

Клинические рекомендации

# Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма

Кодирование по G20. G21.1. G21.2. G21.4. G23.1-23.3. G23.8  
Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:

Возрастная группа: Взрослые

Год утверждения: 202

Разработчик клинической рекомендации:

- Всероссийское общество неврологов
- Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений
- Межрегиональная общественная организация Общество специалистов по функциональной и стереотаксической нейрохирургии
- Союз реабилитологов России
- Ассоциация нейрохирургов России



## Оглавление

|  |    |
|--|----|
| Оглавление.....  | 2  |
| Список сокращений.....   | 5  |
| Термины и определения.....   | 8  |
| 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний).....   | 10 |
| 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....  | 10 |
| 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....  | 10 |
| 1.2.1. Этиология и патогенез болезни Паркинсона.....   | 10 |
| 1.2.2. Этиология и патогенез вторичного паркинсонизма.....   | 11 |
| 1.2.3. Этиология и патогенез паркинсонизма при мультисистемных нейродегенеративных заболеваниях.....   | 12 |
| 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). 14   |    |
| 1.3.1.Эпидемиология болезни Паркинсона.....  | 14 |
| 1.3.2.Эпидемиология вторичного паркинсонизма.....  | 15 |
| 1.3.3. Эпидемиология паркинсонизма при мультисистемных нейродегенеративных заболеваниях.....   | 15 |
| 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем..... | 15 |
| 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). 16   |    |
| 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....  | 17 |
| 1.6.1. Клиническая картина болезни Паркинсона.....   | 17 |
| 1.6.2. Клиническая картина вторичного паркинсонизма.....   | 21 |
| 1.6.3. Клиническая картина паркинсонизма при мультисистемных нейродегенеративных заболеваниях.....   | 23 |
| 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....                            | 27 |
| 2.1. Жалобы и анамнез.....   | 32 |
| 2.2. Физикальное обследование.....   | 33 |
| 2.3. Лабораторные диагностические исследования.....  | 33 |
| 2.4. Инструментальные диагностические исследования.....  | 34 |
| 2.5. Иные диагностические исследования.....  | 36 |

|  |    |
|--|----|
| 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения..... | 37 |
| 3.1 Консервативное лечение болезни Паркинсона.....   | 37 |
| 3.1.1. Лечение ранних стадий болезни Паркинсона.....   | 38 |
| 3.1.1.1. Нейропротективная, нейрорепаративная и модифицирующая течение заболевания терапия.....  | 38 |
| 3.1.1.2 Начальная симптоматическая терапия.....  | 39 |
| 3.1.1.3. Последующая коррекция симптоматической терапии.....   | 43 |
| 3.1.2. Лечение развернутой стадии болезни Паркинсона.....  | 44 |
| 3.1.2.1. Коррекция феномена «истощения конца дозы» препаратов допа и ее производных.....   | 45 |
| 3.1.2.2. Коррекция выраженных моторных флуктуаций и дискинезий при неэффективности доступных комбинаций противопаркинсонических препаратов.....                          | 47 |
| 3.1.2.3. Коррекция замедленного наступления или отсутствие эффекта разовой дозы препаратов допа и ее производных.....  | 49 |
| 3.1.2.4. Коррекция феномена «включения-выключения» и неравномерного эффекта разовой дозы препаратов допа и ее производных.....   | 49 |
| 3.1.2.5. Коррекция непредсказуемых флуктуаций эффекта разовой дозы препаратов допа и ее производных.....   | 50 |
| 3.1.2.6. Коррекция феномена застываний при ходьбе.....   | 50 |
| 3.1.2.7. Коррекция дискинезий пика дозы.....   | 51 |
| 3.1.2.8. Коррекция двухфазных дискинезий.....  | 53 |
| 3.1.2.9. Коррекция дистонии периода «выключения».....  | 53 |
| 3.1.3. Лечение декомпенсации болезни Паркинсона.....   | 54 |
| 3.1.4. Лечение когнитивных нарушений при болезни Паркинсона.....   | 59 |
| 3.1.4.1. Лечение умеренного когнитивного расстройства при болезни Паркинсона.....  | 59 |
| 3.1.4.2. Лечение деменции при болезни Паркинсона.....  | 61 |
| 3.1.5. Лечение аффективных, поведенческих и психотических нарушений при болезни Паркинсона.....  | 63 |
| 3.1.5.1. Коррекция дофаминергической терапии у пациентов с моторными флуктуациями и симптомами депрессии в периоде «выключения».....                                     | 63 |
| 3.1.5.2. Коррекция дофаминергической терапии у пациентов с депрессией, не связанной с флуктуациями симптомов.....  | 64 |
| 3.1.5.3. Применение антидепрессантов при лечении депрессии при болезни Паркинсона.....   | 65 |

|   |     |
|---|-----|
| 3.1.5.4. Нелекарственная терапия депрессии при болезни Паркинсона.....  | 66  |
| 3.1.5.4. Терапия апатии при болезни Паркинсона.....   | 66  |
| 3.1.5.4. Лечение утомляемости при болезни Паркинсона.....   | 67  |
| 3.1.6. Лечение нарушений сна и бодрствования при болезни Паркинсона.....  | 68  |
| 3.1.6.1. Лечение инсомнии.....  | 68  |
| 3.1.6.2. Лечение парасомнии - расстройства поведения в фазе сна с БДГ (РПБДГ).....  | 71  |
| 3.1.6.3. Лечение дневной сонливости, неожиданных дневных засыпаний.....   | 72  |
| 3.1.7. Лечение психотических нарушений при болезни Паркинсона.....  | 73  |
| 3.1.8. Лечение поведенческих нарушений при болезни Паркинсона.....  | 75  |
| 3.1.9. Лечение вегетативных нарушений при болезни Паркинсона.....   | 75  |
| 3.1.9.1. Лечение ортостатической гипотензии.....  | 76  |
| 3.1.9.2. Лечение сиалореи при БП.....   | 78  |
| 3.1.9.3. Лечение нарушение моторики желудка при БП.....   | 79  |
| 3.1.9.4. Лечение запора при БП.....   | 80  |
| 3.1.9.5. Лечение синдрома гиперактивного мочевого пузыря при БП.....  | 82  |
| 3.1.9.6. Лечение нарушение опорожнение мочевого пузыря при БП.....  | 85  |
| 3.1.9.7. Лечение половой дисфункции при БП.....   | 85  |
| 3.1.10. Лечение вторичного паркинсонизма.....   | 86  |
| 3.1.10.1 Лечение лекарственного паркинсонизма.....  | 86  |
| 3.1.10.2 Лечение сосудистого паркинсонизма.....   | 88  |
| 3.1.11. Лечение паркинсонизма при мультисистемных дегенерациях.....   | 92  |
| 3.2. Диетотерапия при болезни Паркинсона.....   | 102 |
| 3.3. Хирургическое лечение болезни Паркинсона.....  | 104 |
| 3.4. Паллиативная медицинская помощь при болезни Паркинсона.....  | 107 |
| 4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов..... | 110 |
| 4.1. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации при болезни Паркинсона.....   | 110 |
| 4.2. Санаторно-курортное лечение, методы медицинской реабилитации, основанные на использовании природных лечебных факторов.....   | 118 |
| 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....  | 118 |
| 6. Организация оказания медицинской помощи.....   | 122 |

|   |     |
|---|-----|
| 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....  | 124 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи.....  | 125 |
| Список литературы.....  | 127 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....   | 189 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....   | 193 |
| Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата..... | 196 |
| Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....   | 206 |
| Приложение В. Информация для пациента.....  | 212 |
| Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....  | 255 |

### **Список сокращений**

- АДР - агонисты дофаминовых рецепторов
- БП – болезнь Паркинсона
- ГЭЧС - гиперэхогенность черной субстанции
- ДТЛ – деменция с тельцами Леви
- ДС – дневная сонливость
- Ингибиторы МАО-В - Моноаминоксидазы (тип В)
- Ингибиторы КОМТ (ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы) — (АТХ: прочие дофаминергические препараты)
- ИХЭ - антихолинэстеразные средства
- КР - когнитивными расстройствами
- КБД – кортикобазальная дегенерация
- КТ – компьютерная томография
- КПТ - когнитивно-поведенческая терапия
- МСА – мультисистемная атрофия

МРТ – магнитно-резонансная томография

МКФ – международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья

НЗ – непроизвольные засыпания

НИК - синдром нарушения импульсного контроля

ОФЭКТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПНП – прогрессирующий надъядерный паралич

пвЛВД - поведенческий вариант лобно-височной дегенерации

ППА - первичная прогрессирующая афазия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ПТКМС - повторная транскраниальная магнитная стимуляция

РПБДГ – расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз

СП - сосудистый паркинсонизм

СДД - синдром дофаминовой дисрегуляции

СБН - синдром беспокойных ног

СИОЗ - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСН - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (АТХ: другие антидепрессанты)

ТЦА – трициклические антидепрессанты

ЦВЗ - цереброваскулярное заболевание

ЧМТ – черепно-мозговая травма

УКР – умеренные когнитивные расстройства

DBS - deep brain stimulation (глубокая стимуляция мозга)

GDNF – glial cell line-derived neurotrophic factor (глиальный нейротрофический фактор)

GPI - globus pallidus pars interna (внутренний сегмент бледного шара)

MDS - Международное общество изучения расстройств движения и болезни Паркинсона

MDS UPDRS – Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений

VIM – ventral intermediate nucleus (вентральное промежуточное ядро таламуса)

STN – subthalamic nucleus (субталамическое ядро)

## **Термины и определения**

**Гипокинезия** – облигатный признак паркинсонизма, который включает 3 основных компонента:

*брадикинезию* – замедленность движений, истощаемость повторяющихся движений;

*олигокинезию* – обеднение рисунка движений (отсутствие содружественных движений рук при ходьбе - ахейрокинез, гипомимия, микробазия, гипофония),

*акинезию* - затруднение инициации движений, застывания.

**Тремор покоя** – ритмичное дрожание с частотой 3 - 6 Гц, вовлекающий дистальные отделы, уменьшающееся или исчезающее при движении.

**Мышечная ригидность** – повышение мышечного тонуса по пластическому типу, определяемое как сопротивление при пассивных движениях.

**Постуральная неустойчивость** – неспособность удерживать равновесие при изменении позы.

**Нарушения ходьбы** – ходьба медленная, «шаркающая», с укорочением длины шага, наличием застываний и пропульсий.

**Застывания при ходьбе** – затруднение инициации движений, «залипания» при ходьбе.

**Феномен «истощение конца дозы»** препаратов допа и ее производных – значительное усиление выраженности моторных симптомов к окончанию действия очередной дозы препарата допа и ее производные.

**Феномен «включения-выключения»** – резкие чередования состояний активности (действия препаратов допа и ее производных) и обездвиженности (отсутствие действия препаратов допа и ее производных).

**Феномен непредсказуемых флуктуаций эффекта разовой дозы препаратов допа и ее производных** – развитие периодов «выключения» без очевидной связи со временем приёма препарата допа и ее производные.

**Феномен замедленного наступления или отсутствие эффекта разовой дозы препаратов допа и ее производных** – отсроченное наступление действия (> 60 минут) препарата допа и ее производные.

**Дискинезии пика дозы** – быстрые хореiformные или дистонические движения, обычно, более выраженные в верхней части тела, возникающие на фоне максимального действия принятой дозы препарата допа и ее производные .

**Двухфазные дискинезии** - дискинезии в начале и в конце действия каждой дозы препарата допа и ее производные и исчезают в период ее максимального эффекта.

**Дистония периода «выключения»** - дистония в периоде «выключения» с развитием фиксированных, болезненных патологических поз и наиболее часто наблюдаются в стопах, может носить сегментарный или генерализованный характер.

**Трансфер** - перемещение с одной поверхности на другую или из одного исходного положения в другое (повороты в кровати, присаживание из положения лежа, вставание, пересаживание на другое кресло и др.).

**Глубокая стимуляция мозга (deep brain stimulation)** – метод нейрохирургического лечения болезни Паркинсона, заключающийся в воздействии импульсным электрическим током при помощи автономной полностью имплантируемой системы, состоящей из электродов, соединенных с генератором импульсов.

**Таламотомия** – метод деструктивного нейрохирургического вмешательства при болезни Паркинсона, заключающаяся в разрушении определенных ядер таламуса.

**Паллидотомия** - метод деструктивного нейрохирургического вмешательства при болезни Паркинсона, заключающаяся в разрушении внутреннего сегмента бледного шара.

**Радиохирургия** - метод неинвазивного деструктивного воздействия на подкорковые структуры головного мозга при помощи Гамма-ножа.

**Фокусированный ультразвук** — это современная малоинвазивная медицинская технология, используемая для ультразвуковой термодеструкции определенных структур головного мозга.



## **1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)**

### **1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

**Паркинсонизм** - синдром проявляющейся сочетанием гипокинезии с мышечной ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, обычно связанный с поражением базальных ганглиев и их связей.

Основная причина паркинсонизма - болезнь Паркинсона.

**Болезнь Паркинсона (БП)** - мультисистемное нейродегенеративное заболевание, при котором развиваются моторные и немоторные нарушения, приводящие к социальной, бытовой и профессиональной дезадаптации, снижению повседневной активности и качества жизни.

**Вторичный паркинсонизм** является осложнением другого заболевания известной этиологии (сосудистого повреждения мозга, травмы, опухоли, гидроцефалии, лекарственной терапии и токсических факторов).

**Паркинсонизм при других мультисистемных нейродегенеративных заболеваниях** развивается при мультифокальном поражении ЦНС с вовлечением как экстрапирамидной, так и других систем мозга.

### **1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

#### **1.2.1. Этиология и патогенез болезни Паркинсона**

Эволюция взглядов о причинах БП отражала уровень развития неврологии и медико-биологических наук в целом и прошла сложный путь от представлений об исключительно экзогенной природе болезни до признания (и временами абсолютизации) роли генетических факторов в ее этиологии. На сегодняшний день твердо установлена значимость как экзогенных, так и эндогенных механизмов в развитии БП, причем в разных возрастных группах соотношение этих факторов различно [1].

Согласно современным представлениям, около 5 – 7% случаев БП представлены наследственными (моногенными) формами, тогда как большинство случаев являются спорадическими и имеют мультифакториальную природу. В основе спорадических случаев БП может лежать взаимодействие генетических факторов и экзогенных воздействий, в совокупности определяющих характер процессов клеточной детоксикации

и репарации, кругооборота ксенобиотиков, энергетического и нейротрансмиттерного метаболизма у конкретного индивидуума [2].

Патоморфологически при болезни Паркинсона характерно снижение численности дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции, приводящее к уменьшению содержания дофамина в полосатом теле, что, в свою очередь, вызывает дисфункцию нейронов других базальных ганглиев, прежде всего растормаживание и избыточную активность нейронов внутреннего сегмента бледного шара и ретикулярной части черной субстанции. Это приводит к торможению таламокортикальных нейронов и дефициту активации нейронов дополнительной моторной коры, с которым связывают развитие основных проявлений БП [1]. Клинико-патоморфологические сопоставления показывают, что первые симптомы болезни появляются, когда численность нейронов компактной части черной субстанции снижается более чем на 50%, а содержание дофамина в стриатуме падает более чем на 80% [4].

Помимо дофаминергических нейронов черной субстанции при БП дегенерации подвергаются и другие группы нейронов, в том числе нейроны дорсального ядра блуждающего нерва, нейроны обонятельной луковицы, норадренергические нейроны голубого пятна, серотонинергические нейроны ядер шва, холинергические нейроны ядра Мейнерта, а также нейроны коры больших полушарий и некоторые вегетативные сплетения. В силу этого, помимо дефицита дофамина, возникает дисфункция серотонинергических, норадренергических и холинергических систем. С поражением экстраингральных структур связаны такие проявления болезни как анозмия, вегетативная недостаточность, депрессия, деменция [1]. Таким образом, БП с определенной точки зрения можно рассматривать как мультисистемную дегенерацию.

### **1.2.2. Этиология и патогенез вторичного паркинсонизма**

Наиболее частым вариантом вторичного паркинсонизма является *лекарственный паркинсонизм*. Патогенетический эффект антипсихотических средств связывают с нарушением дофаминергической передачи на фоне блокады постсинаптических рецепторов, а также токсическим эффектом препаратов. Риск развития нейролептического паркинсонизма увеличивается с повышением дозы антипсихотического средства (более 3 месяца), а также специфичностью его связывания с D<sub>2</sub>-дофаминовыми рецепторами в сочетании со слабой холинолитической активностью и низкой аффинностью к серотониновым рецепторам, что характерно для типичных антипсихотических средств – галоперидол\*\*, трифтазин, перфеназин\*\*. Прием препаратов из группы диазепины, оксазепины, тиазепины и оксепины (клозапин, кветиапин\*\*, оланзапин\*\*), и другие

антипсихотические средства арипипразол) сопряжен с меньшим риском развития симптомов паркинсонизма. Чаще наблюдается у лиц женского пола, пожилого возраста, имеющих фоновую органическую патологию или черепно-мозговую травму в анамнезе, а также наследственную предрасположенность по экстрапирамидной патологии. Развитие паркинсонизма встречается также на фоне приема метоклопрамида\*\*, тетрабеназина\*\*, флунаризина, циннаризина, антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗ), производных жирных кислот, карбамазепина\*\*, фенитоина\*\*, циклоспорина\*\* [5].

*Сосудистый паркинсонизм (СП)* связан с диффузным поражением белого вещества в глубинных отделах полушарий, либо двухсторонним мультилакунарным поражением базальных ганглиев (как осложнение церебральной микроангиопатии у пациентов с артериальной гипертензией, амилоидной ангиопатией, васкулитами, сенильным атеросклерозом и др.). Иногда развитию СП предшествует один или несколько эпизодов инсультов, при этом экстрапирамидная симптоматика может развиваться в остром периоде или отсрочено – спустя несколько месяцев после инсульта, иногда на фоне регресса пирамидных или мозжечковых нарушений, обладающих способностью «маскировать» симптомы паркинсонизма. Начало СП может быть острым, но чаще бывает подострым или хроническим [5, 6].

*Токсический паркинсонизм* может быть вызван отравлением марганцем, в частности употреблением марганецсодержащих наркотиков на основе эфедриноподобных препаратов, цианидами, пестицидами, фторорганическими соединениями [7].

### **1.2.3. Этиология и патогенез паркинсонизма при мультисистемных нейродегенеративных заболеваниях**

К частым мультисистемным нейродегенеративным заболеваниям («паркинсонизм-плюс», атипичный паркинсонизм) относят мультисистемную атрофию (МСА), прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП), деменцию с тельцами Леви (ДТЛ), кортикобазальную дегенерацию (КБД).

*Мультисистемная атрофия (МСА)* представляет собой нейродегенеративное заболевание с неуклонно прогрессирующим течением, которое приводит к гибели пациента в среднем спустя 9 лет после возникновения первых клинических проявлений. В дегенеративный процесс вовлекаются преимущественно базальные ганглии, нижние оливы, мост, мозжечок, боковые рога спинного мозга и ядро Онуфа в крестцовом отделе спинного мозга, что клинически проявляется различными сочетаниями паркинсонизма, мозжечковой атаксии, вегетативной недостаточности и пирамидного синдрома. Несмотря

на многочисленные исследования, на сегодняшний день понимание процессов, лежащих в основе патогенеза МСА, остается неполным. Получены данные, указывающие на особую роль накопление токсичных форм  $\alpha$ -синуклеина (синуклеинопатии) в клетках запускает целый каскад патологических реакций. Особую роль при МСА, по-видимому, играют митохондриальная недостаточность, нарушение процессов аутофагии и уменьшение трофической поддержки аксонов вследствие уменьшения экспрессии GDNF (глиальный нейротрофический фактор). Поражение олигодендроглии приводит к вторичной дегенерации нейронов и, как следствие, к запуску процесса нейровоспаления, включая активацию микроглии и выброс цитокинов. Токсичный  $\alpha$ -синуклеин далее может распространяться прионоподобным путем в другие функционально связанные области головного мозга, приводя к мультисистемному поражению. Мультисистемная атрофия традиционно считалась спорадической формой нейродегенерации, но в литературе приводятся лишь единичные описания семейных случаев как с аутосомно-доминантным, так и с аутосомно-рецессивным наследованием [8].

*Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП)* входит в группу нейродегенеративных заболеваний, общей чертой которых является накопление в клетках головного мозга патологического фосфорилированного тау-протеина, образующего нейрофибриллярные клубочки и нейропильные нити. В основе ПНП лежит селективная гибель отдельных групп нейронов и глиальных клеток в различных областях мозга, прежде всего в стволе и базальных ганглиях. Семейные случаи крайне малочисленны [9].

