вартого уваги відгуку на високі дози леводопи, незважаючи на принаймні помірну тяжкість паркінсонізму.
7. Безсумнівна кіркова втрата чутливості (наприклад, графестезія, астереогноз при інтактних чутливих модальностях), очевидна ідеомоторна апраксія кінцівки або прогресуюча афазія.
8. Нормальні дані візуалізації, що виявляє дисфункцію пресинаптичної дофамінової системи.
9. Документальне підтвердження альтернативних станів, що спроможні викликати паркінсонізм та правдоподібно пов'язані із симптомами пацієнта, або якщо кваліфікований лікар-експерт, базуючись на повному діагностичному обстеженні відчуває, що альтернативний синдром є більш вірогідним, ніж ХП.

«Червоні прапорці»

- 1. Швидке прогресування порушень ходи, яке потребує регулярного користування візком протягом 5 років від початку захворювання.
- 2. Повна відсутність прогресування моторних симптомів та ознак протягом 5 років чи більше, стабільність зумовлена терапією.
- 3. Рання бульбарна дисфункція: тяжка дисфонія чи дизартрія (здебільшого нерозбірлива мова) чи тяжка дисфагія (потреба в м'якій їжі, назогастральному зонді або харчуванні через гастростому) в перші 5 років захворювання.
- 4. Інспіраторна дихальна дисфункція: денний чи нічний інспіраторний стридор або часті зітхання на вдиху.
- 5. Тяжка автономна недостатність протягом перших 5 років захворювання, яка може включати:
 - ортостатичну гіпотензію – ортостатичне зниження артеріального тиску в межах 3 хв після вставання, принаймні на 30 мм рт. ст. систолічного чи 15 мм рт. ст. діастолічного тиску, за відсутності дегідратації, прийому медикаментів чи інших захворювань, що можуть спричинити автономну дисфункцію.
 - тяжку форму затримку сечі чи нетримання сечі в перші 5 років захворювання (виключаючи давні або стресові нетримання сечі в жінок), які не є простим функціональним нетриманням. У чоловіків такий стан асоціюється з еректильною дисфункцією та віднесений до захворювань передміхурової залози.
- 6. Повторні (> 1 разу на рік) падіння через порушення балансу в перші 3 роки від початку хвороби.
- 7. Диспропорційний антеколліс (дистонічний) або контрактури кисті та стопи в перші 10 років захворювання.
- 8. Відсутність будь-якої з поширених немоторних ознак захворювання, незважаючи на 5 років хвороби, а саме: порушення сну (інсомнія, виразна сонливість вдень, симптоми поведінкових, моторних порушень у REM-фазі сну), автономної дисфункції (запори, денні імперативні позиви до сечовипускання, симптоматичний ортостаз), гіпосмії чи психіатричної дисфункції (депресія, тривога чи галюцинації).
- 9. Ознаки порушення пірамідного тракту, нічим іншим не пояснювані, що визначаються, як пірамідна слабкість чи очевидно патологічна гіперрефлексія (включаючи м'яку рефлексорну асиметрію та ізольований розгинальний підшовний відгук).
- 10. Білатеральний симетричний паркінсонізм. Пацієнт та особи, що доглядають його, повідомляють про білатеральний початок симптомів без переваги якоїсь сторони та жодна асиметрія не спостерігається при об'єктивному обстеженні.

Застосування критеріїв

1. Чи пацієнт має паркінсонізм, як це визначено MDS критеріями?
 - Так Ні
 - Якщо *Ні*, ані ймовірний, ані встановлений діагноз ХП не може бути визначено. Якщо *Так*:
2. Чи є будь-який з абсолютних критеріїв виключення?
 - Так Ні
 - Якщо *Так*, ані ймовірний, ані встановлений діагноз ХП не може бути визначено. Якщо *Ні*:
3. Кількість «червоних прапорців», що наявні _____
4. Кількість підтримуючих критеріїв, що наявні _____
5. Чи є принаймні два підтримуючі критерії та немає «червоних прапорців»?
 - Так Ні
 - Якщо *Так*, пацієнт відповідає критеріям для клінічно встановленої ХП. Якщо *Ні*:
6. Чи є більше, ніж два «червоні прапорці»?
 - Так Ні
 - Якщо *Так*, ймовірний діагноз ХП не може бути встановлений. Якщо *Ні*:
7. Чи є кількість «червоних прапорців» рівною до, чи меншою за кількість підтримуючих критеріїв?
 - Так Ні
 - Якщо *Так* – пацієнт відповідає критеріям ймовірної ХП.