*Деменцию с тельцами Леви (ДТЛ)* можно отнести к группе синуклеинопатий, куда также относятся БП и мультисистемная атрофия. Макроскопически у большинства больных ДТЛ, как и при множестве других нейродегенеративных заболеваниях, выявляется диффузная атрофия мозга с расширением корковых борозд и боковых желудочков, хотя в среднем она менее выражена, чем при БА. Об этом же свидетельствуют и данные нейровизуализации, хотя и при ДТЛ, и при БА следует отметить крайнюю вариабельность степени церебральной атрофии. Развитие деменции при ДТЛ ассоциируется с дегенеративным процессом неокортексе и лимбической коре, прежде всего в передней поясной, парагиппокампальной извилинах, лобной и теменной коре. Как показывают современные методы функциональной нейровизуализации, уже на раннем этапе возникает снижение функции (гипометаболизм/гипоперфузия) затылочной коры, что может служить одним из дифференциально-диагностических признаков, отличающих ДТЛ от БА. Таким образом, дисфункция затылочной коры, которая может ассоциироваться с ранним развитием зрительно-пространственных нарушений, по-видимому, связана с нарушением нейрохимических процессов (например,

холинергической денервацией). Развитие паркинсонизма, наблюдаемое у большинства больных ДТЛ, связано с вовлечением в дегенеративный процесс черной субстанции и полосатого тела, расстройство сна с поражением стволовых структур. Развитие вегетативной дисфункции объясняется как поражением стволовых ядер, так и вовлечением периферических вегетативных структур, что уже на раннем этапе заболевания ведет к вегетативной денервации сердца. Большинство случаев ДТЛ носит спорадический характер, тем не менее, складывается впечатление, что семейные случаи при ДТЛ встречаются чаще, чем при БА или сосудистой деменции [10].

*Кортикобазальная дегенерация (КБД)* - спорадическое дегенеративное заболевание ЦНС, вовлекающее преимущественно лобно-теменную кору и черную субстанцию, реже - стриатум, вентролатеральный таламус, ядра среднего мозга, зубчатые ядра мозжечка, нижние оливы [11].

### **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

#### **1.3.1.Эпидемиология болезни Паркинсона**

Согласно популяционным исследованиям распространенность БП составляет от 120 до 180 на 100000 населения, заболеваемость – от 12 до 20 на 100000 населения [12]. До 50 лет БП встречается редко, но с возрастом показатели распространенности и заболеваемости неуклонно растут, причем у лиц старше 70 лет заболеваемость достигает 55 на 100000 в год [13, 14], а у лиц старше 85 лет – 220 - 304 на 100000 в год [15, 16]. Распространенность БП среди лиц старше 65 лет достигает 1 - 2% [17, 18]. Небольшое популяционное исследование, проведенное в Солнечногорском районе Московской области, показало, расчетная распространенность БП составила 139,9 случаев на 100000 населения, а заболеваемость – 16,3 случая на 100000 населения в год [19, 20, 21, 22].

БП несколько чаще встречается у мужчин. Соотношение заболеваемости у мужчин и женщин варьирует от 1,1 до 1,8, составляя в среднем 1,2 - 1,3. После 70 лет различия в заболеваемости между мужчинами и женщинами возрастают [23]. В большинстве эпидемиологических исследований показана относительная стабильность заболеваемости БП и тенденция к увеличению распространенности БП, связанная с «постарением» населения и улучшением выживаемости пациентов с БП. Предполагают, что в развитых странах указанная тенденция может привести к тому, что численность пациентов с БП увеличится в ближайшие десятилетия в 2 - 3 раза [24].

### **1.3.2. Эпидемиология вторичного паркинсонизма**

Чаще всего *лекарственный паркинсонизм* связан с применением антипсихотических средств и развивается у 15 - 60% пациентов, принимающих эти препараты [25]. Заболеваемость нейролептическим паркинсонизмом составляет 2,1 - 4,3 на 100000 населения [26].

*Сосудистый паркинсонизм* (СП) относится к достаточно редким вариантам паркинсонизма. На его долю приходится не более 3 - 6% случаев паркинсонизма. Сочетание тех или иных признаков сосудистого заболевания и дегенеративного поражения головного мозга наблюдается в 4 раза чаще, чем истинный СП. Синдром паркинсонизма выявляется у 11% пациентов с ишемическими инсультами и 14% пациентов с «подкорковой» формой дисциркуляторной энцефалопатии, что может свидетельствовать о более широком распространении СП, особенно легких форм, чем это принято считать в последние годы [27, 28]. Более того, отдельные паркинсонические симптомы, не позволяющие согласно общепринятым критериям диагностировать синдром паркинсонизма, выявляются у 36% пациентов с ишемическими инсультами, в т.ч. брадикинезия – у 45% пациентов с лакунарными инфарктами и 7% пациентов с территориальными инфарктами [6].

### **1.3.3. Эпидемиология паркинсонизма при мультисистемных нейродегенеративных заболеваниях**

Паркинсонизм при других мультисистемных нейродегенеративных заболеваниях составляет не более 10% всех случаев паркинсонизма. Распространенность прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП), мультисистемной атрофии (МСА), деменции с тельцами Леви (ДТЛ), кортикобазальной дегенерации (КБД) не превышает 10 случаев на 100000 населения, а заболеваемость составляют около 1 на 100000 населения в год [29]. КБД встречается реже ДТЛ, ПНП и МСА, ее распространенность не превышает 5 человек на 100000 [30]. Возраст начала МСА колеблется в диапазоне 50 - 60 лет, КБД - 55 - 65, средний возраст дебюта ПНП составляет 62,9 года (диапазон 44 – 75 года), ДТЛ - 70 лет (65 - 75 лет). Гендерные различия при атипичном паркинсонизме незначительны, вместе с тем при КБД отмечается небольшое преобладание женщин, а ДТЛ чаще встречается у мужчин (соотношение 1,5 : 1) [31].

### **1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

Кодирование осуществляется по классу VI «Болезни нервной системы» (G)

**G 20** Болезнь Паркинсона

**G 21.1** Другие формы вторичного паркинсонизма, вызванного лекарственными средствами

**G 21.2** Вторичный паркинсонизм, вызванный другими внешними факторами

**G 21.4** Сосудистый паркинсонизм

**G 23.1** Прогрессирующий надъядерная офтальмоплегия (Стила — Ричардсона - Ольшевского)

**G 23.2** Множественная системная атрофия, паркинсонический тип

**G 23.3** Множественная системная атрофия, мозжечковый тип

**G 23.8** Другие уточненные дегенеративные болезни базальных ганглиев

### **1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

По этиологическому признаку паркинсонизм [19] может быть подразделен на:

#### ***Первичный паркинсонизм***

Болезнь Паркинсона (80%)

Юношеский паркинсонизм

#### ***Вторичный (симптоматический) паркинсонизм***

Сосудистый паркинсонизм

Лекарственный паркинсонизм

Токсические энцефалопатии

Постэнцефалитический паркинсонизм

Гидроцефалия

Опухоли

Посттравматический паркинсонизм

Метаболические энцефалопатии (печеночная недостаточность, гипотиреоз)

#### ***Паркинсонизм при других дегенеративных и наследственных заболеваниях***

### ***ЦНС***

Спорадические заболевания

Мультисистемная атрофия

Прогрессирующий надъядерный паралич (болезнь Стила — Ричардсона - Ольшевского)

Деменция с тельцами Леви

Кортикобазальная дегенерация

Болезнь Альцгеймера  
Болезнь Крейтцфельдта - Якоба  
Наследственные заболевания  
Болезнь Гентингтона  
Спиноцеребеллярные дегенерации  
Болезнь Галлервордена - Шпатца  
Лобно-височная деменция  
Паркинсонизм-БАС-деменция  
Паллидарные дегенерации  
Семейная кальцификация базальных ганглиев  
Нейроакантоцитоз  
Гепатолентикулярная дегенерация

## **1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

### **1.6.1. Клиническая картина болезни Паркинсона**

У большинства пациентов заболевание проявляется в периоде от 50 до 70 лет. Случаи дебюта заболевания до 40 лет относят к раннему началу, до 20 лет – к ювенильным формам. Согласно современным представлениям, считают, что для БП характерен длительный продромальный период. Во время этого периода у пациента могут появляться различные неспецифические немоторные симптомы: аносмия, запоры, депрессия, расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз, хроническая усталость, синдром беспокойных ног. Первые признаки БП можно выявить за 5 - 10 лет до постановки диагноза при помощи современных методов функциональной нейровизуализации.

Ядро клинической картины заболевания составляет триада симптомов – гипокинезия, тремор, мышечная ригидность. Заболевание может начаться с одного из этих симптомов с последующим присоединением других. Моторные симптомы развиваются сначала на одной стороне туловища, а затем на противоположной стороне. Стадия гемипаркинсонизма является характерной особенностью БП, в отличие от сосудистого паркинсонизма и вариантов атипичного паркинсонизма. Четвертый важнейший признак заболевания - постуральная неустойчивость - обычно присоединяется на более поздней стадии [32].

*Гипокинезия* проявляется замедленностью движений (брадикинезия), затруднением начала движения, быстрым снижением амплитуды и скорости при повторяющихся



движений. Проявлениями гипокинезии являются: нарушение мелкой моторики (затруднения при письме, чистке зубов, застегивании пуговиц, микрография), редкое моргание, гипомимия, накопление слюны в полости рта и слюнотечение (из-за нарушения глотания), изменения речи (замедленность, гипофония, монотонность, невнятность). Для выявления гипокинезии используют тесты с повторяющимися быстрыми движениями (сжатие и разжатие кисти, постукивания большого и указательного пальца с максимальной амплитудой и скоростью, пронация-супинация кисти, постукивание пяткой по полу). При выполнении тестов обращают внимание на снижение скорости, амплитуды (декремент) повторных движений.

*Тремор.* Для БП характерен ротаторный тремор кисти по типу «скатывания пилюль» или «счета монет» с частотой 4 - 6 Гц, появляющийся в состоянии покоя. Тремор в конечностях уменьшается при активных движениях, но усиливается при движении другими конечностями. При генерализации процесса может присоединиться тремор головы, нижней челюсти, губ, языка, голосовых связок. При первичном развитии тремора головы, голоса, или тремора при письме нехарактерно для БП и более характерно для эссенциального или дистонического тремора. Тремор покоя может сочетаться с постуральным тремором (тремор вытянутых рук). Для БП (в отличие от эссенциального) характерен возобновляющийся тремор, то есть тремор появляется не сразу, а через несколько секунд после вытягивания рук. Интенционный тремор не характерен для БП, однако при достижении конечной цели может появиться небольшой тремор вертикальной направленности, что является проявлением постурального тремора (терминальный). Часть пациентов на начальных стадиях отмечает наличие «внутренней дрожи» без видимых проявлений тремора.

*Мышечная ригидность* – представлена равномерным повышением тонуса в сгибателях и разгибателях конечностей и нарастает при повторных пассивных движениях (феномен «свинцовой трубки»). При наложении тремора развивается толчкообразное изменение тонуса по типу «зубчатого колеса». Ригидность преобладает в дистальных отделах конечностей (в лучезапястном, голеностопном суставах) и усиливается при движении в контралатеральных конечностях. Ригидность часто проявляется жалобами на боль и скованность в плечевом суставе, боль в спине, которые могут опережать появление других клинических симптомов БП. На развернутых стадиях БП присоединяется ригидность аксиальных мышц, в том числе мышц шеи, которую можно выявить при пассивных движениях головой. Нарастание ригидности в аксиальной группе мышц приводит к формированию «согбенной позы».

*Постуральные нарушения* складываются из нарушения позы и постуральной неустойчивости. Для согбенной позы («позы просителя») характерен наклон головы и туловища вперед, сгибание в коленных суставах, приведение рук и бедер. В наиболее тяжелых случаях может развиваться выраженный наклон туловища вперед – камптокормия. Может наблюдаться также и боковое отклонение оси туловища Синдром «Пизанской башни», который сопровождается формированием сколиоза и болевым синдромом. Наличие постуральной неустойчивости проверяется с помощью толчкового теста, когда врач становится позади пациента и толкает его, предварительно предупредив, за плечи (пациент стоит, слегка расставив ноги). В норме происходит рефлекторное движение с поднятием рук вверх, наклоном туловища вперед и сохранением равновесия. На начальных стадиях БП можно наблюдать ретропульсию, когда пациент для удержания равновесия делает несколько шагов назад. На поздних стадиях пациент падает по направлению толчка.

*Нарушения ходьбы.* Первыми проявлениями нарушения ходьбы при БП являются: уменьшение длины шага (микробазия), снижение скорости ходьбы за счет микробазии, ослабление содружественных движений рук (ахейрокинез), затруднение инициации ходьбы, шарканье. На развернутой стадии развиваются непроизвольные ускорения (пропульсии), семенящая походка, феномен «застывания» (freezing) при ходьбе. Застывания чаще всего происходят при смене программы действия - при повороте, преодолении препятствия, необходимости пройти через узкое пространство, движении по неровной поверхности, при отвлечении внимания. К варианту застывания относят феномен топтания на месте [33].

*Немоторные симптомы.* Сопровождают все стадии заболевания. *Гипосмия* или anosmia встречается у 80% пациентов с БП и часто предшествует развитию моторных симптомов заболевания. Однако специфичность этого симптома невелика. На ранней стадии БП пациенты часто предъявляют жалобы на онемение, покалывание.

*Нарушения сна и бодрствования* могут быть представлены: инсомнией с нарушениями засыпания или поддержания сна, с частыми ночными и/или ранними утренними пробуждениями; гиперсомнией (увеличением продолжительности ночного сна или дневной сонливостью); парасомнией (расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз, ночные кошмары). Наиболее специфично расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (РПБДГ). Для этой стадии сна характерно развитие физиологической атонии. В место этого у больных с БП отмечаются повторные вокализации, двигательная активность (размахивание руками, сгибание/разгибание ног, жестикуляции, более сложные движения), отражающие содержание сновидений, чаще

всего устрашающего характера. Частота РПБДГ у пациентов с БП по данным ряда исследований достигает 60%. Кроме того, данное расстройство рассматривают как один из самых ранних и специфичных маркеров нейродегенеративного процесса [34].

*Вегетативная дисфункция* определяется у 70 - 100% пациентов с БП. Нарушения затрагивают сердечно-сосудистую, дыхательную, желудочно-кишечную, мочеполовую сферы. На развернутых стадиях заболевания вегетативные нарушения значительно снижают качество жизни пациентов и могут вызывать серьезные, угрожающих жизни осложнения - пневмонию, кишечную непроходимость, задержку мочеиспускания.

*Психические нарушения.* БП сопровождается целым спектром психических нарушений, которые включают в себя когнитивные, аффективные, психотические, личностные и поведенческие расстройства. *Депрессия* при БП встречается у 40 - 50% пациентов, ее распространенность в три раза превышает частоту депрессии в соответствующей возрастной популяции [35]. При БП преобладает депрессия легкой и умеренной степени выраженности. Симптомы депрессии могут развиваться за несколько лет до начала заболевания, но чаще возникают в начале заболевания и/или в период нарастания двигательных расстройств, при появлении флуктуаций и дискинезий. Возможно нарастание нарушений депрессивного спектра на фоне ослабления действия разовой дозы препаратов - в период «выключения». Ведущими симптомами депрессии при БП являются снижение настроения (печаль, тоска) и нарушение возможности получать удовольствие (ангедония). В отличие от депрессии иной этиологии, при БП реже наблюдаются чувство вины, пониженная самооценка и суицидальные действия [36].

*Когнитивные нарушения* (КН) различной степени выраженности выявляются не менее, чем у 95% пациентов с БП. По мере прогрессирования заболевания КН имеют тенденцию к нарастанию и у 80% пациентов на поздней стадии достигают степени деменции [37]. Скорость нарастания когнитивных нарушений особенно высока у лиц старше 70 лет. У пациентов более молодого возраста, а также лиц с ранним началом заболевания, деменция развивается реже [38]. На ранней стадии заболевания когнитивные нарушения представлены преимущественно нейродинамическими расстройствами в виде брадифрени (замедлением психических процессов, своеобразным аналогом гипокинезии), снижения внимания и скорости реакций. Характерны расстройства регуляторного типа - сложности обобщения, сравнения, решения логических схем, выработки алгоритма действий. Нарушения памяти носят негрубый характер и обусловлены нарушением запоминания нового материала, при сохранности долгосрочной памяти. Позднее могут присоединиться зрительно-пространственные нарушения, что проявляется ошибками при копировании рисунков, трудностями ориентировки. У

пациентов с деменцией нередко возникают психотические эпизоды в виде зрительных или, гораздо реже, слуховых галлюцинаций, бредовых расстройств. На начальных этапах встречаются иллюзии (обманы восприятия, когда, например, тень от торшера воспринимается как сидящий человек или животное, при улучшении освещенности или надевании очков иллюзия пропадает) и «малые» (экстракампильные) галлюцинации (ощущение, что кто-то стоит рядом или проходит мимо). Затем развиваются истинные галлюцинации в виде реалистичных образов людей, животных, насекомых, предметов. Как правило, галлюцинации не носят устрашающего характера и к ним долгое время сохраняется частичная критика. Нередко галлюцинации возникают в вечернее или ночное время, при пробуждении. Своеобразным предшественником зрительных галлюцинаций являются яркие, красочные сновидения. Со временем галлюцинации приобретают постоянный характер, к ним присоединяются бредовые расстройства. Спровоцировать развитие психотического состояния могут противопаркинсонические препараты, особенно холинолитики, а также наращивание доз любых противопаркинсонических препаратов, их комбинации. Поэтому у пациентов с деменцией на фоне БП предпочтительно использовать монотерапию препаратов допа и ее производных. Ухудшение психического статуса может наблюдаться на фоне соматического заболевания – присоединившейся пневмонии, урогенитальной инфекции, желудочно-кишечных расстройств, обезвоживания, вирусной инфекции. Риск развития психотических нарушений более высок у пациентов с сопутствующей цереброваскулярной патологией.

*Поведенческие расстройства (импульсивно-компульсивные расстройства)* включают в себя:

- синдром дофаминовой дисрегуляции (развитие психологического пристрастия к дофаминергическим препаратам, что приводит к их неконтролируемому приему);
- нарушение импульсного контроля (пристрастие к азартным играм (гэмблинг), совершение покупок (патологический шопинг), гиперсексуальность, нарушение пищевого поведения (гиперфагия), агрессивное поведение, kleптомания, импульсивное курение);
- пандинг (форма стереотипного поведения, проявляющаяся повторяющимися в течение длительного времени бессмысленными действиями, например, сортировкой, переключением предметов).

### **1.6.2. Клиническая картина вторичного паркинсонизма**

*Нейролептический паркинсонизм* относится к самым частым вариантам вторичного паркинсонизма. Характерно подострое развитие симптомов (в течение первых недель с момента начала терапии или повышения дозы) в виде развития симметричного акинетико-

ригидного синдрома, постурального или постурально-кинетического тремора (тремор покоя по типу «счета монет» не характерен), «согбенной» позы, походки мелкими шагами. К частым проявлениям нейролептического паркинсонизма относят оробукколингвальную дискинезию («симптом кролика»), акатизию, эндокринные нарушения, когнитивные расстройства. Симптомы паркинсонизма могут уменьшаться на фоне отмены антипсихотического средства, снижения его дозы или назначения корректоров (тригексифенидил\*\*, бипериден\*\*). У части пациентов течение нейролептического паркинсонизма может приобретать стационарный или даже прогрессирующий характер (в этом случае, антипсихотические средства, вероятно, способствуют более раннему проявлению скрыто текущего нейродегенеративного заболевания).

#### *Токсический паркинсонизм*

Эфедроновая энцефалопатия проявляется спастико-гипокинетической дизартрией, постуральной неустойчивостью, с частыми падениями, «петушиной» походкой, симптомами паркинсонизма (гипокинезия, гипомимия, мышечная ригидность), дистонией (чаще стоп, с подгибанием пальцев, а также спастической кривошеей, блефароспазмом, «дистоническая улыбкой»), миоклониями, брадифренией, гиперсомнией. Тремор покоя не характерен. Нередко выявляются симптомы пирамидной и мозжечковой недостаточности. У многих больных отмечается вегетативная дисфункция (сиалорея, импотенция, вазомоторные расстройства). В начале развития интоксикации могут появляться эмоциональная лабильность, эйфория, агрессивность, быстрая утомляемость. В последующем развивается апатия, депрессия, когнитивные нарушения подкорково-лобного типа. Для эфедронового паркинсонизма характерен неуклонно прогрессирующий тип течения с нарастанием симптоматики.

Токсический эффект пестицидов может проявляться постурально-кинетическим тремором, акинетико-ригидным синдромом, постуральной неустойчивостью, дистонией, а также когнитивным снижением.

Отравление цианидами, особенно при ингаляционном или пероральном отравлении, сопровождается быстрым развитием неспецифической симптоматики в виде головной боли, тошноты, гиперестезии, нарушением дыхания, судорогами, симметричными симптомами паркинсонизма. В тяжелых случаях происходит нарушение сознания, нарушением сердечного ритма, кома и смерть.

#### *Сосудистый паркинсонизм*

Для сосудистого паркинсонизма характерно развитие симметричного акинетико-ригидного синдрома, постурально-кинетического тремора, реже тремора покоя, формирование сгибательной установки туловища, нарушение походки (с уменьшением

высоты и длины шага, шарканьем или семенящей походкой, трудностями инициации ходьбы, застываниями, пропульсиями/ретропульсиями, ахейрокинезом). На поздних стадиях присоединяются частые падения. В отличие от БП не характерны: гипосмия, РПБДГ, асимметрия симптоматики в дебюте заболевания, высокая эффективность препаратов допа и ее производных, развитие флуктуаций и дискинезий. Важно различать СП и симптомы лобной дисбазии (ЛД). При лобной дисбазии отсутствует гипокинезия и ригидность, в том числе в нижних конечностях (более характерно повышение мышечного тонуса по спастическому типу), тремор не характерен, походка с увеличенной площадью опоры, стопы располагаются под углом (походка «Чарли Чаплина»), при ходьбе руки активно участвуют в процессе ходьбы, падения развиваются значительно раньше.

Течение СП может иметь стационарный характер или с частичным регрессом симптомов, а также прогрессирующее ступенеобразное (флуктуирующее) течение (с чередованием периодов прогрессирования, стабилизации и частичного регресса) [5, 6].

### **1.6.3. Клиническая картина паркинсонизма при мультисистемных нейродегенеративных заболеваниях**

*Деменция с тельцами Леви.* Самая частая причина сочетания паркинсонизма и деменции. Клиническая картина складывается из неуклонно нарастающих когнитивных, психотических, двигательных, вегетативных и эмоционально-аффективных расстройств. Наиболее часто заболевание дебютирует с когнитивных нарушений нейродинамического и управляющего характера: брадифрения, снижение внимания, скорости реакции, аспонтанность, а также нарушение планирования, обобщения, сравнения, способности выполнять сложные задачи. Характерно раннее снижение речевой активности (прежде всего, фонетической речевой активности, а затем и семантической), развитие зрительно-пространственных расстройств, которые сначала выявляются при выполнении тестов на зрительно-пространственные функции, а затем приводят к трудностям ориентации на местности. Нарушения памяти долгое время остаются умеренными и обусловлены нарушениями внимания при запоминании информации, а также сложностями воспроизведения хранящейся информации из-за дисфункции подкорково-лобных путей. По мере прогрессирования ДТЛ формируется смешанный подкорково-корковый когнитивный дефект с грубыми нарушениями управляющих и зрительно-пространственных функций [10, 39].

Зрительные галлюцинации могут быть дебютными симптомами ДТЛ (у 10 - 20% пациентов), на поздней стадии встречаются у 80% пациентов [40]. Галлюцинации чаще всего представлены образами животных, людей, растений или предметов. Зрительные

галлюцинации могут сопровождаться слуховыми, тактильными и обонятельными, которые обычно связаны со зрительными образами. Галлюцинации часто сочетаются с иллюзиями и являются основой для развития бредовых идей (бред ущерба, воровства, измены, преследования). Галлюцинаторные и бредовые расстройства усиливаются в вечернее и ночное время.

Синдром паркинсонизма может опережать появление когнитивной дисфункции, развиваться параллельно или вслед за ней. При развитии ДТЛ с симптомов паркинсонизма когнитивные расстройства присоединяются не позже, чем в течение 1 года, что является формальным критерием дифференциального диагноза между ДТЛ и БП с деменцией [41]. Синдром паркинсонизма при ДТЛ характеризуется: симметричностью развития, быстротой нарастания аксиальных двигательных расстройств (гипомимии, туловищной брадикинезии, нарушений ходьбы с застываниями, согбенной позы, дисфонии, дисфагии). Тремор покоя не характерен. Может развиваться симметричный постурально-кинетический тремор, достаточно часто присоединяются дистонические расстройства (блефароспазм, спастическая кривошея), миоклонии. Эффективность препаратов допа и ее производных невысока. Также как и для больных с БП характерно расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (РПБДГ) (речевая и двигательная активность), широкий спектр вегетативных расстройств (запоры, нарушение мочеиспускания, эректильная дисфункция, вариабельность АД и сердечного ритма, ортостатическая гипотензия, обмороки).

Характерной особенностью ДТЛ являются флуктуации в психическом статусе, выявляющихся у 80% пациентов, часто уже на ранней стадии заболевания. флуктуации представляют собой отчетливые колебания психической и двигательной активности, продолжающиеся от нескольких минут до нескольких дней. В этот период пациент становится ареактивным, бездвигательным, перестает вступать в контакт.

Больных ДТЛ отличает повышенная чувствительность к антипсихотическим средствам с быстрым развитием бездвигательности, вегетативной дисфункции, спутанностью сознания по типу злокачественного нейрорептического синдрома.

*Мультисистемная атрофия.* Основными симптомами МСА являются паркинсонизм, мозжечковые и пирамидные симптомы, а также вегетативные расстройства. В зависимости от преобладания тех или иных синдромов выделяют 2 основных клинических варианта МСА: паркинсонический тип (стриатонигральная дегенерация) и мозжечковый тип (оливопонтocerebellарная атрофия). Средний возраст начала от 50 до 60 лет [42, 43].

Вегетативная недостаточность либо предшествует развитию двигательных расстройств, либо присоединяется первые 2 года заболевания. Вегетативная дисфункция включает в себя: 1) ортостатическую гипотензию с падением систолического давления более, чем на 30 мм рт. ст., и / или диастолического ( $\geq 15$  мм рт. ст.) через 3 минуты после принятия вертикального положения. Клинически ортостатическая гипотензия проявляется жалобами на головокружение, потемнение в глазах, неустойчивость, шум в ушах, обмороками. Ортостатическая гипотензия усиливается при длительном пребывании в горизонтальном положении, обильном приеме пищи, употреблении алкоголя, обезвоживании. Для МСА также характерна гипертензия в положении лежа, «фиксированный пульс» (частота не меняется в зависимости от горизонтального и вертикального положения); 2) нейрогенные нарушения мочеиспускания; 3) расстройства половой сферы; 4) нарушение моторики ЖКТ (запоры, недержание кала); 5) синдром Рейно; 6) плохая переносимость жаркой погоды.

Симптомы паркинсонизма сочетаются с пирамидным синдромом (патологические стопные знаки, оживление рефлексов, псевдобульбарный синдром) и мозжечковыми симптомами (нарушения статики, координации движений, дизартрия, нистагм). При мозжечковом подтипе МСА нарушения координации являются первыми и доминирующими симптомами, при паркинсоническом варианте - присоединяются через 4 - 5 лет.

Симптомы паркинсонизма в отличие от БП характеризуются симметричностью развития, отсутствием тремора покоя, быстрым темпом прогрессирования, низкой эффективностью препаратов допа и ее производных. Ранним признаком МСА является нарушение поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (РПБДГ). Характерны трудности засыпания, частые пробуждения, дыхательный стрidor, апное во сне, дневная сонливость. В отличие от других видов атипичного паркинсонизма когнитивная дисфункция при МСА не достигает степени деменции.

*Прогрессирующий надъядерный паралич.* ПНП является причиной 2 - 5% случаев паркинсонизма. Есть несколько подтипов ПНП Классический вариант ПНП - синдром Ричардсона, характеризуется параличом вертикального взгляда, псевдобульбарным синдромом, ригидностью, акинезией, постуральной нестабильностью и когнитивными нарушениями. В отличие от типичного БП, для синдрома паркинсонизма при ПНП характерно: симметричность симптомов паркинсонизма, отсутствие классического ротаторного тремора покоя, большая выраженность гипокинезии в аксиальных отделах, что ведет к разгибательной установке туловища, ретроколлису, походка с расширенной площадью опоры, неустойчивая, с падениями назад, ответ на леводопу ограничен или



отсутствует, дискинезии не характерны. Для ПНП характерен быстрый темп прогрессирования. Средняя продолжительность жизни составляет 5 - 8 лет. Развивается выраженная обездвиженность, деменция [44, 45]. Пневмония (респираторная инфекция, дыхательная недостаточность и аспирационная пневмония) является наиболее частой непосредственной причиной смерти, значительно чаще, чем при БП [46].

Наиболее характерной особенностью ПНП являются глазодвигательные расстройства в виде паралича вертикального взора, преимущественно вниз, при сохранности горизонтальных движений. На начальных стадиях заболевания можно отметить замедление, гипометрию и нарушение плавности вертикальных саккад, отсутствие подавления вестибулоокулярного рефлекса. Позднее присоединяются нарушения движения глаз в горизонтальной плоскости, а затем - тотальная офтальмоплегия. Уже через 1 - 2 года от начала заболевания развивается выраженный псевдобульбарный синдром с дизартрией, дисфагией, рефлексом орального автоматизма. Нарушения походки с частыми падениями (преимущественно назад) проявляются рано, уже на первом году заболевания. Для поздних стадий характерны дистонии различной локализации - конечностей, туловища, блефароспазм, которые, как правило, не связаны с приемом дофаминергических средств. Когнитивные нарушения неуклонно прогрессируют, наряду с моторной симптоматикой, вплоть до развития деменции.

Другие клинические подтипы ПНП включают – паркинсонический вариант ПНП, варианты с начальным преобладанием глазодвигательной дисфункции или постуральной нестабильности.

*Кортикобазальная дегенерация (КБД)* характеризуется прогрессирующим асимметричным акинетико-ригидным синдромом, дистонией конечностей, нарушением высших корковых функций, феноменом «чужой руки». Наряду с брадикинезией, ригидностью, постурально-кинетическим тремором для КБД характерно быстрое развитие нарушений ходьбы (по типу лобной дисбазии), постуральной неустойчивости с падениями назад. Дистония выявляется у 55 - 83% пациентов, носит фокальный или сегментарный характер. Наиболее часто встречается дистоническая установка руки с приведением в плечевом суставе, сгибанием в локтевом и лучезапястном суставах. На развернутых стадиях часто выявляются фокальные миоклонии, дизартрия, дисфагия, пирамидные знаки. Синдром паркинсонизма резистентен к приему препаратов допа и ее производных.

Специфичным симптомом КБД является феномен «чужой руки», проявляющийся ощущением отчуждения конечности и ее произвольной двигательной активностью при неспособности участвовать в произвольной деятельности. Пациенты с закрытыми глазами не могут сказать, где находится рука, при проверке выявляются нарушения глубокой и

сложных видов чувствительности. Для «чужой руки» характерна спонтанная двигательная активность – поднятие руки вверх (левитация), ощупывание предметов, перебирание складок одежды, повторение движений здоровой руки или «чужая рука» вмешивается в действия другой руки.

Спектр нарушений высших корковых функций variabelен. Наиболее часто встречается идеомоторная апраксия (в 80% случаев), когда нарушается выполнение действий по команде, с воображаемыми предметами, повторение только, что показанного движения. Для выявления идеомоторной апраксии может быть использована проба Лурия. Характерна также оральная апраксия (неспособность облизать губы, поместить язык между зубами), а также апраксия открывания глаз, апраксия ходьбы. Среди других нарушений встречается афазия (динамическая, семантическая), нарушения исполнительных функций.

Следует отметить, что кортикобазальный синдром встречается при целом ряде других нейродегенеративных заболеваний – лобно-височной деменции, прогрессирующем надъядерном параличе, болезни Альцгеймера [11].

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

Диагноз БП устанавливается с помощью клинических данных. Поскольку на ранних стадиях дифференциальная диагностика между БП и другими заболеваниями из группы мультисистемных дегенераций затруднена, в связи с этим рекомендовано проводить повторный осмотр пациента.

На сегодняшний день диагноз болезни Паркинсона (БП) устанавливается на основании *критериев Международного общества изучения расстройств движения и болезни Паркинсона (MDS)* [47, 48]. Следует отметить, что исследование моторных проявлений БП должно быть проведено так, как это описано в MDS UPDRS.

Главным условием для постановки диагноза БП является наличие синдрома паркинсонизма, а именно - сочетание брадикинезии с тремором покоя и мышечной ригидностью.

### ***Поддерживающие признаки:***

- Явный и выраженный ответ на дофаминергическую терапию (подразумевается однозначное возвращение к нормальному или почти нормальному образу жизни после инициации терапии либо наличие флуктуаций);

- Наличие леводопаиндуцированных дискинезий;
- Тремор покоя, зафиксированный при осмотре;
- Наличие потери обоняния либо симпатической денервации миокарда по данным сцинтиграфии с радиофармпрепаратом йобенгуан [123I]

***Абсолютные критерии исключения:***

- Признаки достоверного поражения мозжечка;
- Надъядерный парез вертикального взора вниз либо замедление вертикальных саккад;
- Диагноз возможного поведенческого варианта лобно-височной дегенерации (пвЛВД) или первичной прогрессирующей афазии (ППА), установленный согласно принятым диагностическим критериям в первые 5 лет заболевания;
- Синдром паркинсонизма, ограниченный нижней половиной тела, более 3 лет.
- Лечение препаратами, которые могут вызвать лекарственный паркинсонизм (см. Лекарственный паркинсонизм);
- Отсутствие четкого ответа на терапию высокими дозами препаратов допа и ее производных ( $\geq 600$  мг/сут);
- Нарушения сложных видов чувствительности, идеомоторная апраксия конечности, прогрессирующая афазия;
- Сохранность пресинаптических дофаминергических структур по данным функциональной нейровизуализации (данный пункт не подразумевает обязательное проведение исследования всем пациентам);
- Установлен альтернативный диагноз, объясняющий развитие у пациента паркинсонизма и других симптомов лучше, чем БП; это альтернативный диагноз установлен на основании экспертной оценки врача или имеет другое документальное подтверждение.

***«Красные флажки»:***

- Быстрое прогрессирование нарушений ходьбы с инвалидизацией в течение 5 лет с момента начала заболевания;
- Полное отсутствие прогрессирования моторных и других симптомов в течение 5 и более лет (за исключением случаев, когда состояние поддерживается с помощью адекватной терапии);

- Раннее развитие бульбарных нарушений: выраженной дисфонии, или дизартрии, или выраженной дисфагии (требуется измельчение пищи, кормление через назогастральный зонд или гастростому) в течение 5 лет с начала заболевания;
- Инспираторные дыхательные нарушения: дневной или ночной инспираторный стридор или частые инспираторные симптомы;
- Выраженные вегетативные нарушения в первые пять лет с момента начала заболевания: либо ортостатическая гипотензия, которая определяется как снижение систолического АД не менее чем на 30 мм рт. ст. или диастолического АД не менее чем на 15 мм рт. ст. в течение 3 минут пребывания в положении стоя в отсутствии дегидратации, приёма антигипертензивных средств или других заболеваний, либо тяжёлая задержка или недержание мочи в течение первых 5 лет течения заболевания (за исключением стрессового недержания небольших количеств мочи или недержания при длительном нахождении в вертикальном положении у женщин). У мужчин задержка мочи не должна быть связана с заболеванием предстательной железы и должна сочетаться с эректильной дисфункцией;
- Повторные падения (более 1 раза в год) по причине нарушения равновесия в течение 3 лет с начала заболевания;
- Выраженный антероколлиз или контрактуры конечностей в течение 10 лет с начала заболевания;
- Отсутствие распространённых немоторных симптомов БП в течение 5 и более лет: нарушений сна (частые пробуждения, избыточная сонливость в дневное время, симптомов расстройств поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (РПБДГ), вегетативных нарушений (запоров, недержания мочи в дневное время, ортостатической гипотензии), гипосмии или психиатрических нарушений (депрессия, тревога или галлюцинации);
- Необъяснимые другими причинами пирамидные знаки (центральный парез или патологическое оживление глубоких рефлексов, за исключением лёгкой асимметрии рефлексов или изолированного симптома Бабинского);
- Двусторонний симметричный паркинсонизм. Пациент или ухаживающие лица сообщают о двустороннем развитии симптомов без преобладания одной из сторон; при осмотре также не выявляется асимметрии.

***Клинически достоверной диагноз БП требует:***

- отсутствия абсолютных критериев исключения;
- как минимум, 2 поддерживающих признаков;
- отсутствия «красных флажки».

**Клинически вероятной диагноз БП требует:**

- отсутствия абсолютных критериев исключения;
- при наличии «красных флажков» – присутствия поддерживающих признаков (если имеется 1 «красный флажок» – нужен 1 поддерживающий признак, если 2 «красных флажка» – 2 поддерживающих признака;
- присутствия не более чем 2 «красных флажков

Синдромом паркинсонизма, помимо БП, могут проявляться и другие заболевания. Другие состояния могут быть заподозрены при наличии «красных флажков» и критериев исключения БП [47, 48]. Краткое описание основных нозологических форм заболеваний, проявляющихся паркинсонизмом приведено в таблице ниже. Курсивом выделены потенциально курабельные состояния [48]:

**Таблица 1. Основные заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма**

| <b>Вторичный паркинсонизм</b>  |  |
|--|--|
| Сосудистый паркинсонизм  | Преимущественное вовлечение нижних конечностей, наличие цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ), выявленного клинически и/или с помощью методов нейровизуализации, наличие причинно-следственной связи между манифестацией синдрома паркинсонизма и ЦВЗ. |
| Токсический паркинсонизм   | Наличие в анамнезе интоксикации соединениями марганца, 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МФТП), окисью углерода и др.   |
| Лекарственный паркинсонизм   | Наличие в анамнезе приема таких препаратов, как антипсихотические средства, метоклопрамид**, циннаризин и др.  |
| Посттравматический паркинсонизм (хроническая травматическая энцефалопатия) | Причинно-следственная связь с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) либо частыми повторными легкими ЧМТ.  |
| Нормотензивная гидроцефалия  | Апраксия ходьбы, недержание мочи, деменция, положительный тап-тест (уменьшение клинической симптоматики в ответ на выведение 40 - 50 мл ликвора при люмбальной пункции), на МРТ – резкое расширение боковых желудочков                                 |

|  |  |
|--|--|
|  | головного мозга.   |
| Структурные поражения (опухоли головного мозга, паразитарные образования и т.д.) | Диагноз подтверждается соответствующими данными нейровизуализационных исследований (КТ, МРТ).  |
| <b>Мультисистемные дегенерации</b>   |  |
| <b>А. Спорадические формы:</b>   |  |
| Мультисистемная атрофия  | Сочетание синдрома паркинсонизма с рано развивающимися вегетативными нарушениями (ортостатическая гипотензия, недержание или задержка мочи, сопровождающаяся у мужчин эректильной дисфункцией), возможно наличие признаков поражения мозжечка, на МРТ – изменение интенсивности сигнала от скорлупы, признаки оливопонтocerebellарной атрофии. |
| Прогрессирующий надъядерный паралич  | Сочетание преимущественно аксиального паркинсонизма с парезом вертикального взора (в особенности вниз), ранним развитием выраженной постуральной неустойчивости, грубой дизартрией и дисфагией, на МРТ - атрофия среднего мозга («симптом колибри»).   |
| Деменция с тельцами Леви   | Раннее сочетание синдрома паркинсонизма с когнитивными нарушениями, сопровождающимися зрительными галлюцинациями и флуктуирующими в течение суток.   |
| Кортикобазальная дегенерация   | Сочетание паркинсонизма в одной из конечностей с дистонией и миоклониями, феномен «чужой руки», апраксия, асимметричная атрофия теменно-височных отделов мозга по данным МРТ.  |
| <b>Б. Наследственные формы:</b>  |  |
| Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона – Коновалова)                  | Синдром паркинсонизма у лиц моложе 50 лет, наличие роговничного кольца Кайзера – Флейшера при исследовании со щелевой лампой, снижение уровня церулоплазмينا в крови, изменения показателей обмена меди, накопление меди в подкорковых ядрах головного мозга на МРТ,   |

|   |   |
|---|---|
|   | наличие мутаций в гене АТР7В.   |
| Болезнь Гентингтона   | Положительный семейный анамнез (аутосомно-доминантное наследование болезни), наличие хореических гиперкинезов, когнитивных и психопатологических нарушений, наличие экспансии тринуклеотидных СAG-повторов в 1-м экзоне гена НТТ. |
| Нейродегенерации с накоплением железа в головном мозге (NBIA) | Признаки накопления железа в подкорковых ядрах головного мозга на МРТ, генетическое исследование.   |

Критерии постановки клинического диагноза вторичного паркинсонизма и паркинсонизма при других мультисистемных нейродегенеративных заболеваниях приведены в Приложении А3. Алгоритм диагностики паркинсонизма представлен в Приложении Б.

### **2.1. Жалобы и анамнез**

Основные жалобы и анамнез описаны в подразделе 1.6 «Клиническая картина». Поскольку диагноз ставится на основании вышеуказанных критериев MDS, важно при расспросе пациента и сопровождающих лиц проводить целенаправленный расспрос с целью выявления «красных флажков». Также следует узнать у пациента, принимает ли он противопаркинсоническую терапию, и если принимает, то какие препараты и в течение какого срока. Следует уточнить время последнего приема лекарственного средства.

Следует также оценить наличие немоторных нарушений: нарушений обоняния, сна (в особенности РПБДГ), дневной сонливости, склонности к запорам, учащенного мочеиспускания, эректильной дисфункции, ортостатической гипотензии, аффективных и когнитивных нарушений, а также наличия галлюцинаторной и бредовой симптоматики [48, 50].

- **Рекомендуется** проводить опрос не только у пациентов, но и у родственников или ухаживающих лиц (т.н. информантов) для уточнения анамнеза [50 – 52].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *Когнитивные и аффективные нарушения, способные влиять на способность к критике собственного состояния, часто встречаются при БП [53, 54]. В*

силу того, что данные анамнеза имеют ценную роль в диагностике и лечении БП, нельзя недооценивать роль информантов в клинической практике.