Уніфікована шкала оцінок клінічних симптомів хвороби Паркінсона (УШОХП) Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS)*

Частина I. Немоторні прояви хвороби Паркінсона у повсякденному житті

Частина I А. Складні види поведінки (заповнює дослідник)

1.1. Когнітивні функції

- 0 – Немає когнітивних розладів.
- 1 – Порушення є помітними для пацієнта чи особи, яка за ним доглядає, але вони не впливають на повсякденну побутову активність і соціальну взаємодію хворого.
- 2 – Клінічно значуща когнітивна дисфункція з мінімальним впливом на повсякденну побутову активність і соціальну взаємодію пацієнта.
- 3 – Когнітивний дефіцит заважає повсякденній побутовій активності та соціальній взаємодії пацієнта, але не призводить до повного їх припинення.
- 4 – Когнітивна дисфункція повністю виключає можливість виконання звичайних побутових і соціальних функцій.

1.2. Галюцинації та психотичні розлади

- 0 – Немає.
- 1 – Ілюзії чи неформлені галюцинації, котрі пацієнт усвідомлює як хворобливі, без втрати критики.
- 2 – Оформлені галюцинації без наявності зовнішніх причин і втрати критики до їх наявності.
- 3 – Оформлені галюцинації з відсутністю критики до їх наявності.
- 4 – У пацієнта наявні маячні ідеї або психотична поведінка.

1.3. Депресивний настрій

- 0 – Немає.
- 1 – Епізоди депресивного настрою, що тривають не більш ніж день і не впливають на повсякденну побутову активність і соціальну взаємодію хворого.
- 2 – Депресивний настрій зберігається протягом кількох днів, але не позначається на повсякденній активності пацієнта і соціальній взаємодії.
- 3 – Депресивний настрій заважає повсякденній побутовій і соціальній активності пацієнта, але повністю її не припиняє.
- 4 – Депресивний настрій повністю виключає можливість звичної повсякденної діяльності та соціальної взаємодії.

1.4. Тривожні розлади

- 0 – Немає.
- 1 – Відчуття тривоги бувають, але тривають не більш ніж добу і не впливають на повсякденну побутову активність і соціальну взаємодію пацієнта.
- 2 – Відчуття тривоги спостерігають протягом доби, але не позначається на повсякденній активності хворого і його соціальній взаємодії.
- 3 – Відчуття тривоги заважає повсякденній побутовій і соціальній активності пацієнта, але не призводить до повного їх припинення.
- 4 – Відчуття тривоги повністю виключає можливість звичної повсякденної діяльності та соціальної взаємодії.

1.5. Апатія

- 0 – Немає.
- 1 – На наявність апатії вказує пацієнт та/або особа, яка за ним доглядає, але вона не впливають на повсякденну побутову активність і соціальну взаємодію хворого.
- 2 – Апатія позначається на певних видах діяльності та соціальній взаємодії.
- 3 – Апатія заважає виконанню більшості видів діяльності та соціальній взаємодії.
- 4 – Пацієнт пасивний і замкнутий, повністю відсутня ініціатива.

1.6. Ознаки синдрому дофамінової дисрегуляції

- 0 – Немає.
- 1 – Проблеми є, але вони не викликають жодних труднощів у житті пацієнта, його родини або особи, яка за ним доглядає.
- 2 – Проблеми є і зазвичай призводять до певних ускладнень в особистому житті пацієнта і його родини.
- 3 – Проблеми є і зазвичай призводять до значних ускладнень в особистому житті пацієнта і його родини.
- 4 – Проблеми є, і вони не дають можливості пацієнту виконувати звичну повсякденну роботу чи підтримувати соціальні контакти, а також спричиняють значні труднощі в особистому житті пацієнта та його родини.