- **Рекомендуется** уточнить влияние симптомов заболевания на повседневную активность и качество жизни всем пациентам для оценки тяжести заболевания [55 – 57].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** *Качество жизни и повседневная активность пациента не только отображают физическое и душевное благополучие пациента, но и служат ориентирами для контроля эффективности терапии. Для количественной оценки данных показателей применяется часть I шкалы MDS UPDRS «Немоторные аспекты повседневной жизни (nM-EDL)».*

## **2.2. Физикальное обследование**

Основные данные представлены в разделе 1.6 «Клиническая картина». Поскольку диагноз ставится на основании вышеуказанных критериев MDS, важно при физикальном осмотре обратить внимание на потенциальные критерии исключения и «красные флажки». Также следует отметить, что исследование двигательных функций проводится аналогично тому, как это описано в шкале MDS-UPDRS (Приложение Г1). Всем пациентам с подозрением на БП проводится полный неврологический осмотр. Следует также отметить, проводится ли осмотр на фоне приема противопаркинсонической терапии.

Во время беседы и осмотра оценивается речь пациента (её громкость, модуляция, четкость) и выразительность лица, общая двигательная активность. Далее оценивается наличие мышечной ригидности, тремора покоя, постурального и кинетического тремора. Двигательная активность также оценивается при пробах: пробы на пронацию-супинацию кистей, пробы с постукиванием носками стоп. Также в обязательном порядке следует попросить пациента встать и пройти как минимум на 10 метров. Во время этого следует оценить, как пациент встает со стула или кресла, походку (длину шага, высоту подъёма стопы, скорость поворотов, амплитуду движений рук, а также наличие застываний), позу. Проводится проба на постуральную устойчивость, или проба Тевенара. При осмотре также рекомендовано проведение пробы на ортостатическую гипотензию [47, 48].

## **2.3. Лабораторные диагностические исследования**

- **Рекомендуется** проводить общий (клинический) анализ крови, общий (клинический) анализ мочи, анализ крови биохимический общетерапевтический всем



пациентам при наличии коморбидных заболеваний, которые могут влиять на течение заболевания и/или режим терапии [58].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** На данный момент не существует надежных лабораторных биомаркеров для БП. Однако груз коморбидных состояний (например, сахарного диабета и артериальной гипертензии) значительно влияет на качество жизни пациентов и прогноз заболевания, а также на терапевтическую тактику [58, 59].

- **Рекомендуется** проводить ДНК-диагностику пациентам с семейными случаями (при наличии заболевания у 2 и более родственников) для определения риска развития БП у родственников [52].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** По данным исследований, < 10% всех случаев БП обусловлены мутациями известных генов, поэтому генетическое исследование позволяет поставить окончательный диагноз у небольшого количества пациентов. Поскольку на настоящее время не разработано специфического лечения для генетически обусловленной БП, целью данных исследований является определение прогноза течения заболевания и риска его возникновения у родственников. При аутосомно-доминантном типе наследования целесообразно проводить поиск мутаций в генах SNCA, LRRK2, GBA (для популяций, в которых характерна высокая частота встречаемости мутаций в данных генах). В случае раннего дебюта заболевания и наличия подозрений на аутосомно-рецессивный тип наследования целесообразно исследование генов PARK2, PINK1, DJ-1 [52].

#### **2.4. Инструментальные диагностические исследования**

- **Рекомендуется** проводить МРТ и/или КТ головного мозга пациентам с «красными флажками» или имеющих атипичную для БП клиническую картину с целью диагностики иных причин синдрома паркинсонизма [60, 61].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** Несмотря на то, что пациентам с БП часто назначаются нейровизуализационные исследования, основным методом диагностики остается клинический.

В случае, если клиническая картина у пациента отличается от классической БП, нейровизуализация может оказаться полезной и выявить некоторые относительно

специфические для МСА (атрофические изменения и гиперинтенсивность скорлупы, симптом «креста» и др.) (Приложение А3) или ПНП («симптом колибри», расширение III желудочка) признаки (Приложение А3), а также структурные изменения (гидроцефалию, опухоли и др.). Некоторыми авторами рекомендуется дополнять стандартные режимы МРТ режимом T2\*/SWI на аппаратах с напряженностью магнитного поля не менее чем 3 Тл, при котором оцениваются структуры компактной части черной субстанции (нигросома-1), в норме имеющие характерный вид «хвоста ласточки»; симптом «хвоста ласточки» исчезает уже в ранней стадии БП [48, 62].

- **Рекомендуется** проводить транскраниальную сонографию (ТКС) черной субстанции пациентам в диагностически сложных случаях, а также с целью ранней диагностики БП и выявления лиц из группы риска БП [63, 64].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** Гиперэхогенность черной субстанции (ГЭЧС) при транскраниальной сонографии отмечается у 90% пациентов с БП и связана с повышенным содержанием железа в черной субстанции. В большинстве исследований пороговым значением для ГЭЧС принята площадь > 0,2 см<sup>2</sup>. Специфичность данного метода составляет около 75%, потому его применение должно быть дополнено другими диагностическими процедурами. [48, 63].

- **Не рекомендуется** проводить ПЭТ-КТ головного мозга для рутинной диагностики БП; ПЭТ для пациентов с БП рекомендован только в исследовательских целях [48].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- **Не рекомендуется** проводить ОФЭКТ головного мозга для рутинной диагностики БП; ОФЭКТ с радионуклеидными лигандами для пациентов с БП рекомендован в целях дифференциальной диагностики БП и других форм дрожательных гиперкинезов (например, эссенциального, дистонического тремора и др.), ДТЛ с БА и функциональных нарушений [48].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** ПЭТ-КТ и ОФЭКТ головного мозга с лигандами, тропными к nigrostriarной системе являются методами, недоступными в широкой клинической практике [64, 65].

## **2.5. Иные диагностические исследования**

- **Не рекомендуется** применение фармакологической пробы с препаратами допа и ее производные для всех групп пациентов с целью диагностики БП [52, 66].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *Острая фармакологическая проба с препаратами допа и ее производные проводится пациентам, которые ранее не получали терапию, либо получали ее в малых дозах (до 300 мг/сут) и заключается в однократном приеме 250 – 1000 мг препаратов допа ее производных и оценкой двигательной сферы (часть III шкалы MDS UPDRS) до и через час после приема препарата. Положительной считается проба, в результате которой отмечается улучшение по шкале не менее чем на 30%. В настоящее время вместо острой фармакологической пробы рекомендовано проводить оценку эффективности терапии спустя 1 – 3 месяца после инициации противопаркинсонической терапии [67].*

- **Рекомендуется** проводить скрининговое исследование когнитивных функций всем пациентам БП для своевременного выявления и коррекции когнитивных нарушений [54].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** *Одними из наиболее распространенных немоторных симптомов БП являются когнитивные нарушения (КН). Наличие умеренных когнитивных нарушений на ранних стадиях БП является предиктором развития деменции. Для выявления КН применяется ряд нейропсихологических шкал, наиболее удобными из которых в клинической практике являются краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) (Приложение Г2) и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Приложение Г3) [48, 54].*

- **Рекомендуется** проводить скрининговое исследование расстройств сна всем пациентам БП для их своевременного выявления и коррекции [68 – 70].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** *Нарушения сна характерны для БП и включают в себя инсомнические, гиперсомнические и парасомнические расстройства. Данные нарушения влияют на качество жизни, а РПБДГ встречаются у большого числа пациентов и часто могут быть причиной травм либо самих пациентов, либо членов их семей. Также исследования показывают, что они могут быть ранними (немоторными) признаками БП*

и предикторами более тяжелого течения заболевания. Для их выявления может применяться шкала MDS-UPDRS (Приложение Г1) [48, 66 – 68].

- **Рекомендуется** проводить скрининговое исследование аффективных нарушений всем пациентам БП для их своевременного выявления и коррекции [71, 72].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** *Аффективные нарушения при БП являются фактором, который снижает качество жизни пациентов и требует коррекции. В тяжелых случаях их наличие достоверно ухудшает прогноз заболевания. Для их выявления используется Госпитальная шкала тревоги и депрессии (ГШТД) (Приложение Г4) [48, 71, 72].*

- **Рекомендуется** проводить скрининговое исследование психотических и поведенческих нарушений всем пациентам БП для их своевременного выявления и коррекции [52].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *Психотических и поведенческих нарушения при БП являются фактором, который снижает качество жизни пациентов и требует коррекции. Достоверно ухудшают прогноз заболевания. Для их выявления может применяться шкала MDS-UPDRS (Приложение Г1).*

### **3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

В лечении БП выделяют основные направления: 1) нейропротекторная терапия, целью которой является замедлить/остановить процесс нейродегенерации; 2) симптоматическая терапия, позволяющая уменьшить основные симптомы заболевания за счет коррекции возникающего в мозге нейромедиаторного дисбаланса; 3) хирургическое лечение; 4) реабилитация.

#### **3.1 Консервативное лечение болезни Паркинсона**

Основные противопаркинсонические препараты представлены в таблице 2.

**Таблица 2.** Противопаркинсоническая симптоматическая терапия болезни Паркинсона

| №  | Группа АТХ                                     | Механизм действия   | МНН  | начальная суточная доза                                 | максимальная суточная доза |
|----|--|---|--|---|----------------------------|
| 1. | Допа и ее производные                          | повышение синтеза дофамина  | леводопа + карбидопа**                                 | в соответствии с инструкцией                            | #1,5 г/сут (леводопа)      |
|    |  |   | леводопа + бенсеразид**                                | по 50 мг х 3 раза в день (леводопа) [81]                |                            |
|    |  |   | леводопа+энтакапон+ [карбидопа]                        | 50/12,5/200<br>100/25/200<br>150/37,5/200<br>200/50/200 |                            |
|    |  |   | леводопа + карбидопа гель для интестинального введения | 100 - 200 мг/сут  |                            |
| 2. | Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР)          | прямая стимуляция дофаминовых рецепторов (АДР), усиливает норадренергическую передачу (пирибедил**)         | #пирибедил**   | 50 мг/сут [746]   | 250 мг/сут                 |
|    |  |   | прамипексол**  | 0,125 мг 3 раза в день                                  | 4,5 мг /сут                |
|    |  |   | ропинирол  | 2 мг/сут  | 24 мг/сут                  |
| 3. | Моноаминоксидазы (тип В) ингибитор             | торможение катаболизма дофамина   | разагилин  | 1 мг  | 1 мг/сут                   |
| 4. | Производные адамантана                         | торможение обратного захвата дофамина пресинаптически м окончанием  | амантадин**  | 100 мг/сут  | 600 мг/сут                 |
| 5. | Антихолинергические средства (третичные амины) | снижение активности холинергической системы в условиях относительного ее преобладания над дофаминергической | тригексифенидил**<br>бипериден**                       | 1 мг 2 раза в день                                      | #6 мг/сут                  |

### **3.1.1. Лечение ранних стадий болезни Паркинсона**

#### **3.1.1.1. Нейропротективная, нейрорепаративная и модифицирующая течение заболевания терапия**

- **Рекомендуется** в настоящий момент не назначать пациентам препараты в качестве начальной терапии, основываясь только на нейропротективное, нейрорепаративное и модифицирующее течение заболевания действием [73].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** На данный момент не существует убедительных доказательств, свидетельствующих об эффективности препаратов с нейропротективным, нейрорепаративным и, модифицирующим течение заболевания, действием. В отношении

некоторых групп симптоматических препаратов (моноаминоксидазы (тип В) ингибиторы, агонистов дофаминовых рецепторов, производные адамантана\*\*, препараты допа и ее производные) существуют косвенные доказательства нейропротективного потенциала.

Данные исследований противоречивы и не позволяют принять однозначное решение. В ряде исследований показано, что селегилин, назначаемый на ранних стадиях БП, позволяет отсрочить в среднем на несколько месяцев необходимость в терапии препаратов допа и ее производных и это может быть вызвано симптоматическим эффектом [74, 75]. Результаты исследований TEMPO и ADAGIO с отсроченным назначением разагилина согласуются с возможностью модифицирующего действия данного препарата в дозе 1 мг/сут, однако данные исследования ADAGIO признаны как неоднозначные. [76 - 79]. Не существует убедительных данных о модифицирующем влиянии на течение болезни АДР [80 - 82]. В исследовании агониста дофаминовых рецепторов прамипексола\*\* с отсроченным стартом (PROUD) не выявлено признаков модифицирующего действия препарата на течение болезни [80].

В двух плацебоконтролируемых исследованиях, в том числе в одном исследовании с отсроченным стартом, не продемонстрировано убедительных доказательств модифицирующего влияния на течение заболевания препаратов допы и ее производных [83 - 86]. Тем не менее, в одном исследовании с низкой достоверностью показано положительное действие препаратов допа и ее производных на выживаемость [87]. В отношении антихолинергических средств, производных адамантана\*\* нет доступных для анализа исследований, которые бы свидетельствовали только о нейропротективном эффекте препарата. Лекарственные препараты без симптоматического эффекта в контролируемых исследованиях класса I - II [88, 89, 90], альфа-токоферола ацетат [74] не показали модифицирующего влияния на течение болезни. В настоящее время проводятся клинические исследования препаратов с новым механизмом действием.

### **3.1.1.2 Начальная симптоматическая терапия**

В качестве начальной терапии БП могут применяться моноаминоксидазы (тип В) ингибиторы, АДР, производные адамантана, антихолинергические средства, препараты допа и ее производные. Тактика симптоматической терапии пациентов с БП зависит от возраста пациента, стадии заболевания, инвалидизирующих симптомов, трудовой и повседневной активности пациента (Приложение Б). При этом следует учитывать баланс между эффективностью лечения и его безопасностью, симптоматической эффективностью препарата и его способностью откладывать развитие осложнений терапии.

- **Рекомендуется** назначать дофаминергические средства пациентам с симптомами паркинсонизма, которые ограничивают повседневную активность и вызывают озабоченность больного в качестве начальной терапии [73, 74, 79].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *Не доказано, что раннее начало дофаминергической терапии приводит к более благоприятному долгосрочному эффекту. Суточная доза препаратов подбирается постепенно, методом титрования или медленного наращивания дозы (Приложение А3).*

- **Рекомендуется** начинать лечение с монотерапии для повышения безопасности терапии [73, 74, 79].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *В последующем, если первоначально назначенный препарат в средней терапевтической дозе не оказал ожидаемого эффекта, переходят на комбинированную терапию (одномоментно назначают или увеличивают дозу не более чем одного препарата) [73, 74, 79].*

- **Рекомендуется** назначать лечение с моноаминоксидазы (тип В) ингибитора у пациентов с легкими двигательными нарушениями, независимо от возраста в качестве начальной терапии [75 - 79].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- **Рекомендуется** назначать лечение с АДР у пациентов с умеренно выраженными двигательными нарушениями и в возрасте до 70 - 75 лет, учитывая высокий риск развития моторных флуктуаций и дискинезий при более раннем дебюте [73, 91 - 95].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** *Необходимо назначать пациентам более молодого возраста АДР в качестве начальной терапии снижая потребность в назначении препаратов допа и ее производных и тем самым отсрочить развитие моторных флуктуаций и дискинезий. АДР снижают потребность в назначении препаратов допа и ее производных и тем самым отсрочить развитие моторных флуктуаций и дискинезии.*

- **Рекомендуется** отдавать предпочтение АДР, #прамипексолу\*\* (0,125 мг - 1,5 мг 3 раза в день) в качестве начальной терапии у пациентов с симптомами депрессии или апатии для их коррекции [96, 97, 118, 141, 146].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- **Рекомендуется** отдавать предпочтение АДР #ропиниrolу (2 - 24 мг в сутки), в качестве начальной терапии у пациентов с симптомами депрессии или апатии для их коррекции [97, 751].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** отдавать предпочтение АДР #пирибедилу\*\* (50 - 250 мг в сутки) в качестве начальной терапии у пациентов с симптомами депрессии или апатии для их коррекции [97, 746].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** *Кроме достаточного контроля двигательных нарушений, у АДР выявлен антидепрессивный эффект, что является важным, так как частота депрессивного синдрома при БП высока. Суточная доза АДР подбирается постепенно, методом титрования или медленного наращивания дозы (приложение А3).*

- **Не рекомендуются** применять эрголиновые производные АДР как препараты первой линии в связи с риском развития фиброза клапанов сердца и других фиброзирующих реакций (плевропульмонального/ретроперитонеального фиброза) [98, 99].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *Эффективность и безопасность различных препаратов АДР в соответствующих дозах примерно равна [98 - 100], поэтому препарат выбирают на основе индивидуальной чувствительности, с учетом спектра побочных эффектов и дополнительного действия данного средства, а также переносимости. Нет доказательств, что АДР с замедленным высвобождением имеют дополнительный эффект или более безопасны, но в некоторых случаях, например, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта они могут быть более предпочтительны. При назначении АДР необходим регулярный контроль за появлением осложнений, связанных с отеком нижних конечностей, дневной сонливостью, галлюцинациями, импульсивно-компульсивными расстройствами.*

*Препараты АДР в контролируемых исследованиях у пациентов на ранней стадии БП продемонстрировали большую эффективность в сравнении с плацебо [101 - 109]. Однако препараты допа и ее производные более эффективны, чем АДР. На фоне*



прогрессирования заболевания доля пациентов, способных оставаться на монотерапии АДР прогрессивно уменьшается до 20% после 5 лет лечения [82, 85, 88, 110 - 116]. В рандомизированных исследованиях препараты прамипексола\*\* и ропинирола с длительным высвобождением, принимаемые один раз в день, продемонстрировали схожую эффективность и переносимость в сравнении со стандартными препаратами [117, 118]. АДР эффективны в коррекции симптомов паркинсонизма у пациентов, уже находящихся на терапии препаратов допа и ее производных [119 - 141]. В небольших контролируемых исследованиях продемонстрировано, что раннее применение АДР способно уменьшать частоту развития моторных осложнений в сравнении с использованием препаратов допа и ее производных [82]. В единственном опубликованном исследовании, сравнивающим ропинирол с бромокриптином\*\* не было найдено различий в частоте возникновения дискинезий через 3 года [114]. При применении АДР чаще развивались галлюцинации, дневная сонливость, отеки нижних конечностей, чем при приеме препаратов допа и ее производных [81, 83, 92, 94 - 95]. При применении высоких доз АДР у 15% пациентов с БП развивается импульсивно-компульсивный синдром [95]. У больных с когнитивными нарушениями вероятность развития галлюциноза и обсессивно-компульсивного синдрома при применении АДР выше, поэтому при назначении АДР целесообразна краткая оценка нейропсихологического статуса. Прамипексол\*\* и ропинирол длительного высвобождения способствовали уменьшению симптомов болезни Паркинсона в ночное время и улучшали качество сна [139]. В сравнительном рандомизированном исследовании пирибедила\*\* и прамипексола\*\* у первого показана более низкая частота дневной сонливости в отсутствие существенных различий в выраженности терапевтического эффекта.

- **Рекомендуется** отдавать предпочтение препаратам допа и ее производным в качестве начальной терапии у пациентов с выраженными двигательными и когнитивными нарушениями, серьезными преморбидными заболеваниями, пожилого возраста (старше 70 лет) в связи с высоким риском нейропсихиатрических осложнений [85, 86, 140, 141].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **Не рекомендуется** начинать прием препаратов допа и ее производных с замедленным высвобождением или трехкомпонентного препарата леводопа+энтакапон+ [карбидопа] у пациентов в качестве начальной терапии, так как они не отдалают развитие моторных осложнений [142 - 148].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** В исследовании класса I на фоне приема комбинированного препарата леводопа+энтакапон+[карбидопа] у пациентов с БП без флуктуаций было достигнуто более высокое качество жизни в сравнении с леводопой/карбидопой\*\*. Но в исследовании STRIDE – PD (класс I) период до появления дискинезий в группе пациентов, принимавших леводопа+энтакапон+[карбидопа] было достоверно короче, чем в группе пациентов, принимавших леводопа+карбидопа\*\* с плацебо, при этом различий в отношении развития феномена «истощения конца дозы» не было отмечено [146].

- **Рекомендуется** применять производные адамантана или антихолинергические средства (тригексифенидил\*\*, бипериден\*\*) у пациентов при непереносимости дофаминергических средств и в некоторых других случаях (например, при невозможности исключить лекарственный паркинсонизм) в качестве начальной монотерапии [147, 148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** Использование антихолинергических средств (тригексифенидил\*\*, бипериден\*\*) ограничено отрицательным влиянием на когнитивные функции и возможным развитием нейропсихиатрических расстройств [149]. Противопоказанием для назначения антихолинергических средств являются закрытоугольная глаукома, тахикардия и выраженная гипертрофия предстательной железы у мужчин. Внезапное прекращение приема антихолинергических средств может сопровождаться синдромом отмены, поэтому отмена препаратов должна производиться постепенно.