ОПИТУВАЛЬНИК ПАЦІЄНТА

Частина I. Немоторні прояви хвороби Паркінсона у повсякденному житті (заповнює пацієнт та/або особа, яка його доглядає)

1.7. Проблеми зі сном

- 0 – Немає.
- 1 – Проблеми зі сном є, але вони переважно не пов'язані із тривалістю нічного сну.
- 2 – Порушення сну зазвичай пов'язані із тривалістю нічного сну.
- 3 – Тривалість сну значно порушена, але більше половини ночі я сплю.
- 4 – Я не сплю більшу частину ночі.

1.8. Денна сонливість

- 0 – Немає.
- 1 – Денна сонливість трапляється, але я можу їй протидіяти і залишатися в стані неспання.
- 2 – Інколи я засинаю, коли залишаюся один чи відпочиваю, наприклад при читанні чи перегляді ТБ.
- 3 – Інколи я засинаю, в недоречний момент, наприклад під час їжі чи розмови зі сторонніми людьми.
- 4 – Я часто засинаю, в недоречний момент, наприклад під час їжі чи розмови зі сторонніми людьми.

1.9. Біль та інші порушення чутливості

- 0 – Немає жодних неприємних відчуттів.
- 1 – У мене є такі відчуття, водночас я виконую повсякденні обов'язки і без труднощів спілкуюся зі сторонніми людьми.
- 2 – Вказані відчуття спричинюють деякі проблеми, коли я займаюся звичайною діяльністю чи перебуваю серед людей.
- 3 – Вказані відчуття дуже мене турбують, але через них я не відмовляюся від виконання звичної діяльності чи спілкування зі сторонніми людьми.
- 4 – Вказані відчуття не дають мені можливості займатися звичною діяльністю чи знаходитися серед людей.

1.10. Проблеми із сечовипусканням

- 0 – Немає жодних проблем із контролем сечовипускання.
- 1 – Мені необхідно часто мочитися чи швидко реалізувати поклики до сечовипускання, проте ці проблеми не призводять до труднощів у повсякденній активності.
- 2 – Проблеми із сечовипусканням обмежують мою денну активність, однак випадків нетримання в мене не спостерігалось.
- 3 – Проблеми із сечовипусканням, зокрема випадки нетримання, дуже обмежують мою денну активність.
- 4 – Я не можу контролювати сечовипускання і змушений використовувати памперси чи сечоприймач.

1.11. Закрепи

- 0 – Немає.
- 1 – У мене були закрепипи. Я застосовував проносні засоби, однак ця проблема не обмежувала моєї активності та стану комфорту.
- 2 – Закрепи призвели до проблем у виконанні звичайної діяльності та впливали на відчуття комфорту.
- 3 – Закрепи викликали в мене багато проблем під час виконання повсякденних обов'язків та суттєво позначилися на відчутті комфорту. Проте вони не призводили до повного припинення моєї звичної діяльності.
- 4 – Я зазвичай потребував сторонньої допомоги для полегшення закрепипи.

1.12. Запаморочення при вставанні

- 0 – Немає жодних відчуттів запаморочення чи «туману» перед очима.
- 1 – Відчуття запаморочення чи «туману» є, однак воно не заважає займатися повсякденною діяльністю.
- 2 – Відчуття запаморочення чи «туману» змушує мене за щось триматися, але потреби сісти чи лягти при цьому не виникає.
- 3 – Відчуття запаморочення чи «туману» змушують сісти чи лягти, щоб уникнути непритомності або падіння.
- 4 – Відчуття запаморочення чи «туману» призводять до станів непритомності та падіння.

1.13. Втома

- 0 – Немає відчуття втоми.
- 1 – Відчуття втоми є, але вона не заважає звичній діяльності чи перебуванню серед людей.
- 2 – Відчуття втоми є, але воно незначно ускладнює звичну діяльність чи перебування серед людей.
- 3 – Відчуття втоми дуже утруднює виконання звичної діяльності чи перебування серед людей, однак повністю не припиняє мою активність.
- 4 – Відчуття втоми не дає мені змоги займатися будь-якою діяльністю чи перебувати серед людей.