### **3.1.1.3. Последующая коррекция симптоматической терапии**

- **Рекомендуется** поэтапно переходить на комбинированную терапию с применением 2 - 4 препаратов (АДР, препараты допа и ее производные, моноаминоксидазы (тип В) ингибитор, производные адамантана или антихолинергические средства) для поддержания двигательной активности [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

- **Рекомендуется** увеличение дозы АДР, переход на другой АДР или добавление препаратов допа и ее производных у пациентов с начала лечения с АДР для поддержания двигательной активности [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

- **Рекомендуется** увеличение дозы препаратов допа и ее производных, добавление АДР или моноаминоксидазы (тип В) ингибитора у пациентов с начала лечения с препаратов допа и ее производных для поддержания двигательной активности [148 - 153].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

- **Рекомендуется** добавление к дофаминергическим средствам антихолинергических средств [149] или #пропранолола\*\* (20, 40 и 80 мг/сут) для коррекции выраженного дрожания [148, 752].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

- **Рекомендуется** добавление к дофаминергическим средствам #клозапина (12,5 - 25 мг в сутки) для коррекции выраженного дрожания [148, 734].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** *Оставлять выбор корректора дрожания с учетом риска его побочного действия. Решение о назначении антихолинергических средств в качестве корректора дрожания принимается после нейропсихологического тестирования и исключения когнитивных нарушений. Использование антихолинергических средств ограничено отрицательным влиянием на когнитивные функции и возможным развитием нейропсихиатрических расстройств [149]. Противопоказанием для назначения антихолинергических средств являются закрытоугольная глаукома, тахикардия, выраженная гипертрофия предстательной железы у мужчин. Внезапное прекращение приема антихолинергических средств может сопровождаться синдромом отмены, поэтому отмена препаратов должна производиться постепенно.*

### **3.1.2. Лечение развернутой стадии болезни Паркинсона**

Развернутая стадия болезни Паркинсона (соответствует 3 - 4 стадии по шкале Хен - Яра) характеризуются нарастанием выраженности моторных и немоторных симптомов, что связано с неуклонным прогрессированием заболевания и гибелью значительной части nigrostriарных нейронов. На данной стадии усиливаются выраженные моторные флуктуации (колебания эффекта препаратов допа и ее производных) и дискинезии (избыточные движения на пике действия препаратов допа и ее производных), которые

приводят к ограничению повседневной активности. На этом этапе у пациентов отмечается значительное удлинение периодов «выключения» с нарастанием замедленности и появление застывания и выраженной гипофонии и других симптомов. Среди немоторных симптомов отмечается значительное нарастание болевых проявлений, тревоги, депрессии, апатии и когнитивных нарушений.

Лечение развернутых стадий болезни Паркинсона подразумевает коррекцию как двигательных симптомов, так и осложнений фармакотерапии, которые присоединяются по мере прогрессирования заболевания. Помимо моторного дефицита на развернутой стадии необходима оценка и коррекция широкого спектра немоторных симптомов (когнитивные, аффективные, психотические, вегетативные проявления, нарушения сна), которые представлены в соответствующих разделах.

### **3.1.2.1. Коррекция феномена «истощения конца дозы» препаратов допа и ее производных**

- **Рекомендуется** увеличение кратности приема препаратов допа и ее производные до 4 - 6 раз при сохранении неизменной суточной дозы или ее увеличение для коррекции моторных флуктуаций [150]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *Сокращение интервалов между приемами препаратов с увеличением кратности при сохранении суточной дозы. Такой подход, во-первых, позволяет уменьшить выраженность моторных флуктуаций за счет сокращения времени между приёмами препаратов допы и ее производных, а также может способствовать снижению риска лекарственных дискинезий за счет более длительного удержания пациента на относительно небольшой однократной дозе. Несмотря на то, что в связи с трудностью проведения исследований с плацебоконтролируемым дизайном, УУР и УУД недостаточно высоки, данный подход целесообразен по эмпирическим соображениям и может быть рекомендован практически всем пациентам на развернутой стадии болезни Паркинсона.*

- **Рекомендуется** полный или частичный перевод на трехкомпонентный препарат леводопа+энтакапон+[карбидопа] для коррекции моторных флуктуаций [151 - 157].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** *Добавление к препарату допа и ее производные энтакапона позволяет продлить эффект разовой дозы и способствует уменьшению моторных флуктуаций. Замена проводится в эквивалентной двухкомпонентному препарату дозе (трехкомпонентный препарат леводопа+энтакапон+[карбидопа] по леводопе представлен в дозах 50/100/150 и 200 мг). Возможна комбинация в один прием трехкомпонентного и двухкомпонентного препарата, что позволяет продлить эффект разовой дозы.*

- **Рекомендуется** возможная частичная замена двухкомпонентного препарата допа и ее производные на трехкомпонентный препарат леводопа+энтакапон+[карбидопа] в часы наибольшей активности пациента [154 - 157].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- **Рекомендуется** прием разагилина в качестве адъювантной терапии для коррекции моторных флуктуаций [158 - 161].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** *В контролируемых исследованиях показано способность разагилина в дозе 1 мг в сутки уменьшать периоды «выключения» и продлевать эффект разовой дозы, в среднем на 1 час. Препарат меньше провоцирует психотической симптоматики [158 - 161].*

- **Рекомендуется** добавление одного из АДР, прамипексола\*\*, ропинирола или повышение дозы или перевод с одного АДР на другой для коррекции моторных флуктуаций [162 - 169].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

- **Рекомендуется** добавление одного из АДР, пирибедила\*\* или повышение дозы или перевод с одного АДР на другой для коррекции моторных флуктуаций [162 - 172].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *Добавление АДР позволяет уменьшить период «выключения», более чем на 1 час. Эрголиновые АДР не рекомендованы в терапии развернутых стадий в связи с высоким риском побочных эффектов, который превышает ожидаемую эффективность. Решение о добавлении АДР к терапии пациентов с развернутыми стадиями болезни Паркинсона должно приниматься только после*

оценки когнитивного статуса и риска психотических симптомов. В случае выраженных когнитивных нарушений и наличия даже «малой» психотической симптоматики добавлений этой группы препаратов не рекомендовано.

- **Рекомендуются** оставлять выбор АДР на усмотрение врача в связи с недоказанностью преимуществ какого-либо из препаратов на развернутой стадии [173 - 177].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** Нет данных о преимуществах одного АДР над другими. В ряде случаев, при недостаточной эффективности АДР и плохой переносимости может быть рекомендована замена одного препарата на другой в эквивалентных дозах. Может быть замена день в день из принципа эквивалентности доз: 1 мг прамипексола\*\* – 4 мг ропинирола и 100 мг пирибедила\*\*.

- **Рекомендуются** прием как стандартных, так и пролонгированных форм АДР для контроля за двигательными симптомами [178 - 180].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** Нет убедительных доказательств о преимуществах пролонгированных форм над стандартными формами АДР и это остается на усмотрение врача. В ряде случаев пролонгированные формы могут иметь преимущества, но не по клинической эффективности. Однократный прием может обеспечить комплаентность к терапии и более удобен у некоторых пациентов. Данные о преимуществах по эффективности или безопасности у разных форм недостаточно убедительны.

### **3.1.2.2. Коррекция выраженных моторных флуктуаций и дискинезий при неэффективности доступных комбинаций противопаркинсонических препаратов**

На развернутой (4 и 5 стадиях по шкале Хен - Яра) болезни Паркинсона с выраженными моторными флуктуациями и дискинезиями при неэффективности доступных комбинаций противопаркинсонических препаратов рекомендована установка помпы с леводопа+карбидопа гелем для интестинального введения.

Показания назначения терапии леводопа+карбидопа - гелем для интестинального введения в случае недостаточного контроля за двигательными симптомами на фоне адекватной пероральной терапии на развернутой стадии согласно экспертному консенсусу [190, 122]:

- не менее 5 раз в день прием препаратов допа и ее производных;
- не менее 2 часов периода «выключения» в течение дня;
- не менее 1 часа инвалидизирующих дискинезий в сутки.

Должен сохраняться высокий уровень повседневной активности в периоде «включения».

- **Рекомендуется** рассмотреть установку помпы с леводопа+карбидопа гелем для интестинального введения в случае отсутствия клинического эффекта других методов терапии с целью обеспечения непосредственного поступления препарата допа и ее производные к месту всасывания в тонком кишечнике и поддержания постоянного уровня ее концентрации в крови вплоть до 24 часов [190 - 201].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** *На развернутой стадии отмечается снижение эффективности пероральной формы препаратов допа и ее производных и других таблетированных противопаркинсонических препаратов, поскольку на фоне прогрессирования заболевания и изменения моторики желудка, допа и ее производные перестают попадать в тонкий кишечник вместо непосредственного всасывания. Гель вводится с помощью портативной помпы непосредственно в просвет двенадцатиперстной или верхней отдел тощей кишки через постоянный дуоденальный зонд, установленный путем чрезкожной эндоскопической гастростомии [190 - 192].*

- **Рекомендуется** переводить с пероральных форм препаратов допа и ее производных на леводопа+карбидопа гель для интестинального введения у пациентов на развернутой стадии для достижения контроля за двигательными симптомами и повышения качества жизни [194 - 201].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** *Применение терапии леводопа+карбидопа геля для интестинального введения приводит к статистически значимому увеличению количества часов без дезадаптирующих дискинезий у пациентов по сравнению с оптимизированной пероральной терапией [194]. Применение терапии леводопа/карбидопа геля для интестинального введения статистически значимо эффективнее по количеству часов без моторных флуктуаций по сравнению с пероральной стандартной формой леводопа+карбидопа [194]. Пролонгированное применение леводопа+карбидопа геля для интестинального введения способствует статистически значимому стойкому снижению выраженности моторных и немоторных симптомов, сокращению периодов*

«выключения» в среднем на 4,2 – 5,3 часа и дискинезий в среднем на 1,7 часа в сутки [195, 196]. Применение терапии леводопа+карбидопа геля для интестинального введения достоверно улучшает качество жизни [197].

- **Рекомендуется** рассмотреть нейрохирургическое лечение при недостаточно контролируемой консервативной терапии для коррекции моторных флуктуаций [202 - 205].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** см. соответствующий раздел «Нейрохирургическое лечение болезни Паркинсона».

### **3.1.2.3. Коррекция замедленного наступления или отсутствие эффекта разовой дозы препаратов допа и ее производных**

- **Рекомендуется** прием препаратов допа и ее производных на пустой желудок (за 60 мин до еды), прием препаратов допа и ее производных в растворенном виде, соблюдение низкобелковой диеты в течение дня, назначение стимуляторов моторики желудочно-кишечного тракта (домперидона) для коррекции замедленного наступления или отсутствия эффекта конца дозы [206, 735].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** Исследований клинической эффективности коррекции замедленного наступления или отсутствия эффекта разовой дозы препаратов допа и ее производных не проводилось, однако некоторые выводы можно сделать из рекомендаций экспертов.

### **3.1.2.4. Коррекция феномена «включения-выключения» и неравномерного эффекта разовой дозы препаратов допа и ее производных**

- **Рекомендуется** использовать подходы к феномену «истощения конца дозы», а также к замедленному наступлению или отсутствию эффекта разовой дозы препаратов допа и ее производных для коррекции феномена «включения-выключения» [150, 206].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** Применяются те же подходы, что и к коррекции феномена «истощения конца дозы» препаратов допа и ее производных (см. подраздел 3.1.2.1.),



*феномена замедленного наступления или отсутствия эффекта разовой дозы препаратов допа и ее производных (см. подраздел 3.1.2.3.).*

### **3.1.2.5. Коррекция непредсказуемых флуктуаций эффекта разовой дозы препаратов допа и ее производных**

- **Рекомендуется** оценить адекватность доз препаратов допа и ее производных (излишне малые дозы не обеспечивают полноценного длительного эффекта), увеличить разовую дозу, увеличив интервал между приемами препарата до 4 - 5 часов для коррекции непредсказуемых флуктуаций эффекта разовой дозы [150].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** рассмотреть нейрохирургическое лечение при недостаточно контролируемой консервативной терапии для коррекции непредсказуемых флуктуаций эффекта разовой дозы [202 - 205].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** *см. соответствующий раздел «Нейрохирургическое лечение болезни Паркинсона».*

- **Рекомендуется** использовать подходы к феномену «истощения конца дозы», а также к замедленному наступлению или отсутствию эффекта разовой дозы препаратов допа и ее производных для коррекции непредсказуемых флуктуаций эффекта разовой дозы препаратов допа и ее производных [150, 206].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *Применяются те же подходы, что и к коррекции феномена «истощения конца дозы» препаратов допа и ее производных (см. подраздел 3.1.2.1.), феномена замедленного наступления или отсутствия эффекта разовой дозы препаратов допа и ее производных (см. подраздел 3.1.2.3.).*

### **3.1.2.6. Коррекция феномена застываний при ходьбе**

Застывания при ходьбе представляют собой уникальный феномен, встречающийся у пациентов с БП, который характеризуется внезапными короткими эпизодами нарушения способности инициировать ходьбу или продолжить движение.

- **Рекомендуется** при наличии застываний при ходьбе в периоде «выключения» использовать подходы к коррекции феномена «истощения конца дозы» препаратов допа и ее производных [150].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** при наличии застываний при ходьбе использовать методы реабилитации с зрительными или звуковыми сигналами для облегчения начала движения [73].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** см. соответствующий раздел «Медицинская реабилитация при болезни Паркинсона».

### **3.1.2.7. Коррекция дискинезий пика дозы**

- **Рекомендуется** добавление АДР или повышение дозы АДР при одновременном снижении дозы препаратов допа и ее производных для коррекции лекарственных дискинезий [207 - 208].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** *Возможность снижения риска дискинезий путем длительного применения более высокой доз АДР вместо наращивания дозы препаратов допа и ее производных в основном проведены на ропинироле, который обеспечивает наиболее значительный разброс рекомендованных к применению доз (от минимально эффективной 8 мг до максимальной 24 мг в сутки), причем исследования носили исключительно открытый дизайн. Учитывая риск провокации психотических и когнитивных нарушений при применении максимальных доз должно проводиться только при тщательном отборе пациентов с обязательной нейропсихологической оценкой.*

- **Рекомендуется** увеличение кратности приемов с уменьшением однократной дозы препаратов допа и ее производных для коррекции лекарственных дискинезий пика дозы [206].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *Увеличение количества приемов позволяет распределить суточную количество препарата с уменьшением однократной дозы препаратов допа и ее производных. Несмотря на то, что в связи с невозможностью проведения*

*исследований с плацебоконтролируемым дизайном, УУР и УУД недостаточно высоки, данный подход эффективен и может быть рекомендован практически всем пациентам с лекарственными дискинезиями пика дозы.*

- **Рекомендуется** прием амантадина\*\* у пациентов для коррекции лекарственных дискинезий [209 - 213].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** *Добавление амантадина\*\* к терапии препарата допа и ее производные в дозе 200 мг в сутки достоверно позволяет уменьшить проявления лекарственных дискинезий. Решение о добавлении амантадина\*\* к терапии должно приниматься только после нейропсихологического тестирования и оценки когнитивного статуса. При выраженных когнитивных нарушениях с риском психозов терапия амантадином\*\* не рекомендована.*

- **Рекомендуется** рассмотреть пробную терапию #клозапином (6,25 — 25 мг) при неэффективности других препаратов, учитывая высокие риски побочных эффектов для коррекции лекарственных дискинезий [214 – 218, 734].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** *Возможность уменьшения лекарственных дискинезий на фоне терапии показана в небольшом количестве исследований [214 - 218]. В связи с тем, что клозапин является атипичным антипсихотическим средством, который сам по себе может провоцировать развитие симптома паркинсонизма, применение его возможно только при тяжелых инвалидизирующих дискинезиях, когда ожидаемая польза превышает риск, а возможность использования других методов полностью исчерпана.*

- **Рекомендуется** рассмотреть нейрохирургическое лечение при недостаточно контролируемой консервативной терапии у пациентов для коррекции дискинезии пика дозы [219 - 222].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** *см. соответствующий раздел «Нейрохирургическое лечение болезни Паркинсона».*

### **3.1.2.8. Коррекция двухфазных дискинезий**

- **Рекомендуется** увеличить разовую дозу препаратов допа и ее производных, уменьшив число приемов (очередная доза должна быть принята не ранее, чем будет завершен полный цикл дискинезий) для коррекции двухфазных дискинезий [206, 223].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *Увеличение разовой дозы препарата допа и ее производные, уменьшив число приемов позволяет привести к управляемости дискинезий и использование подходов к коррекции дискинезий пика дозы. Несмотря на то, что в связи с невозможностью проведения исследований с плацебо-контролируемым дизайном, данный подход может быть рекомендован пациентам с лекарственными двухфазными дискинезиями.*

- **Рекомендуется** рассмотреть нейрохирургическое лечение при недостаточно контролируемой консервативной терапии для коррекции двухфазных дискинезий [219 - 222].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** *см. соответствующий раздел «Нейрохирургическое лечение болезни Паркинсона».*

### **3.1.2.9. Коррекция дистонии периода «выключения»**

- **Рекомендуется** использование подходов к коррекции феномена истощения разовой дозы препаратов допа и ее производных у пациентов для коррекции дистонии периода «выключения» [223].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** увеличение дозы АДР или препаратов допа и ее производных для коррекции дистонии периода «выключения» [223].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *увеличение дозы АДР или препаратов допа и ее производных позволит удлинить период «включения» и тем самым снизить вероятность развития дистонии периода «выключения». Несмотря на то, что в связи с невозможностью проведения исследований с плацебоконтролируемым дизайном, данный подход может быть рекомендован пациентам.*

- **Рекомендуется** рассмотреть нейрохирургическое лечение при недостаточно контролируемой консервативной терапии для коррекции дистонии периода «выключения» [219 - 222].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** см. соответствующий раздел «Нейрохирургическое лечение болезни Паркинсона».

- **Рекомендуется** введение инъекций ботулинического токсина тип А\*\* в мышцы, вовлеченные в гиперкинез для коррекции дистонии периода «выключения» [223, 753].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** Исследований клинической эффективности инъекции ботулинического токсина тип А\*\* в мышцы, вовлеченные в гиперкинез у пациентов для коррекции фокальной дистонии периода «выключения» не проводилось, однако некоторые выводы можно сделать из рекомендаций экспертов. При цервикальной дистонии эффективные дозы варьируют от 50 до 150 единиц, при болезненной дистонии стопы – около 100 единиц. Действие препарата сохраняется до 3 месяцев. Желательно использование ультразвука в качестве метода наведения.

### **3.1.3. Лечение декомпенсации болезни Паркинсона**

**Можно выделить 5 факторов развития декомпенсации:** 1) изменение схемы и неадекватность противопаркинсонической терапии; 2) прием средств, блокирующих дофаминовые рецепторы; 3) интеркуррентные заболевания (ОНМК, ОИМ); 4) состояния, связанные с развитием дегидратации; 5) особенности течения самого заболевания. По особенностям течения и механизмам развития можно выделить 5 вариантов острой декомпенсации: **акинетическая форма (акинетический криз)** - характеризуется в первую очередь, резким нарастанием гипокинезии и ригидности с развитием обездвиженности, анартрии и нарушения глотания; **акинетико-гипертермическая форма** (злокачественный синдром) - помимо проявлений акинетического криза, характеризуется гипертермией (гиперпирексией); **дискинетическая форма** – характеризуется тяжелыми дискинезиями, часто сопровождающимися моторными флуктуациями и иногда гипертермией; **психотическая (делириозная) форма** – характеризуется преобладанием спутанности сознания и психотическими расстройствами и **смешанная форма** характеризуется комбинацией различных симптомов. Кроме того, у

пациентов с БП, принимающих моноаминоксидазы (тип В) ингибиторы в случае их сочетания с антидепрессантами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, можно столкнуться с развитием **серотонинергического синдрома**.

- **Рекомендуется** исключить провоцирующие факторы у пациентов при развитии острой декомпенсации болезни Паркинсона для уменьшения их влияния на состояние [224].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** *Наиболее значимым фактором развития острой декомпенсации является изменение схемы противопаркинсонической терапии. Препараты может отменить сам пациент или врач, считая их неэффективными, часто к декомпенсации приводит перерыв в приеме препаратов в момент длительных хирургических вмешательств. В этом случае чаще у пациента отмечается акинетический криз, либо может развиться злокачественная акинетико-гипертермическая форма, где помимо резкого нарастания мышечного тонуса и ограничений движения будет отмечаться повышение температуры тела и другие вегетативные проявления. Кроме того, доза препаратов может быть снижена через опосредованные механизмы: например, при нарушении всасывания. Поэтому в отсутствие произвольного изменения схемы приёма у пациентов с декомпенсацией необходимо исключать заболевания желудочно-кишечного тракта, которые могут привести к мальабсорбции. Пациент может значительно превысить принимаемую им дозу препаратов допа и ее производных, что приведёт к развитию некорректируемых «изматывающих» дискинезий и декомпенсации в виде дискинетической формы, либо, злокачественного ее варианта с тяжелой гипертермией. Всем пациентам с острым ухудшением состояния необходим мониторинг интеркуррентных заболеваний/состояний (инфекции, кардиоваскулярная патология, травмы, метаболические нарушения), которые могут вызвать как декомпенсацию по двигательной сфере, так и по психической с развитием делирия [224].*

- **Рекомендуется** обеспечить адекватную инфузионную терапию, а также контроль за обеспечением жизненно важных функций у пациентов при любом варианте декомпенсации для поддержания функции дыхания и гемодинамики [225 - 227].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** *независимо от причины декомпенсации, первоочередное значение имеют поддержание дыхания и гемодинамики. При выраженной дыхательной недостаточности приходится прибегать к интубации и ИВЛ. При острой почечной*

недостаточности может потребоваться гемодиализ. Важное значение имеет инфузионная терапия, направленная на коррекцию нарушений водно-электролитного и кислотно-щелочного балансов, в частности метаболического ацидоза. Для снижения температуры применяются препараты из группы другие анальгетики и антипиретики и методы внешнего охлаждения. При необходимости проводится зондовое или парентеральное питание. Важное значение имеет предупреждение аспирации. Для профилактики инфекции, прежде всего пневмонии, у обездвиженных больных показана антибактериальная терапия. Одновременно необходима профилактика тромбоза глубоких вен голени (малые дозы гепарина натрия\*\*, бинтование нижних конечностей) и пролежней (регулярные повороты в постели), тщательный уход за кожей. У больных с БП по возможности следует избегать введения пропофола\*\*, способного вызвать тяжелые дискинезии, также фентанила\*\*, морфина\*\* и других опиоидов\*\*.