Частина II. Рухові аспекти повсякденної активності (заповнює пацієнт та/або особа, яка його доглядає)

2.1. Мовлення

- 0 – Немає жодних проблем із мовленням.
- 1 – Моє мовлення приглушене, недостатньо чітке і плавне, але оточуючі не просять мене повторити сказане.
- 2 – Через проблеми з мовленням мене інколи перепитують, але це відбувається не щодня.
- 3 – Моє мовлення недостатньо зрозуміле, тому оточуючим доводиться перепитувати мене практично щодня, хоча загалом мене розуміють.
- 4 – Більша частина мого мовлення незрозуміла.

2.2. Салівація та слинотеча

- 0 – Немає.
- 1 – Надмірна кількість слини відчувається, але слинотечі немає.
- 2 – Незначна слинотеча відмічається уві сні, але відсутня в стані неспання.
- 3 – Невелика слинотеча відмічається в стані неспання, але мені не треба використовувати серветки чи хусточки.
- 4 – Слинотеча настільки сильна, що мені регулярно доводиться послуговуватися серветками чи хусточками.

2.3. Жування і ковтання

- 0 – Немає жодних проблем.
- 1 – Я знаю, що мені треба повільно прожовувати їжу чи докласти зусиль під час ковтання, але я не давлюся і мені не треба спеціально готувати їжу.
- 2 – Я потребую подрібнення таблеток чи їжі через утруднене жування або ковтання, але протягом останнього тижня не подавився жодного разу.
- 3 – Протягом останнього тижня я щонайменше раз подавився їжею.
- 4 – Через розлади жування і ковтання є потреба в харчуванні через зонд.

2.4. Приготування і прийом їжі

- 0 – Немає жодних проблем.
- 1 – Я роблю все повільно, але самостійно і не розсипаю (розливаю) їжу під час її прийому.
- 2 – Я їм повільно та інколи розсипаю (розливаю) їжу. Іноді потребую допомоги, наприклад під час нарізання.
- 3 – Я потребую допомоги під час виконання більшості навичок, пов'язаних із приготуванням та прийомом їжі, але деякі з них можу виконувати самотужки.
- 4 – Під час прийому їжі мені потрібна стороння допомога.

2.5. Одягання

- 0 – Немає жодних проблем.
- 1 – Я одягаюся повільно, але сторонньої допомоги не потребую.
- 2 – Я одягаюся повільно і в деяких випадках (застібання гудзиків, браслетів) мені необхідна стороння допомога.
- 3 – Переважно мені потрібна стороння допомога, але дещо я можу виконувати самостійно.
- 4 – Я практично не можу вдягнутися самостійно.

2.6. Гігієнічні навички

- 0 – Немає жодних проблем.
- 1 – Виконую все самостійно, хоча і повільно.
- 2 – Я потребую сторонньої допомоги під час виконання окремих гігієнічних навичок.
- 3 – Мені стороння потрібна допомога під час виконання багатьох гігієнічних навичок.
- 4 – Я потребую сторонньої допомоги під час більшості гігієнічних навичок.

2.7. Письмо

- 0 – Немає жодних проблем.
- 1 – Пишу повільно, незграбно, нерівно, але всі слова — розбірливі.
- 2 – Деякі слова пишу нерозбірливо, вони складні для читання.
- 3 – Багато слів написано нерозбірливо, і їх важко прочитати.
- 4 – Практично всі слова написані нерозбірливо і складно читаються.

2.8. Хобі та інша діяльність

- 0 – Немає жодних проблем.
- 1 – Роблю все легко, хоча і трохи повільно.
- 2 – Є певні труднощі.
- 3 – У мене виникають великі труднощі, але здебільшого я успішно їх долаю.
- 4 – Я не можу займатися багатьма видами діяльності.

2.9. Перевертання в ліжку

- 0 – Немає жодних проблем.
- 1 – Я відчував певні труднощі, однак не потребував допомоги.
- 2 – Під час перевертання в ліжку інколи потрібна допомога.
- 3 – Здебільшого під час перевертання в ліжку потребую сторонньої допомоги.
- 4 – Я не можу самостійно, без сторонньої помочі, перевернутися на другий бік у ліжку.