- **Рекомендуется** вернуться к приему отмененного/уменьшенного по дозе препарата у пациентов при акинетических вариантах декомпенсации, обусловленной нарушением приема дофаминергической терапии для восполнения дофаминергического дефицита [228, 229].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** При отмене АДР или прочих дофаминергических средств (ингибиторов КОМТ) в зависимости от клинической ситуации возможно, как возобновление приема отмененного препарата, так и компенсирующее повышение дозы стандартного препарата допа и ее производные на 100 - 300 мг/сут. Если декомпенсация – результат отмены препарата допа и ее производные, то ее следует назначить вновь, но в более низкой дозе, а затем при необходимости осторожно повышать дозу до прежней в течение нескольких дней. Если декомпенсация вызвана снижением дозы препарата допа и ее производные, то ее следует постепенно повышать (на 100 мг/сут) до достижения эффекта. К повышению дозы препарата допа и ее производные прибегают и в том случае, если декомпенсация возникла спонтанно, на фоне неизменной схемы лечения. Учитывая нарушение глотания препарат допа и ее производные может быть введен в растворенном виде через назогастральный зонд [230 - 233].

- **Рекомендуется** обязательная отмена средств, блокирующих дофаминергические рецепторы у пациентов в случае развития акинетического криза и его злокачественного варианта для коррекции острой декомпенсации [234 - 236].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** К блокаторам дофаминовых рецепторов относятся в первую очередь антипсихотические средства, причем как типичные, так и атипичные их формы. Кроме этого, необходимо помнить, что такой препарат как метоклопрамид\*\*, часто применяемый как в терапии, так и в хирургии для коррекции гастроэнтерологических расстройств и уменьшения тошноты и рвоты также может вызвать блокаду дофаминергических рецепторов и развитие острой декомпенсации. Возможно развитие декомпенсации даже при применении атипичного антипсихотического средства [234 - 240].

- **Рекомендуется** добавить к лечению инфузии амантадина\*\* у пациентов при акинетическом кризе и злокачественном акинетико-гипертоническом варианте декомпенсации для коррекции акинетического состояния [241 - 243].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** несмотря на отсутствие систематизированных исследований амантадина\*\* длительное время применяется как в лечении болезни Паркинсона, так и в коррекции злокачественного нейролептического синдрома, который по механизму развития очень схож с акинетико-гипертермическим вариантом декомпенсации. Механизм действия амантадина\*\* связан с блокадой глутаматергических рецепторов NMDA-типа, чем и объясняется его эффективность в лечении декомпенсации БП, учитывая важнейшую роль усиления высвобождения глутамата в развитии острой декомпенсации. По данным J. Kornhuber и M. Weller (1994), снижение активности дофаминергической системы индуцирует гиперактивность глутаматергических систем, с которой могут быть связаны симптомы острого ухудшения состояния. При умеренно выраженной декомпенсации амантадин\*\* вводят в/в в дозе 200 мг (500 мл) 2 раза в день в течение 5 - 10 дней. При тяжелой декомпенсации в дозе 200 мг (500 мл) 3 раза в день в течение 10 - 14 дней. Эффект амантадина\*\* при парентеральном введении развивается в первые 5 - 10 дней, а затем стабилизируется. После прекращения парентерального введения во избежание ухудшения обязательен переход на прием амантадина\*\* внутрь в дозе 300 – 600 мг/сут [241 - 243].

- **Рекомендуется** в первую очередь снизить дозу дофаминергических средств пациентов в случае развития дискинетической формы декомпенсации для уменьшения выраженности дискинезий [244 - 245].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**



**Комментарии:** В ряде случаев на фоне избыточного поступления дофаминергических средств у пациентов развиваются тяжелые, некорректируемые, изматывающие дискинезии. В ряде случаев они сопровождаются выраженной температурной реакцией с гипертермией до 40 градусов и повышением уровня КФК. В случае развития дискинетического варианта декомпенсации необходимо ограничить дозу дофаминергических средств, но при этом нельзя полностью их отменять. Снижение доз должно быть постепенным с уменьшением на 100 мг препарата допа и ее производные в сутки до достижения стабилизации [244 - 245].

- **Рекомендуется** использование инфузии амантадина\*\* у пациентов при декомпенсации для уменьшения выраженности дискинезии [246 - 250].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** Производные адамантана имеют хорошую доказательную базу и длительное время используются как средства коррекции лекарственных дискинезий у пациентов с БП. При ургентных состояниях предпочтение необходимо отдавать инфузионной форме, которая позволяет получить более быстрый ответ на терапию. Рекомендуемая доза 200 мг (500 мл) 2 - 3 раза в день в зависимости от состояния в течение 10 - 14 дней с последующим переводом на пероральный прием 300 - 600 мг в сутки. Учитывая частое наличие у пациентов с дискинезиями когнитивных и психотических проявлений необходимо соблюдать осторожность в ведении препарата и применять его только тогда, когда ожидаемая польза превышает возможные риски [246 - 250].

- **Рекомендуется** использовать только 2 атипичных антипсихотических средств – #кветиапин\*\* и клозапин у пациентов с делириозным вариантом декомпенсации БП для коррекции психотических симптомов [251 – 256, 734].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарий:** #Кветиапин\*\* и клозапин являются наиболее изученными атипичными антипсихотическими средствами, применяющимися при психозах при БП.

- **Рекомендуется** начинать терапию с самых минимальных доз: клозапин - стартовая доза 6,25 мг на ночь с постепенным увеличением при необходимости до 12,5 – 75 мг/сут (в виду угрозы агранулоцитоза рекомендуется контроль лейкоцитов раз в неделю в течение как минимум 6 месяцев); #кветиапин\*\* - с постепенным увеличением от 12,5 мг на ночь при необходимости до 25 – 200 мг/сут (может провоцировать артериальную гипотензию и требует контроля АД) [256]. Вследствие

гиперчувствительности к антипсихотическим средствам, назначение иных препаратов этой группы (помимо #кветиапина\*\* и клозапина), прежде всего типичных антипсихотических средств, не рекомендуется, так как это может стать само по себе непосредственно причиной развития декомпенсации в виде злокачественным нейролептического синдрома или акинетического криза [251 - 255].

### **3.1.4. Лечение когнитивных нарушений при болезни Паркинсона**

Лечение пациентов с когнитивными расстройствами (КР) при болезни Паркинсона определяется тяжестью когнитивного дефекта и его влиянием на разные стороны повседневной жизни пациента, а также основным и сопутствующими заболеваниями. Подходы к лечению принципиально разнятся в зависимости от того, достигают ли КР степени деменции. Они включают как лекарственные, так и немедикаментозные методы и подразумевают коррекцию не только когнитивных, но и других нервно-психических (поведенческих, психотических, аффективных) нарушений.

При появлении у пациентов когнитивных нарушений необходима оценка и, при необходимости, коррекция уже проводимой терапии: уменьшение дозировки или отмена препаратов, способных оказывать негативное влияние на познавательные функции.

Существуют отдельные исследования, свидетельствующие о возможном положительном влиянии на динамику когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона некоторых дофаминергических средств. В частности, есть данные в отношении амантадина\*\*, моноаминоксидазы (тип В) ингибиторы разагилина, АДР пирибедила\*\* [256 - 260], однако существующая база недостаточно для вынесения окончательного суждения. Следует также помнить, что в случае быстрого прогрессирования КР или развития деменции дофаминергические средства (главным образом, АДР) могут провоцировать появление у пациентов с БП психотических расстройств.

#### **3.1.4.1. Лечение умеренного когнитивного расстройства при болезни Паркинсона**

Тактика ведения пациентов с умеренными когнитивными расстройства включает две основные цели - вторичную профилактику прогрессирования КР (профилактику деменции) и уменьшение выраженности КР и их влияния на жизнь пациента. В настоящее время данных, подтверждающих преимущества какого-либо медикаментозного лечения у пациентов с УКР при болезни Паркинсона, не достаточно. Текущие исследования нефармакологических методов лечения когнитивной дисфункции при БП также очень

ограничены по количеству и качеству. Необходимо придерживаться общих правил ведения пациентов с УКР, включающих коррекцию модифицируемых факторов риска, а также немедикаментозные методы, такие как физическая активность и тренинг когнитивных функций. Среди нефармакологических методов коррекции когнитивных нарушений при болезни Паркинсона рассматриваются варианты неинвазивной стимуляции мозга с использованием транскраниальной магнитной стимуляции (TMS) и транскраниальной стимуляции постоянным током (tDCS) [261]. Несмотря на отдельные данные, свидетельствующие о положительном влиянии стимуляции на некоторые когнитивные функции, требуется дополнительная оценка эффективности и безопасности в более широкомасштабных исследованиях [262, 263].

- **Рекомендуется** по мере возможности отмена препаратов с потенциально негативным действием на когнитивные функции у всех пациентов с БП для коррекции когнитивных расстройств [264, 265].

**Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)**

**Комментарии:** *КР могут быть прямым следствием приема препаратов с седативным и холинолитическим действием, бета-адреноблокаторов, что подчеркивает важность анализа и коррекции сопутствующей медикаментозной терапии [266, 267].*

- **Рекомендуется** оптимальная физическая активность всем пациентам с УКР для улучшения общего состояния когнитивной сферы [268, 269].

**Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии:** *Гиподинамия является одним из основных факторов риска деменции. В многочисленных исследованиях показан протективный эффект комбинированных физических упражнений у лиц пожилого возраста независимо от когнитивного статуса [270]. В клинических исследованиях показано, что у пациентов с болезнью Паркинсона различные формы и уровни интенсивности упражнений могут улучшить когнитивные функции, особенно регуляторные [271, 272]. Однако наиболее эффективные формы, интенсивность, механизмы и продолжительность упражнений еще не определены. Данные клинических исследований показывают, что более интенсивная программа аэробных упражнений, включающая силовые и на равновесие тренировки, может способствовать большему когнитивному эффекту [273 - 276].*

- **Рекомендуется** выполнение упражнений для стимуляции когнитивных функций (проведение когнитивного тренинга) всем пациентам с УКР для улучшения повседневной активности [277 - 279].

**Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** когнитивная стимуляция у пациентов может осуществляться как путем активных упражнений (когнитивного тренинга), так и за счет поддержания высокого уровня бытовой, социальной и профессиональной активности. Предполагается, что у пациентов с УКР когнитивная стимуляция позволяет более интенсивно задействовать когнитивный резерв. Предложено множество техник когнитивного стимулирования, что затрудняет анализ совокупной информации и не позволяет сделать однозначные выводы об эффективности той или иной методики [276]. Согласно систематическим обзорам, желательные эффекты такого вмешательства превышают возможные риски и, таким образом, могут быть рекомендованы всем пациентам с УКР, однако из-за ограниченного количества данных в отношении применения когнитивной стимуляции у пациентов с болезнью Паркинсона этот вывод носит условный характер [280 - 283].

- **Не рекомендуется** назначение антихолинэстеразных средств у пациентов с УКР при исключении деменции для коррекции когнитивных функций [284].

**Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии:** ИХЭ относятся к медикаментозным средствам, применяемым в лечении различных нозологических форм деменции, в том числе при болезни Паркинсона. Тем не менее, в РКИ различных антихолинэстеразных средств (донепезила и ривастигмина\*\*) не удалось показать эффектов данной терапии при УКР с позиции сроков развития последующей деменции [284, 285]. Кроме того, в терапевтических группах была достоверно повышена частота нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердца. В совокупности, это не позволяет рекомендовать подобную терапию при ведении пациентов с УКР. Поскольку граница между синдромом УКР и легкой деменцией не всегда отчетлива, при решении вопроса о назначении ИХЭ требуется тщательный анализ конкретной клинической ситуации.

#### **3.1.4.2 Лечение деменции при болезни Паркинсона**

Основой терапии является применение базисных препаратов для лечения деменции, к которым относятся два типа препаратов - антихолинэстеразные средства (ИХЭ) и мемантин\*\* (по химическому действию представляющий собой антагонист глутаматных NMDA-рецепторов). Данные препараты не только влияют на ключевые проявления КР [286], но также способствуют улучшению общего функционального

статуса пациента, качества жизни как самого пациента, так и окружающих его людей, оказывают положительное влияние на выраженность сопутствующих нервно-психических нарушений.

Оценка эффективности противодementной терапии должна осуществляться на регулярной основе не реже одного раза в 6 месяцев или в зависимости от изменения состояния пациента.

- **Рекомендуется** применение антихолинэстеразных средств (#донепезила (5, 10 мг в сут) или #ривастигмина\*\* (3 — 12 мг в сут) для лечения легкой и среднетяжелой степени деменции [286 - 289].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

- **Рекомендуется** возможное применение #галантамина\*\* (8 - 24 мг/сут) при неэффективности и непереносимости других антихолинэстеразных средств для лечения легкой и среднетяжелой степени деменции [290].

**Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** Холинергический дефицит - один из факторов развития деменции при БП. Поэтому холинергическая терапия может считаться базовой в лечении когнитивных нарушений при болезни Паркинсона, а ИХЭ - препаратами выбора. ИХЭ оказывают значительное влияние на внимание, скорость обработки информации, регуляторные функции, память и речь по сравнению с плацебо. Для лечения деменции при болезни Паркинсона официально одобрен только один препарат из группы антихолинэстеразных средств – ривастигмин\*\*, представляющий собой селективный ингибитор ацетил- и бутирилхолинэстераз головного мозга, имеющий наибольшую доказательную базу [291]. А галантамин менее хорошо изучен. В отношении других ингибиторов ацетилхолинэстеразы (донепезил и галантамин\*\*) также проводились КИ с целью оценки эффективности и безопасности применения в лечении пациентов с деменцией при болезни Паркинсона. Результаты клинических исследований в отношении применения донепезила носят противоречивый характер, что затрудняет оценку его эффективности в лечении деменции при болезни Паркинсона [287]. Оценка эффективности и безопасности применения галантамина\*\* проведена в одном открытом контролируемом исследовании [290]. Тем не менее, многие эксперты, считают возможным назначение галантамина\*\* для лечения деменции при болезни Паркинсона в связи доказанной антидементной активностью при других нейродегенеративных заболеваниях [290]. По данным мета-анализа при применении

ривастигмина\*\* отмечено большее количество нежелательных явлений по сравнению с донепезилом, в частности усиление тремора [286]. Однако, долгосрочные данные по безопасности из 76-недельного проспективного открытого рандомизированного исследования у пациентов с деменцией легкой и средней степени тяжести (n = 583) показали, что лечение ривастигмином\*\* в капсулах (12 мг / день) или пластыре (пластырь 9,5 мг / 24 ч) хорошо переносится [291]. Не отмечено отрицательного влияния на выраженность двигательных нарушений ни у одного из препаратов из группы ИХЭ [284]. Титрация антихолинэстеразных средств должна осуществляться постепенно с начальных доз до достижения «целевой» дозы. При недостаточном эффекте целевой дозы возможно увеличение ее до максимальной (Приложение А3).

- **Рекомендуется** применение #мемантина\*\* у пациентов с БП для лечения деменции [292 - 299].

**Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** Деменция при болезни Паркинсона не относится к зарегистрированным показаниям для #мемантина\*\*, однако эффективность и безопасность #мемантина\*\* в дозе 20 мг в сутки у пациентов доказана по результатам РКИ [294, 296]. #Мемантин\*\* оказывает значительное влияние на внимание, скорость обработки и регуляторные функции [295]. Сравнительных исследований мемантина с антихолинэстеразными средствами не проводилось. В ряде исследований показан положительный эффект #мемантина\*\* на качество жизни у пациентов с деменцией при болезни Паркинсона [298].

### **3.1.5. Лечение аффективных, поведенческих и психотических нарушений при болезни Паркинсона**

Терапия депрессии проводится по трем направлениям: коррекция дофаминергической терапии, назначение антидепрессантов, применение нелекарственных методов лечения.

#### **3.1.5.1. Коррекция дофаминергической терапии у пациентов с моторными флуктуациями и симптомами депрессии в периоде «выключения»**

- **Рекомендуется** коррекция дофаминергической терапии у пациентов с моторными флуктуациями и возникновением симптомов депрессии в периоде «выключения» для коррекции аффективных проявлений, возникающих в рамках этих флуктуаций [300 - 301].

**Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *Снижение фона настроения является одним из характерных проявлений флуктуаций симптомов при «истощение конца дозы» (периода «выключения»)* [302].

### **3.1.5.2. Коррекция дофаминергической терапии у пациентов с депрессией, не связанной с флуктуациями симптомов**

- **Рекомендуется** назначение АДР #прамипексола\*\* пациентам с БП и депрессией легкой или умеренной степени при недостаточной компенсации двигательных симптомов для уменьшения тяжести двигательных нарушений и депрессии [303].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий:** *Антидепрессивный эффект #прамипексола\*\* в дозе 1,5 - 3,0 мг/сут был подтвержден в международном многоцентровом двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании. Статистически значимое уменьшение проявлений депрессии на фоне терапии в целом не коррелировало от противопаркинсонического действия препарата. Отсутствие корреляции динамики двигательных симптомов и депрессии на фоне приема прамипексола\*\* косвенно свидетельствует о независимом антидепрессивном эффекте препарата, не связанном с его антипаркинсоническим действием [303]. В рандомизированном исследовании прамипексола\*\* и антидепрессанта сертралина\*\* антидепрессивный эффект в виде улучшения показателей (на 50% и более) по шкале депрессии Гамильтона (ШДГ) был выявлен у 69,7% пациентов, получавших прамипексол\*\*, и у 48,5%, принимавших сертралин\*\* [305].*

- **Рекомендуется** назначение АДР #ропинирола пациентам с БП и депрессией легкой или умеренной степени при недостаточной компенсации двигательных симптомов для уменьшения тяжести двигательных нарушений и депрессии [304].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *Возможный антидепрессивный эффект показан в результате плацебоконтролируемых исследований #ропинирола в дозе 8 - 16 мг в сутки [305], разагилина [306]. Получен отрицательный результат оценки антидепрессивного эффекта терапии других АДР [307]. Контролируемых исследований влияния не проводилось препаратов допа и ее производных на депрессию не проводилось. Имеются*

данные об уменьшении депрессии на фоне терапии препаратами допа и ее производных на ранней стадии заболевания [308].

### **3.1.5.3. Применение антидепрессантов при лечении депрессии при болезни Паркинсона**

- **Рекомендуется** назначение антидепрессанта СИОЗС или СИОЗСН пациентам с БП и умеренной депрессией и достаточной коррекцией двигательных симптомов, а также пациентам с депрессией тяжелой степени (независимо от выраженности двигательных симптомов, вместе с коррекцией дофаминергической терапии) для уменьшения тяжести депрессии [309 - 313].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях у пациентов с БП антидепрессивный эффект был показан для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) - сертралина\*\* 25 - 50 мг/сут, пароксетина\*\* 20 - 40 мг/сут, циталопрама 20 мг/сут; других антидепрессантов (ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН)) венлафаксина 75 - 150 мг/сут [309 - 312], неселективных ингибиторов обратного захвата моноаминов (ТЦА) - амитриптилин\*\* 12,5 — 25 мг/сут [313]. При назначении СИОЗС/СИОЗСН в первые 2 недели терапии может быть назначен препарат с противотревожным действием (например, этифоксин 50 мг 3 раза в день, тофизопам 50 мг 2 - 3 раза в день).

СИОЗС могут усиливать тремор (в более, чем в 5% случаев) и крайне редко ухудшать паркинсонизм. Принимая во внимание более широкий спектр возможных нежелательных явлений ТЦА (усугубление когнитивных нарушений и провокация психотических расстройств; ОГ, нарушения ритма сердца, замедление моторики ЖКТ, задержка мочеиспускания). Препаратами первого выбора из антидепрессантов являются представители групп СИОЗС или СИОЗСН.

При недостаточном эффекте одного из препаратов СИОЗС или через шесть недель терапии он может быть заменен на СИОЗСН. В случае неэффективности СИОЗСН может быть рассмотрен вопрос о назначении ТЦА с контролем указанных выше нежелательных явлений. Продолжительность терапии должна быть не менее 6 месяцев [314] (Приложение Б).

- **Рекомендуется** назначение антидепрессанта с седативным действием (тразодон или миртазапин или агомелатин\*\*) пациентам с БП при сочетании депрессии и инсомнии [313, 314, 737].



**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** В случае сочетания депрессии и инсомнии может рекомендоваться антидепрессанты с седативным действием (#тразодон 50 - 150 мг/сут, #миртазапин 7,5 - 30 мг/сут, агомелатин\*\* 25 - 50 мг ) [72, 314, 747].

#### **3.1.5.4. Нелекарственная терапия депрессии при болезни Паркинсона**

Наряду с коррекцией лекарственной терапии все пациенты нуждаются в психологической помощи, которая должна включать прежде всего элементы рациональной психотерапии с разъяснениями потенциальной курабельности большинства симптомов заболевания, современных возможностей терапии. Дополнительно могут применяться образовательные программы для пациентов и ухаживающих лиц, социальная поддержка в форме привлечения к участию в ассоциациях пациентов с БП.

- **Рекомендуется** пациентам с БП и депрессией в качестве дополнительных методов терапии повторная транскраниальная магнитная стимуляция (ПТКМС) для уменьшения тяжести депрессии [315].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- **Рекомендуется** пациентам с БП и депрессией в качестве дополнительных методов терапии когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) для уменьшения тяжести депрессии [316].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** В ряде исследований у пациентов с БП отмечено улучшение формализованных оценок депрессии при проведении ПТКМС [317 - 318]. Антидепрессивное действие этих методов оценивается как возможное и нуждается в дальнейшем уточнении. Следует учитывать краткосрочность эффекта ПТКМС с необходимостью её регулярного повторения.

#### **3.1.5.4. Терапия апатии при болезни Паркинсона**

По данным наблюдательных исследований апатия отмечается у 13 - 60% пациентов с БП. Она рассматривается как самостоятельный синдром мотивационных нарушений при БП, в ряде случаев может являться симптомом депрессии. Основные проявления апатии: снижение мотивации с ограничением целенаправленного поведения, когнитивной активности, эмоциональных реакций.

- **Рекомендуется** назначение АДР пациентам с БП и апатией и без деменции и недостаточной коррекцией двигательных симптомов для уменьшения апатии [319 - 320].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** В метаанализе результатов рандомизированных контролируемых исследований прамипексола\*\* из 70 пациентов с апатией у 63,2%, получавших терапию препаратом, отмечалось ее уменьшение по сравнению с 45% пациентов, получавших плацебо [321]. Эффективность АДР при апатии показана при назначении пирибедила\*\* пациентам с БП и апатией, развившейся после глубокой стимуляции субталамического ядра [322].

- **Рекомендуется** применение антихолинэстеразного средства ривастигмина\*\* пациентам с БП с апатией и деменцией для уменьшения тяжести апатии [323].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** Уменьшение апатии у пациентов с БП и деменцией было продемонстрировано в плацебоконтролируемом исследовании ривастигмина\*\* [323].

В случае сочетания апатии и депрессии может быть эффективно назначение антидепрессанта. С целью коррекции апатии важно использовать комплекс нефармакологических методов – КПТ, реабилитации, направленной на повышение когнитивной, двигательной, социальной активности пациентов. Однако опыт в использовании этих методов, как и других видов нефармакологического воздействия: музыкотерапии, светотерапии, активационной, мультисенсорной терапии, пока недостаточен.

#### **3.1.5.4. Лечение утомляемости при болезни Паркинсона**

Под утомляемостью, которая встречается в среднем у 40 - 60 % пациентов с БП, понимают ощущение почти постоянной усталости, отсутствия энергии, физического и/или психического истощения.

- **Рекомендуется** применение моноаминоксидазы (тип В) ингибитора разагилина в дозе 1 мг/сутки пациентам с утомляемостью и недостаточной коррекцией двигательных симптомов БП в дополнении к дофаминергической терапии для уменьшения проявлений утомляемости [324].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- **Рекомендуется** применение антидепрессанта СИОЗС или СИОЗСН пациентам с БП и утомляемостью и другими симптомами депрессии для уменьшения проявлений утомляемости [325, 738].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** *При недостаточной коррекции двигательных нарушений целесообразно отрегулировать дозы препаратов допа и производных и/или АДР. В случае назначения разагилина у пациентов с достаточной коррекцией двигательных нарушений, может потребоваться снижение дозы препарата допа и ее производные и/или АДР. Принимая во внимание вероятную гетерогенность утомляемости, в случае диагностики депрессии, нарушений ночного сна, снижения когнитивных функций следует оценить динамику утомляемости после коррекции этих нарушений [325]. Уточняется эффективность физических методов лечения в отношении утомляемости [326].*

### **3.1.6. Лечение нарушений сна и бодрствования при болезни Паркинсона**

Встречаемость нарушений сна у пациентов с БП составляет 60 - 98%. Наиболее частым и значимым нарушением, ухудшающим повседневную активность пациентов с БП, является инсомния. Ведущими проявлениями инсомнии у пациентов с БП являются затруднения засыпания и частые пробуждения (фрагментарность сна), реже - ранние пробуждения, приводящие к снижению продолжительности и эффективности сна.

#### **3.1.6.1. Лечение инсомнии**

Лечение инсомнии у пациентов с БП требует уточнения вероятных причин нарушений засыпания и поддержания сна – двигательных симптомов БП, аффективных, психотических нарушений. Основными составляющими являются оптимизация дофаминергической терапии, коррекция циркадных нарушений, соблюдение гигиены сна, назначение мелатонина; лечение недвигательных симптомов БП, нарушающих сон (депрессии, тревоги, галлюцинаций, боли, нейрогенного мочевого пузыря, ночных апноэ).

- **Рекомендуется** коррекция дофаминергической терапии (повышение или снижение дозы дофаминергического средства) пациентам с нарушениями засыпания, ночными или ранними утренними пробуждениями, вызываемыми тремором, гипокинезией (проявляющейся, в частности, затруднениями при поворотах в постели), болезненными дистоническими спазмами (крампи) с целью коррекции симптомов, нарушающих засыпание и поддержание сна [327 - 330].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** В результате проведения небольших плацебо-контролируемых исследований показано увеличение продолжительности и улучшение качества ночного сна на фоне снижения ночной гипокинезии при назначении дозы стандартных препаратов допа и ее производных, принимаемой перед сном [331], применении АДР-прамипексола\*\* [332], ропинирола [333], других АДР [334], не подтверждено улучшение ночного сна на фоне назначения пирибедила\*\* [335]. У пациентов с феноменом «истощение дозы», в случае ночных пробуждений на фоне нарастания ночной гипокинезии, мышечной ригидности через 2 - 4 часа после засыпания и/или ранних утренних пробуждений на фоне проявления утренней гипокинезии, дистонических спазмов (кramпи), доза стандартного препарата допа и ее производные, принимаемая перед сном, может быть заменена на комбинированный препарат леводопа+энтакапон+ [карбидопа] [336 - 339].

Таким образом, подбирая ночную дозу препарата допа и ее производные или АДР для коррекции двигательных симптомов необходимо внимательно оценивать динамику ночных симптомов для назначения минимальной эффективной дозы дофаминергических средств. Ограничением для назначения АДР являются их возможные нежелательные эффекты - галлюцинации, эпизоды ночной спутанности. Желательно не назначать АДР пациентам с выраженными когнитивными нарушениями или деменцией, на фоне которых высок риск провокации психотических нарушений. Инсомния является возможным нежелательным эффектом амантадина\*\*, поэтому прием препарата должен осуществляться в первой половине дня.

- **Рекомендуется** назначение мелатонина пациентам с легкими или умеренными нарушениями засыпаний, ночными пробуждениями для улучшения засыпания, сокращения пробуждений [340].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** Улучшение субъективной оценки качества ночного сна в виде уменьшения времени засыпания, сокращения числа и длительности ночных пробуждений в результате назначения мелатонина 3 - 6 мг перед сном было показано в ряде небольших контролируемых исследований. Мелатонин может быть рекомендован в качестве основного средства при нарушениях сна при условии коррекции вторичных причин инсомнии - двигательных, сенсорных, аффективных, поведенческих нарушений.

- **Рекомендуется** прием бензодиазепиноподобных средств временно (длительностью не более 4 недель) пациентам с эпизодическими нарушениями засыпания или при психофизиологической инсомнии [341, 342, 343].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** Улучшение качества сна, уменьшения длительности периода засыпания, сокращение ночных пробуждений было у пациентов с БП было показано на примере залеплона 5 - 10 мг, зопиклона 7,5 мг, золпидема 10 мг. У пациентов пожилого возраста назначаются половинные дозы [341, 342, 343].

- **Рекомендуется** симптоматическая терапия аффективных, психотических нарушений, никтурии, болевого синдрома у пациентов для коррекции нарушений сна, обусловленными этими расстройствами [342, 343].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** Для коррекции инсомнии, обусловленной депрессией и тревогой назначаются другие антидепрессанты с седативным действием (#тразодон 50 - 150 мг в сутки, #миансерин 15 - 30 мг/сут). Однако следует учитывать возможность усугубления СБН, РПБДГ на фоне их приема [342, 343, 747].

При нарушениях сна вследствие психотической симптоматики могут использоваться атипичные антипсихотические средства – #клозапин 12,5 - 25 мг, #кветиапин\*\* 25 - 50 мг на ночь [342, 343, 747, 748].

При никтурии, обусловленной гиперактивностью мочевого пузыря (учащенных ночных позывах на мочеиспускание при отсутствии остаточной мочи (не более 50 мл) по данным УЗ-исследования), возможно применение антихолинергические средства. Необходимо иметь в виду возможность возникновения или утяжеления когнитивных и психотических нарушений при приеме препаратов этой группы.

- **Рекомендуется** применение когнитивно-поведенческой терапии всем пациентам с БП и инсомнией для нормализации сна [344].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) инсомнии рекомендуется в качестве первой линии лечения хронической инсомнии в общей популяции [342]. У пациентов с БП эффективность КПТ показана в ряде небольших исследований [344].

*Продемонстрировано улучшение качества сна у пациентов с БП на фоне повышения двигательной активности [345]. Отмечена эффективность светотерапии при нарушениях сна у пациентов с БП [346].*

*Нормализации сна способствует соблюдение правил гигиены сна - ограничение дневного сна (особенно во второй половине дня); оптимальная двигательная активность в течение дня; создание оптимальных условий для сна (сон в темной, тихой, хорошо проветриваемой комнате); пациентов обучают ассоциировать спальную комнату только со сном и сексом, избегать неприятных размышлений, попыток мысленного решения бытовых или профессиональных вопросов в постели; осуществлять утренний подъем с постели в одно и то же время; ложиться спать при ощущении сонливости; при отсутствии засыпания в течение 20 минут вставать и заняться спокойной деятельностью, а затем снова лечь при появлении сонливости; следует ограничить активизирующие виды деятельности перед сном (просмотр телепередач, физические упражнения), уменьшение эмоциональной и умственной нагрузки в вечернее время; не употреблять на ночь крепкий чай, кофе, принимать тяжелую пищу. нормализации сна способствует физическая нагрузка в течение дня, но не позднее чем за 3 часа до сна; полезным является ритуал - неизменный по времени и последовательности набор действий, предшествующих сну.*

### **3.1.6.2. Лечение парасомнии - расстройства поведения в фазе сна с БДГ (РПБДГ)**

- **Рекомендуется** назначение мелатонина 3 - 6 мг, #клоназепам<sup>\*\*</sup> 0,5 - 1 мг за 40 минут до сна пациентам с дезадаптирующими проявлениями РПБДГ (пробуждениями, дезадаптацией близких, ухаживающего персонала) с целью уменьшения двигательной активности пациентов во сне [347 - 348].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** *Эффективность мелатонина и #клоназепам<sup>\*\*</sup> при РПБДГ показана в общей популяции. При БП эффективность терапии исследовалась в ходе единичных контролируемых исследований. При назначении #клоназепам<sup>\*\*</sup> следует соотносить соотношение польза/риски терапии с учетом возможного ухудшения когнитивных функций, усугубления постуральной неустойчивости, развития привыкания. Следует иметь в виду возможное усугубление РПБДГ при повышении дозы дофаминергических средств, назначении антидепрессантов - СИОЗС и других антидепрессантов (СИОЗСН).*

- **Рекомендуется** назначение ривастигмина\*\* с постепенной титрацией дозы до 3 - 12 мг/сут пациентам с проявлениями РПБДГ и деменцией для уменьшения тяжести когнитивных нарушений и парасомнии [286, 349].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

### **3.1.6.3. Лечение дневной сонливости, неожиданных дневных засыпаний**

Дневная сонливость (ДС) при БП проявляется ощущением сонливости в течение дня (в среднем у 40 - 50% пациентов) и /или короткими непроизвольными засыпаниями (НЗ) у 10 - 15% пациентов). ДС может быть обусловлена другими симптомами БП или являться самостоятельным проявлением заболевания. Коррекция ДС является важной в связи с потенциальным риском для жизни при вождении автомобиля, повышением риска травматизации в повседневной жизни.

Учитывая многофакторность ДС, необходим анализ возможных вторичных ее причин: нарушений ночного сна, изменения дофаминергической терапии (назначение АДР); наличия депрессии, деменции, апатии, вегетативных нарушений (постпрандиальной гипотензии), приема препаратов с седативным эффектом.

- **Рекомендуется** коррекция дофаминергической терапии путем снижения дозы АДР или замена на другой препарат АДР у пациентов с дезадаптирующими проявлениями ДС для уменьшения ее тяжести [350, 739].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** *Риск возникновения ДС возрастает с увеличением суммарной дозы дофаминергических средств. Большой риск ДС связывается с приемом АДР (в сравнении с препаратами допы и ее производных) [350]. В связи с этим отмена или снижение дозы АДР, замена АДР на разагилин или амантадин\*\*, а также снижение при возможности дозы препарата допы и ее производные могут уменьшить ДС. В случае возникновения сонливости на начальном этапе применения АДР или препарата допы и ее производные, может быть возможно добиться уменьшения ДС при более медленном режиме наращивания их дозы.*

- **Рекомендуется** коррекция нарушений ночного сна у пациентов с сочетанием ДС и нарушений сна для улучшения качества сна и уменьшения дневной сонливости [351].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** Уменьшение сонливости на фоне коррекции нарушений ночного сна продемонстрирована у пациентов с БП при СИПАП - терапии обструктивных апноэ сна [351].

### **3.1.7. Лечение психотических нарушений при болезни Паркинсона**

Основными составляющими терапии психотических нарушений являются коррекция провоцирующих факторов, оптимизация противопаркинсонической терапии, назначение антипсихотических средств.

- **Рекомендуется** выявление и коррекция возможных провоцирующих психотические нарушения факторов (обезвоживания, инфекции, декомпенсации сопутствующего соматического заболевания, изменения схемы приема противопаркинсонических препаратов) у пациентов с возникновением психотических нарушений для их устранения [352].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** Выявление и коррекция провоцирующих факторов актуальна при проявлении психотических нарушений любой степени тяжести, особенно при развитии делирия. Терапию делирия возможно проводить в палате интенсивного наблюдения или, при необходимости, в психосоматическом отделении. Необходимы меры по предупреждению соматических расстройств, вызывающих делирий; оптимальная гидратация, полноценное питание; у иммобилизованных больных- применение антибиотиков и малых доз гепарина натрия\*\* и др.

- **Рекомендуется** коррекция противопаркинсонической терапии с переходом на монотерапию препаратами допа и ее производными, пациентам с психотическими нарушениями с целью уменьшения тяжести и минимизации риска дальнейшего усиления психотических расстройств [353].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** Коррекция схемы приема дофаминергических средств должна проводиться путем постепенной отмены противопаркинсонических препаратов с учетом их психотогенного потенциала. Обычно препараты выводятся из схемы в следующем порядке: антихолинергические средства (третичные амины) – производные адамантана - АДР или моноаминоксидазы (тип В) ингибитор – дофаминергические препараты другие (ингибитор КОМТ). После отмены каждого из препаратов следует оценить эффект в отношении как психотических расстройств, так и двигательных



функций. В случае клинически значимого ухудшения двигательных функций проводится повышение дозы препарата допа и ее производные. В случаях зрительных галлюцинаций на фоне сохранной критики пациента коррекция схемы приема дофаминергических средств является достаточно эффективным терапевтическим подходом.

- **Рекомендуется** назначение атипичного антипсихотического средства клозапина в дозе 12,5 - 100 мг/сут пациентам с делирием, галлюцинаторным или галлюцинаторно-бредовым синдромом на фоне снижения критики для уменьшения тяжести/ устранения психотической симптоматики [354].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- **Рекомендуется** назначение атипичного антипсихотического средства #кветиапина\*\* в дозе от 25 до 150 мг/сут пациентам с делирием, галлюцинаторным или галлюцинаторно-бредовым синдромом на фоне снижения критики для уменьшения тяжести/ устранения психотической симптоматики [355, 749].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** Несмотря на относительно небольшой риск усиления паркинсонизма на фоне приема атипичных антипсихотических средств, они должны применяться в минимальных эффективных дозах, длительного приема этих препаратов следует по возможности избегать. Большей эффективностью с позиции доказательной медицины обладает клозапин, чем кветиапин\*\*. Однако, принимая во внимание даже и невысокий риск развития агранулоцитоза на фоне приема клозапина (в 1% случаев), требующего мониторинга формулы крови, терапия кветиапином\*\* считается более безопасной.

- **Рекомендуется** назначение #ривастигмина\*\* с постепенной титрацией дозы от 3 до 12 мг/сут и трансдермальной формы #ривастигмина\*\* - от 4,6 до 9,5 мг/сут пациентам с деменцией и зрительными галлюцинациями для уменьшения тяжести и снижения риска возобновления психотической симптоматики [293, 356, 357, 750, 759, 760].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **Рекомендуется** назначение #донепезила с постепенной титрацией дозы от 5 мг до 10 мг/сут пациентам с деменцией и зрительными галлюцинациями для уменьшения тяжести и снижения риска возобновления психотической симптоматики [256].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** Уменьшение галлюцинаций у пациентов с БП и деменцией было показано в небольших контролируемых исследованиях #ривастигмина\*\* и #донепезила. Применение ИХЭ может рассматриваться не только как симптоматическая, но и патогенетическая терапия психотических нарушений (также, как и для когнитивных расстройств).

### **3.1.8. Лечение поведенческих нарушений при болезни Паркинсона**

Основными составляющими терапии поведенческих и психотических нарушений являются коррекция дофаминергической терапии, КПТ, лечение сопутствующих аффективных расстройств, назначение антипсихотической терапии.

- **Рекомендуется** снижение суммарной суточной дозы препарата допа и ее производные и/или АДР с соблюдением графика приема препарата допа и ее производные пациентам с синдромом дофаминовой дисрегуляции (СДД); снижение дозы или отмена АДР или перевод на другой АДР в меньшей эквивалентной дозе для устранения синдрома нарушения импульсного контроля (НИК) [358].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** Доказательная база терапии поведенческих нарушений в настоящее время недостаточна. Основные рекомендации приведены на основании данных немногочисленных исследований, принципов «хорошей клинической практики».

Рекомендуется назначение антидепрессантов из группы СИОЗС или других антидепрессантов (СИОЗСН) при сочетании поведенческих нарушений с депрессией, тревогой с целью коррекции аффективных нарушений. Рекомендуется назначение антипсихотической терапии, особенно в случаях сочетания поведенческих нарушений с психотическими расстройствами для уменьшения тяжести поведенческих и психотических нарушений [358, 359]. Показана эффективность КПТ, её методы и эффективность уточняются [360].

### **3.1.9. Лечение вегетативных нарушений при болезни Паркинсона**

Основные направления терапии: коррекция сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных и мочеполовых расстройств.

### **3.1.9.1. Лечение ортостатической гипотензии**

Ортостатическая гипотензия (ОГ) - снижение систолического давления больше чем на 20 мм рт. ст. и/или диастолического более 10 мм рт. ст. через 3 минуты после перехода в вертикальное положение из положения лежа [361, 362]. Клинически проявляется симптомами ортостатического головокружения, легкости в голове, пелены или потемнения в глазах, неустойчивости, общей слабости и обморочных состояний. Целью терапии ОГ является улучшение функциональных возможностей пациента и его качества жизни, предотвращение обмороков, падений, травм и других осложнений. ОГ при БП может усугубляться сердечно-сосудистыми и другими соматическими заболеваниями, а также приемом ряда лекарственных средств. Все случаи тяжелой ОГ и других сердечно-сосудистых нарушений при БП требуют наблюдения врача терапевта. Фармакотерапия ОГ обычно требуется, если ОГ имеет клиническую значимость и нарушает повседневную активность [363, 364].

Тактика лечения ОГ включает несколько последовательных этапов [360, 363, 364, 366]:

1) оценка и пересмотр схем приема лекарственных препаратов, способных снижать артериальное давление, в том числе средств, применяемых для лечения урологических расстройств и БП, с целью отмены или снижения дозы (необходимо обсудить с назначившим их врачом);

2) обучение пациентов и ухаживающих лиц стратегии избегания факторов, вызывающих снижение давления и нефармакологические методы борьбы с ОГ (приложение В) [367 - 372];

3) фармакотерапия.

При наличии частых синкоп и падений необходимые экстренные меры по стабилизации состояния [361, 365].