2.10. Тремор

- 0 – У мене зовсім немає тремору.
- 1 – Тремор інколи виникає, але не заважає будь-якій діяльності.
- 2 – Тремор призводить до проблем у деяких видах діяльності.
- 3 – Тремор ускладнює виконання більшості видів повсякденної активності.
- 4 – Тремор викликає проблеми із виконанням більшості або всіх видів повсякденної активності.

2.11. Вставання з ліжка, сидіння автомобіля чи глибокого крісла

- 0 – Немає жодних проблем.
- 1 – Я повільний і незграбний, але зазвичай можу підвестися з першої спроби.
- 2 – Мені потрібно декілька спроб, а в деяких і допомога.
- 3 – Інколи я потребую сторонньої підтримки, але переважно намагаюся вставати самотужки.
- 4 – Мені практично завжди необхідна стороння допомога.

2.12. Хода та рівновага

- 0 – Немає жодних проблем.
- 1 – Моя хода трохи повільна, можу тягнути ногу. Я ніколи не використовую допоміжні засоби для ходи (тростина, ходунки).
- 2 – Інколи використовую допоміжні засоби для ходи, але сторонньої допомоги не потребую.
- 3 – Зазвичай я використовую допоміжні засоби для ходи (тростина, ходунки) задля безпеки, щоб не впасти, хоча підтримки сторонніх осіб не потребую.
- 4 – Я зазвичай користуюся допомогою інших осіб, щоб не впасти.

2.13. Застигання під час ходи («freezing»)

- 0 – Немає.
- 1 – У мене бувають короткі періоди застигання, але я легко можу знову відновити рух. Мені не потрібна стороння допомога чи застосування допоміжних засобів для ходи (тростина, ходунки), щоб подолати застигання.
- 2 – Мене непокоять застигання і виникають труднощі при початку нового руху, але я не потребую сторонньої допомоги чи застосування допоміжних засобів для ходи (тростина, ходунки), щоб подолати застигання.
- 3 – Під час застигання мені дуже складно знову почати рух, інколи я потребую сторонньої допомоги, чи застосовую допоміжні засоби для ходи.
- 4 – Через застигання я майже завжди змушений застосовувати допоміжні засоби для ходи, чи розраховувати на сторонню допомогу.

Частина III. Дослідження моторики

3.1. Мовлення

- 0 – Немає жодних проблем із мовленням.
- 1 – Зниження модуляції, чіткості вимови або гучності, але при цьому всі вимовлені слова легко зрозуміти.
- 2 – Зниження модуляції, чіткості вимови або гучності, деякі слова сказані нерозбірливо, але все речення можна зрозуміти.
- 3 – Мовлення малозрозуміле, але це стосується лише окремих висловлювань.
- 4 – Загалом мовлення малозрозуміле, або зовсім незрозуміле.

3.2. Вираз обличчя

- 0 – Природній вираз обличчя.
- 1 – Мінімально виражена маскоподібність обличчя, проявляється тільки у вигляді зниження частоти кліпання.
- 2 – Окрім нечастого кліпання, маскоподібність проявляється і в нижній частині обличчя (зменшення спонтанних усмішок), але не спостерігається відкриття рота в спокійному стані.
- 3 – Маскоподібний вираз обличчя з періодично відкритим ротом, коли хворий перебуває у стані спокою і не розмовляє.
- 4 – Маскоподібне обличчя із постійно відкритим ротом, коли хворий перебуває в стані спокою і не розмовляє.

3.3. Ригідність

- 0 – Немає.
- 1 – Ригідність проявляється лише в разі провокуючих рухів.
- 2 – Ригідність проявляється без провокуючих рухів, але повний обсяг рухів здійснювати легко.
- 3 – Ригідність проявляється без провокуючих маневрів, але повний обсяг рухів досягається з труднощами.
- 4 – Ригідність проявляється без застосування провокуючих рухів, але повний обсяг рухів виконати неможливо.

3.4. Постукування пальцями

- 0 – Не спостерігається.
- 1 – Будь-що з нижченаведеного: а) регулярний ритм переривається однією чи двома зупинками; б) легка сповільненість; в) зниження амплітуди під кінець 10-го руху.
- 2 – Будь-що з нижченаведеного: а) від 3 до 5 зупинок у процесі постукування; б) помірна сповільненість; в) зниження амплітуди в середині обстеження (на 4–5-му постукуванні).
- 3 – Будь-що з нижченаведеного: а) понад 5 зупинок чи принаймні одна тривала затримка — блокування; б) виражена сповільненість; в) зниження амплітуди починається з першим постукуванням.
- 4 – Неможливість виконання проби/хворий ледве виконує її через сповільненість, зупинки чи згасання рухів.

3.5. Рухи руками

- 0 – Не спостерігаються.
- 1 – Будь-що з нижченаведеного: а) переривання регулярного ритму з однією-двома зупинками чи сповільненнями; б) легка сповільненість; в) зниження амплітуди під кінець виконання тесту.
- 2 – Будь-що з нижченаведеного: а) 3–5 зупинок під час виконання проби; б) помірна сповільненість; в) зниження амплітуди в середині виконання тесту.
- 3 – Будь-що з нижченаведеного: а) понад 5 зупинок під час виконання тесту чи принаймні одна тривала зупинка (блокування) в процесі руху; б) виражена сповільненість; в) зниження амплітуди після першого стискання–розтискання.
- 4 – Пацієнт взагалі не може виконати проби чи ледве її виконує через сповільненість, зупинку чи згасання рухів.

3.6. Пронація-супінація

- 0 – Немає жодних проблем.
- 1 – Будь-що з нижченаведеного: а) переривання регулярного ритму з однією чи двома зупинками чи сповільненнями; б) легка сповільненість; в) зниження амплітуди під кінець виконання тесту.
- 2 – Будь-що з нижченаведеного: а) 3–5 зупинок під час виконання; б) помірна сповільненість; в) зниження амплітуди в середині виконання тесту.
- 3 – Будь-що з нижченаведеного: а) понад 5 зупинок при виконанні тесту чи принаймні одна тривала зупинка (блокування) в процесі руху; б) виражена сповільненість; в) зниження амплітуди після першої пронації-супінації.
- 4 – Пацієнт взагалі не може виконати проби чи ледве її виконує через сповільненість, зупинку чи згасання рухів.

3.7. Постукування стопою

- 0 – Не спостерігається.
- 1 – Будь-що з нижченаведеного: а) переривання регулярного ритму однією чи двома зупинками або сповільненнями; б) легка сповільненість; в) зниження амплітуди під кінець виконання тесту.
- 2 – Будь-що з нижченаведеного: а) 3–5 зупинок при виконанні проби; б) помірна сповільненість; в) зниження амплітуди в середині виконання тесту.
- 3 – Будь-що з нижченаведеного: а) понад 5 зупинок при виконанні тесту чи принаймні одна тривала зупинка (блокування) в процесі руху; б) виражена сповільненість; в) зниження амплітуди після першого удару стопою.
- 4 – Пацієнт взагалі не може виконати проби чи ледве її виконує через сповільненість, зупинку чи згасання рухів.

3.8. Швидкість руху ногами

- 0 – Немає жодних проблем.
- 1 – Будь-що з нижченаведеного: а) переривання регулярного ритму з однією чи двома зупинками або сповільненнями; б) легка сповільненість; в) зниження амплітуди під кінець виконання тесту.
- 2 – Будь-що з нижченаведеного: а) 3–5 зупинок при виконанні проби; б) помірна сповільненість; в) зниження амплітуди в середині виконання тесту.
- 3 – Будь-що з нижченаведеного: а) понад 5 зупинок при виконанні тесту чи принаймні одна тривала зупинка (блокування) в процесі руху; б) виражена сповільненість; в) зниження амплітуди після першого удару стопою.
- 4 – Неможливість виконання проби/хворий ледве її виконує через сповільненість, зупинки чи згасання рухів.

3.9. Вставання з крісла

- 0 – Немає жодних проблем, пацієнт може швидко встати без затримки.
- 1 – Вставання трохи сповільнене, або потрібна більш ніж одна спроба, чи необхідно сісти не дуже глибоко в крісло, щоб встати. Немає потреби спиратися на підлокітники.
- 2 – Спираючись на поруччя, хворий встає без труднощів.
- 3 – Пацієнт встає, спираючись на підлокітники, але спостерігається тенденція до падіння назад; або потребує більш ніж однієї спроби в разі застосування підлокітників, але підвестися без сторонньої допомоги.
- 4 – Не може встати самотужки.

3.10. Хода

- 0 – Немає жодних проблем.
- 1 – Самостійна хода з мінімальними порушеннями.
- 2 – Самостійна хода з вираженими порушеннями.
- 3 – Пацієнт потребує додаткових засобів для ходи (тростина, ходунки), але може обійтись без сторонньої допомоги.
- 4 – Не може самотужки ходити зовсім або лише з допомогою інших осіб.

3.11. Застигання під час ходи («freezing»)

- 0 – Застигання немає.
- 1 – Застигання на старті, поворотах чи під час проходження через дверний отвір з однією зупинкою в будь-якій із вищенаведених ситуацій, але пацієнт може продовжувати ритмічну ходу по прямій.
- 2 – Застигання на старті, поворотах чи під час проходження через дверний отвір із більш ніж однією зупинкою в будь-якій із вищезгаданих ситуацій, але пацієнт може продовжувати ритмічну ходу по прямій.
- 3 – Одне застигання під час ходи по прямій.
- 4 – Багато зупинок і застигань у процесі ходи по прямій.

3.12. Постуральна стійкість (стабільність постави)

- 0 – Немає жодних проблем. Хворий здійснює один-два кроки для збереження рівноваги.
- 1 – Пацієнт здійснює 3–5 кроків, але підтримує рівновагу самотужки.
- 2 – Пацієнт здійснює понад 5 кроків, але втримує рівновагу самостійно.
- 3 – Стоїть упевнено, але немає постуральної реакції; падає, якщо його не підтримав дослідник.
- 4 – Вкрай нестійкий, простежується тенденція до спонтанної втрати рівноваги чи внаслідок дуже легкого поштовху в плечі.

3.13. Постава

- 0 – Постава незмінена.
- 1 – Постава не досить рівна, але це може бути віковою нормою для осіб похилого віку.
- 2 – Помітна сутулість, сколіоз чи відхилення в бік, але пацієнт може вирівнятись, якщо про це попросити.
- 3 – Помітна сутулість, сколіоз чи відхилення в бік, пацієнт не може відкоригувати поставу самотужки.
- 4 – Яскраво виражена сутулість, сколіоз чи відхилення в бік із надзвичайно патологічно зміненою поставою.

3.14. Рухова активність загалом (брадикінезія)

- 0 – Немає жодних проблем.
- 1 – Легке загальне сповільнення і бідність невимушених рухів.
- 2 – Помірне загальне сповільнення і бідність невимушених рухів.
- 3 – Виражене загальне сповільнення і бідність невимушених рухів.
- 4 – Серйозне (тяжке) загальне сповільнення і бідність невимушених рухів.

3.15. Постуральний тремор у руках

- 0 – Немає.
- 1 – Тремор амплітудою менш ніж 1 см.
- 2 – Тремор амплітудою щонайменше 1 см, але не більш ніж 3 см.
- 3 – Тремор амплітудою щонайменше 3 см, але не більш ніж 10 см.
- 4 – Тремор амплітудою щонайменше 10 см.

3.16. Кінетичний тремор у руках

- 0 – Немає.
- 1 – Тремор амплітудою менш ніж 1 см.
- 2 – Тремор амплітудою 1 см, але не більш ніж 3 см.
- 3 – Тремор амплітудою щонайменше 3 см, але не більш ніж 10 см.
- 4 – Тремор амплітудою щонайменше 10 см.

3.17. Амплітуда тремору спокою:**Кінцівки**

- 0 – Немає тремору.
- 1 – Максимальна амплітуда менше 1 см.
- 2 – Максимальна амплітуда понад 1 см, але менш ніж 3 см.
- 3 – Максимальна амплітуда 3–10 см.
- 4 – Максимальна амплітуда більше 10 см.

Губи/нижня щелепа

- 0 – Немає тремору.
- 1 – Максимальна амплітуда < 1 см.
- 2 – Максимальна амплітуда понад 1 см, але менш ніж 2 см.
- 3 – Максимальна амплітуда понад 2 см, але менш ніж 3 см.
- 4 – Максимальна амплітуда більше 3 см.

3.18. Тривалість тремору спокою

- 0 – Немає тремору.
- 1 – Тремор спостерігається протягом менше 25 % часу всього спостереження.
- 2 – Тремор спостерігається протягом 26–50 % часу всього спостереження.
- 3 – Тремор спостерігається протягом 51–75 % часу всього спостереження.
- 4 – Тремор спостерігається протягом більше 75 % часу всього спостереження.

3.19. Вплив дискінезії на оцінку рухової активності частини III

- A. Чи спостерігалися дискінезії (хорея або дистонія) протягом дослідження?
 Так Ні
- B. Якщо так, то чи впливали вони на оцінку пунктів частини III?
 Так Ні

3.20. Стадії за Хен–Яром

- 0 – Немає симптомів хвороби.
 1 – Однобічні прояви.
 2 – Двобічні прояви без порушення рівноваги.
 3 – Від помірного до вираженого ступеня тяжкості; певна постануральна нестійкість, що не потребує сторонньої допомоги; необхідна підтримка для утримання рівноваги під час виконання тесту на постануральну стійкість.
 4 – Тяжка інвалідизація; пацієнт не може самотужки ходити і стояти.
 5 – Пацієнт прикутий до інвалідного візка чи ліжка при відсутності сторонньої допомоги.

Частина IV. Рухові ускладнення**A. Дискінезії (за винятком дистонії періоду «виключення»)****4.1. Тривалість дискінезій**

- 0 – Дискінезій немає.
 1 – Менше 25 % тривалості періоду неспання.
 2 – 26–50 % тривалості періоду неспання.
 3 – 51–75 % тривалості періоду неспання.
 4 – Більше 75 % тривалості періоду неспання.

4.2. Вплив дискінезій на функціональну активність

- 0 – Періодів «виключення» немає.
 1 – Менше 25 % тривалості періоду неспання.
 2 – 26–50 % тривалості періоду неспання.
 3 – Більше 75 % тривалості періоду неспання.

B. Моторні флюктуації**4.3. Тривалість періоду «виключення»**

- 0 – Немає періоду «виключення».
 1 – Менше 25% тривалості періоду неспання. 25–50% тривалості періоду неспання.
 2 – 51–75% тривалості періоду неспання.
 3 – Більше 75% тривалості періоду неспання.

4.4. Вплив флюктуацій на функціональну активність

- 0 – Флюктуацій немає чи вони не впливають на звичну активність або соціальну взаємодію.
 1 – Флюктуації впливають на деякі види активності, але в період «виключення» хворий продовжує виконувати все те, що і в період «включення».
 2 – Флюктуації мають вплив на багато видів активності, але в період «виключення» хворий продовжує виконувати все те, що і в період «включення».
 3 – Хворий не може брати участь у деяких видах діяльності та підтримувати соціальні контакти, які він здійснював у період «включення».
 4 – Хворий не в змозі брати участь у багатьох видах діяльності та підтримувати соціальні контакти, які він здійснював у період «включення».

4.5. Особливості рухових флюктуацій

- 0 – Рухових флюктуацій немає.
 1 – Періоди «виключення» передбачувані завжди чи майже завжди (>75 %).
 2 – Періоди «виключення» передбачувані здебільшого (51–75 %).
 3 – Періоди «виключення» передбачувані в деяких випадках (26–50 %).
 4 – Періоди «виключення» є рідко передбачуваними (< 25 %).

C. Дистонії періоду «виключення»**4.6. Болюча дистонія періоду «виключення»**

- 0 – Немає дистонії чи періоду «виключення».
 1 – Менше 25 % тривалості періоду «виключення».
 2 – 26–50 % тривалості періоду «виключення».
 3 – 51–75 % тривалості періоду «виключення».
 4 – Більше 75 % тривалості періоду «виключення».