- **Рекомендуется** избегать факторов, провоцирующих ОГ у пациентов с БП с целью профилактики ОГ [365].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** *Провоцирующие ОГ факторы и стратегия их избегания подробно изложены в приложении А3.*

- **Рекомендуется** сон с поднятым на 10 - 15° головным концом кровати у пациентов с БП и ОГ [365, 373, 374, 736].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- **Рекомендуется** ношение компрессионных колготок или тугое бинтование ног эластичным бинтом до уровня паха у пациентов с БП и ОГ [365, 375, 376].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- **Рекомендуется** выполнение легких физических упражнений у пациентов с БП и ОГ [365, 377].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- **Рекомендуется** повышение употребления соли с пищей до 8 г в день у пациентов с БП и ОГ [378, 379, 380].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** *Повышение употребления соли возможно только у пациентов не имеющих гипертензии лежа, риска сердечной недостаточности или выраженных периферических отеков.*

- **Рекомендуется** прием 2 - 2,5 л воды в день (гиповолемия усугубляет ОГ) пациентов с БП и ОГ [365].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** *Разовый прием 500 мл воды поможет сразу повысить артериальное давление 5 - 10 мм рт. ст. при его резком падении у пациента с БП [381 - 384].*

- **Рекомендуется** прием флудрокортизона\*\* (синтетический гормон коры надпочечников) у пациентов при недостаточной эффективности нефармакологических методов терапии и выраженной ОГ на фоне БП [385, 386].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** *Флудрокортизон\*\* усиливает почечную реабсорбцию натрия и экскрецию калия, увеличивает объем крови и сердечный выброс. Препарат считается эффективным при ОГ у пациентов с БП [365, 387]. Наиболее полного терапевтического эффекта позволяет достичь комбинация применения препарат с высоко солевой диетой (8 г. в день), адекватным приемом жидкости (2 – 2,5 литра в день) и подъемом головного конца кровати на 20 - 30 см [373]. Однако, следует обратить особое внимание на многочисленные побочные эффекты препарата: артериальная гипертензия (особенно в положении лежа), нарушения ритма сердца, электролитного баланса (гипокалиемия),*

*отеки (чаще ног, но возможен отек легких) и другие. Для предотвращения гипокалиемии, рекомендуется еда, богатая калием (фрукты, овощи, птица, рыба и мясо) [361]. В случае гипертензии лежа может быть рассмотрен прием блокаторов кальциевых каналов (например, нифедипин\*\*) перед сном [361, 363].*

*В случае ОГ усиливающейся на фоне приема дофаминергических средств целесообразно назначение домперидона (стимулятора моторики желудочно-кишечного тракта) в КИ показан его положительный эффект при ОГ у пациентов с БП [387, 388].*

### **3.1.9.2. Лечение сиалореи при БП**

Сиалорея при БП может быть связана с гиперпродукцией слюны, но и с нарушением глотания [389, 390], что повышает риск аспирации, пневмонии, инфекции полости рта и кожи, дневная сиалорея снижает социальную адаптацию [391, 392].

Методы терапии сиалореи при БП на сегодняшний день активно разрабатываются, но пока не имеют достаточной степени доказательности, наиболее эффективным методом уменьшения сиалореи является применение ботулинического токсина типа А\*\* [392].

Из нелекарственных методов для стимуляции глотательных движений и сглатывания слюны можно рекомендовать пациентам с БП и сиалореей использование жвачки или твердых леденцов [393, 394].

Следует учитывать, что ряд препаратов, применяемых при терапии БП могут усиливать слюноотделение: антихолинэстеразные средства, кветиапин\*\*, клозапин [395, 396], и их надо по возможности отменить или уменьшить дозу [396].

Коррекция дофаминергической терапии может улучшить глотание и уменьшить сиалорею [397].

- **Рекомендуется** применение # ботулинический токсин типа А\*\* у пациентов с БП для уменьшения сиалореи [398 – 400, 753].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** *Пациентам с выраженной сиалореей при БП возможно введение #ботулинического токсина типа А\*\*. Препарат блокирует пресинаптическое высвобождение ацетилхолина в парасимпатических ганглиях. Эффективность препарата у пациентов с БП при сиалорее показана в систематических обзорах с использованием 12 [398] и затем 21 [399] КИ, а также с помощью метаанализа ряда рандомизированных контролируемых КИ [400]. Однако, на сегодня методология и рекомендации по местам введения и дозам препарата еще разрабатываются [498]. В обзорах сообщается о преимуществе двухсторонних инъекции в околоушные или*

субмандибулярные слюнные железы; эффективные дозы варьируют от 100 до 250 единиц, действие препарата сохраняется до 3 месяцев. Желательно использование ультразвука в качестве метода наведения. Побочные эффекты имеют легкий преходящий характер и включают: сухость во рту, изменения в составе слюны и легкие трудности глотания.

Антихолинергические средства могут уменьшить сиалорею, но надо соблюдать осторожность в виду ухудшения когнитивных функций, мочеиспускание, усиливать запоры, вызывать сонливость [401].

### **3.1.9.3. Лечение нарушение моторики желудка при БП**

Феномен медленного и неполного освобождения желудка может протекать бессимптомно или вызывать тошноту, рвоту, чувство вздутия, раннего насыщения, постпрандиального переполнения желудка и боль. Нарушение моторики желудка влияет на усвоение пищи, приводит к недоеданию, затрудняет всасывание лекарственных препаратов, в том числе дофаминергических, ухудшая двигательные симптомы паркинсонизма, снижает качество жизни пациентов. Целью лечения нарушения моторики желудка при БП является облегчение симптомов, коррекция недостаточности питания, улучшение опорожнения желудка [402]. Нефармакологические методы терапии нарушения моторики желудка мало изучены. Целесообразно советовать пациентам легкие физические упражнения и коррекцию питания: есть меньше и чаще, использовать мягкие или жидкие продукты [403].

- **Рекомендуется** применение домперидона (стимулятора моторики ЖКТ) у пациентов с БП для улучшения функции моторики желудка [404, 405].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).**

**Комментарии:** Домперидон ускоряет опорожнение желудка и снижает дофаминергические желудочно-кишечные симптомы (блокирует периферические эффекты препарата допа и ее производные, стимулирует моторику ЖКТ), назначается 10 мг за 20 - 30 мин до еды 3 раза в день

- **Не рекомендуется** применение метоклопрамида\*\* у пациентов с БП в связи с ухудшением симптомов паркинсонизма и функции моторики желудка [365, 406].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** Метоклопрамид\*\* являются блокаторами допаминовых рецепторов и оказывают периферическое и центральное действие, в связи с которым

могут ухудшить двигательные симптомы паркинсонизма и дискинезии, усилить гипотензию, особенно у пациентов с периферической вегетативной недостаточностью [406].

#### **3.1.9.4. Лечение запора при БП**

Запор (менее трех опорожнений кишечника в неделю и напряжение при дефекации) значительно снижает качество жизни пациентов, приводит к нарушению всасывания в том числе и препаратов допа и ее производных, недоеданию и потере веса. Возникновение запора при БП кроме вегетативных нарушений обусловлено воздействием таких факторов, как прием ряда лекарственных препаратов (особенно холинолитического действия и опиоидов), низкая физическая активность и неадекватное потребление жидкости, коррекция этих факторов обязательно входит в схему терапии. Лечение запора должно происходить поэтапно, с применением сначала нефармакологических методов, а затем, в случае их неэффективности, фармакотерапии [407]:

- 1) изменение стиля жизни и модификация диеты, Применение волоконных пищевых добавок;
- 2) по возможности - минимизация приема или отмены препаратов усугубляющих запор;
- 3) применение осмотических слабительных средств;
- 4) применение раздражающих слабительных средств.

Алгоритм лечения запора при БП представлен в Приложении Б [407, 408].

- **Рекомендуется** модификация диеты с увеличением потребления жидкости и продуктов, содержащих пищевые волокна у пациентов с БП при запорах [365].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** Целесообразно увеличение потребления жидкости до 2 л/сут и включение в пищевой рацион продукты с высоким содержанием пищевых волокон (овощи, фрукты. Эффективен прием пищевых волоконных добавок, например с отрубями, (если нет проблем с глотанием) между приемами пищи, запивая 2 стаканами воды [365]. Прием волоконных добавок обязательно сопровождается большим количеством воды, в противном случае запор может ухудшиться. Полезным может быть назначение молочных продуктов с пробиотиками, содержащими бифидобактерии, и пребиотиков, содержащих фруктоолигосахариды [409]. Также нужно советовать пациентам соблюдать режим, то есть принимать пищу в одно и то же время.

- **Рекомендуется** увеличение физической активности у пациентов с БП при запорах [365].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** *Полезны физических упражнений и массаж живота. В тяжелых случаях могут потребоваться клизмы, мануальные приемы очищения [365].*

- **Рекомендуется** применение макрогола\*\* (осмотического слабительного средства) у пациентов с БП при запорах [410].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** *Макрогол\*\* увеличивает осмотическое давление и объем содержащейся в кишечнике жидкости, усиливая перистальтику. Эффективность препарата продемонстрирована в рандомизированном плацебоконтролируемом КИ у пациентов с БП: отмечалось повышение частоты стула, уменьшение напряжения при дефекации и нормализация консистенции стула, а так же отказ от ректальных слабительных. Из нежелательных явлений отмечались легкое вздутие и тошнота, иногда диарея [410].*

- **Рекомендуется** применение лубипростона (активатора хлорных каналов местного действия) у пациентов с БП при запорах [411].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** *Лубипростон усиливает секрецию жидкости в просвет кишечника, облегчает пассаж содержимого кишечника или каловых масс, приводя к увеличению частоты дефекаций, исчезновению вздутия, абдоминального дискомфорта, нормализует консистенцию каловых масс, уменьшает период натуживания. Препарат не влияет на электролитный баланс, не вызывает обезвоживания при длительном применении. В рандомизированном плацебоконтролируемом КИ у пациентов с запорами и БП лубипростон показал значимую эффективность в дозе 24 мкг 2 раза в день, нежелательные явления были легкими, чаще всего встречалась эпизодическая диарея [411].*

- **Рекомендуется** применение лактулозы\*\* (осмотического слабительного средства) при запорах у пациентов с БП [365].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**



**Комментарии:** *Лактулоза\*\* оказывает гиперосмотическое слабительное действие, размягчает стул, стимулирует перистальтику кишечника (действует только в толстой кишке), как пребиотическое средство нормализует микрофлору.*

*Раздражающие контактные слабительные средства, такие как бисакодил\*\* (в таблетках или ректальных суппозиториях), сеннозиды А и Б\*\*, натрия пикосульфат, могут назначаться на короткое время при тяжелых запорах у пациентов с БП при условии неэффективности осмотических слабительных средств [412, 365]. Ежедневный длительный прием высоких доз данных препаратов не желателен, поскольку может приводить к потере жидкости, нарушению баланса электролитов, гипокалиемии.*

*Пруклоприд является селективным, высокоаффинным агонистом 5HT<sub>4</sub>-серотониновых рецепторов, что, скорее всего, объясняет его действие на моторику кишечника, считается что он может быть эффективен у пациентов с запорами при БП [412].*

- **Не рекомендуется** применение антихолинергических средств у пациентов с БП при запорах [412].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** *Препараты, обладающие холинолитическим действием (антихолинергические средства, трициклические антидепрессанты, опиоиды) могут усилить запор, некоторые из этих препаратов часто применяются при БП и в случае появления запора должны быть по возможности отменены [412].*

### **3.1.9.5. Лечение синдрома гиперактивного мочевого пузыря при БП**

Гиперактивность мочевого пузыря сопровождается учащенным мочеиспусканием, императивных позывов иногда с неудержанием мочи, никтурии, которые могут выражено снижать качество жизни пациентов, и требовать коррекции. Синдром гиперактивного мочевого пузыря при БП развивается в следствии нарушений вегетативной регуляции. Однако, перед началом терапии необходимо исключить другие возможные причины возникновения ирритативных симптомов: слабость мышц тазового дна, последствия оперативных вмешательств, прием ряда лекарственных средств, мочеполовые инфекции. Все пациенты с урологической патологией нуждаются в консультации врача уролога и коллегиальном выборе тактики лечения. Не лекарственные методы воздействия при гиперактивности мочевого пузыря у пациентов с БП направлены на модификацию поведения и образа жизни, и на сегодня не имеют убедительной доказательной базы. Фармакологическая терапия включает коррекцию приема дофаминергических средств (в

сторону усиления), назначение антихолинергических средств и средств для лечения учащенного мочеиспускания и недержание мочи [413, 365].

При наличии ирритативной симптоматики у пациентов с БП целесообразны тренировки мышц тазового дна, мочеиспускание по часам, исключение из рациона кофеина и алкоголя [414]. Ограничение потребления жидкости перед сном не менее чем за 4 часа [414], сон с приподнятым головным концом кровати на 15 - 20° и использование ночного прикроватного судна могут помочь пациентам с никтурией [365,414].

У пациентов с БП (особенно не получавших ранее дофаминергическую терапию), адекватный подбор дофаминергических средств (леводопа+бенсеразид\*\*, леводопа+карбидопа\*\*) может уменьшить нарушения мочеиспускания [415 - 417], а оптимизация дофаминергической терапии в ночное время может помочь пациентам страдающим никтурией [365, 418 - 422].

- **Рекомендуется** #десмопрессин спрей назальный дозированный (10 мкг) для терапии никтурии пациентов с БП [421 - 425].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).**

**Комментарии:** #Десмопрессин спрей назальный дозированный (синтетический аналог антидиуретического гормона) показал свою эффективность при никтурии у пациентов с БП в ряде КИ [365, 421 - 425]. Необходима осторожность при его назначении в связи с возможным развитием гипонатриемии, особенно у пациентов старше 65 лет [414].

- **Рекомендуется** применение солифенацина\*\* (средство для лечения учащенного мочеиспускания и недержание мочи) у пациентов с БП для терапии гиперактивного мочевого пузыря [426].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** Солифенацин\*\* является специфическим конкурентным ингибитором м-холинорецепторов, преимущественно м<sub>3</sub>-подтипа, тем не менее, следует с осторожностью использовать препарат у пожилых пациентов из-за возможности ухудшения когнитивных функций [427]. Другие антихолинергические препараты, такие как тропсия хлорид и дарифенацин (имеют низкую способность проникновения в центральную нервную систему, что снижает риск центральных побочных эффектов), а так же толтеродин и оксibuтинин, могут быть использованы для терапии гиперактивного мочевого пузыря у пациентов с БП, однако имеют более низкий уровень доказательности [365]. Частыми побочными эффектами такой терапии у пациентов с

БП являются, сухость во рту, диспепсия и запоры, кроме того, необходима настороженность в плане снижения когнитивных функций и появления обструктивной урологической симптоматики [414].

- **Рекомендуется** применение толтеролина (средство для лечения учащенного мочеиспускания и недержание мочи) у пациентов с БП при гиперактивном мочевом пузыре [365].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** Толтеролин, могут быть использованы для терапии гиперактивного мочевого пузыря у пациентов с БП

- **Рекомендуется** применение мирабегрона (средство для лечения учащенного мочеиспускания и недержание мочи) у пациентов с БП при гиперактивном мочевом пузыре [428, 429].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).**

**Комментарии:** Мирабегрон улучшает резервуарную функцию мочевого пузыря за счет стимуляции  $\beta_3$ -адренорецепторов его стенок. В метаанализе КИ мирабегрон показал лучшую переносимость в отношении сухости во рту, по сравнению с солифенацином\*\*, эффективность препаратов была одинакова [428]. Тем не менее, возможны нежелательные явления: гипертензия, нарушения сердечного ритма, боль в животе или в тазовой области [429].

- **Рекомендуется** введение в детрузор ботулинического токсина тип А\*\* при гиперактивном мочевом пузыре у пациентов с БП для улучшения уродинамики [430 - 432, 753].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).**

**Комментарии:** Введение в детрузор ботулинического токсина тип А\*\* может на несколько месяцев улучшить уродинамику при гиперактивном мочевом пузыре у пациентов с БП. Эффективная доза - 100 единиц (максимум 300 единиц) [430 – 432, 753].

Существуют КИ показывающие, что глубокая мозговая стимуляция (DBS субталамического ядра) может оказать положительное действие при гиперактивности детрузора у пациентов с БП [433, 434]. Чрескожная стимуляция большеберцового нерва может помочь пациентам с БП при гиперактивном мочевом пузыре, если противопоказано медикаментозное лечение [435].

### **3.1.9.6. Лечение нарушение опорожнение мочевого пузыря при БП**

Гипоактивность мочевого пузыря проявляется обструктивной симптоматикой в виде увеличения времени мочеиспускания, напряжении при мочеиспускании, прерывающейся, слабой струи, чувства неполного опорожнения и задержек мочи. Гипоактивность мочевого пузыря встречается при БП гораздо реже гиперактивности. Для уточнения характера нарушений, рекомендуется проведение ультразвукового исследования мочевого пузыря с определением остаточного объема мочи (объем более 100 мл свидетельствует о гипорефлексии детрузора) и уродинамическое исследование с электромиографией. Обычно симптоматика бывает обусловлена наличием обструктивной уropатии (обычно обусловленной аденомой предстательной железы у мужчин, стенозом шейки мочевого пузыря у женщин), в противном случае необходимо проводить дифференциальный диагноз с мультисистемной атрофией, а также исключить влияние препаратов холинолитического действия [418]. Пациенты с обструктивной симптоматикой до начала какого-либо лечения нуждаются в отмене антихолинергических средств (третичных аминов). Терапия для пациентов с БП не разработана, лечение осуществляется врачом урологом согласно общепринятым рекомендациям терапии гипоактивного мочевого пузыря [365].

### **3.1.9.7. Лечение половой дисфункции при БП**

У пациентов с БП могут наблюдаться нарушения эрекции и/или эякуляции у мужчин, снижение либидо, нарушения оргазма и сухость влагалища у женщин [436]. Эти симптомы при БП обычно имеют мультифакториальную природу, включающую кроме вегетативных нарушений, сопутствующие соматические заболевания, депрессивные и двигательные расстройства, которые нуждаются в коррекции [437]. Терапия сексуальных расстройств при БП на сегодня имеет небольшую доказательную базу.

Целесообразно советовать пациентам коррекцию образа жизни (отказ от курения, адекватное питание, физическая активность, нормализация сна), и консультацию психотерапевта. Необходима коррекцию депрессии и тревоги, оптимизация приема дофаминергических средств, отмена препаратов, провоцирующих эректильную дисфункцию или аноргазмию (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина,  $\beta$ -адреноблокаторы). В случае неэффективности нелекарственных мер, при необходимости назначение фармакотерапии. Иногда добавление агонистов дофаминовых рецепторов может улучшить половую функцию у пациентов с БП [365].

- **Рекомендуется** применение силденафила (ингибитор фосфодиэстеразы-5) для лечения эректильной дисфункции у пациентов с БП [437 - 439].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** *Силденафил показал эффективность при нарушении половой функции у пациентов с БП в ряде КИ [437 - 439], тем не менее следует предупреждать пациентов, что прием препарата не приводит к немедленной эрекции, не вызывает ее без сексуальной стимуляции и может иногда не срабатывать [439]. Следует соблюдать осторожность при применении силденафила ввиду риска усиления ортостатической гипотензии и появления других легких (головная боль, размытость зрения) и тяжелых (гипотензия, приапизм, остановка сердца) нежелательных явлений [365]. Перед назначением силденафила рекомендуется провести ортостатическую пробу и уведомить пациента о необходимости медицинской консультации в случае появления симптомов ортостаза после приема препарата [436]. В качестве альтернативы, возможно использование другого ингибитора фосфодиэстеразы-5 – тадалафила, с теми же предосторожностями [436].*

### **3.1.10. Лечение вторичного паркинсонизма**

#### **3.1.10.1 Лечение лекарственного паркинсонизма**

● **Рекомендуется** незамедлительная отмена подозреваемого препарата в развитии лекарственного паркинсонизма у пациентов для коррекции экстрапирамидных осложнений; если отменить антипсихотическое средство невозможно, то следует рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата, вызвавшего паркинсонизм, либо о замене его другим средством, в меньшей степени вызывающим экстрапирамидные осложнения, например, атипичным антипсихотическим средством [440, 441].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** *После отмены препарата симптомы паркинсонизма, как правило, регрессируют в течение нескольких недель (в большинстве случаев до 4 мес). Но у небольшой части больных (чаще у пожилых) восстановление происходит более медленно, и симптомы могут сохраняться в течение года и даже более длительное время. Более медленный регресс симптомов отмечается и при применении препаратов длительного действия [442, 443].*

● **Рекомендуется** фармакологическое лечение лекарственного паркинсонизма у пациентов в случае, если симптомы паркинсонизма ограничивают повседневную активность или отмена подозреваемого препарата не приводит к редукции симптомов паркинсонизма в течение 1 мес для коррекции экстрапирамидных осложнений [443, 444].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).**

**Комментарии:** Препаратами выбора являются антихолинергические средства (тригексифенидил\*\* и бипериден\*\*) или амантадин\*\*. Не выявлено клинически значимого различия между существующими антихолинергическими средствами по эффективности и безопасности. С осторожностью следует применять антихолинергические средства у пациентов преклонного возраста ввиду возможного возникновения побочных эффектов (запоры, задержки мочи, нарушения памяти и делирия). Не следует использовать холинолитики для лечения больных с сопутствующей поздней дискинезией из-за риска ее ухудшения.

Сопоставимая эффективность амантадина\*\* и антихолинергических средств показана в нескольких контролируемых исследованиях. Более высокая безопасность производных амантадина в этой возрастной категории определяет ее предпочтительность в этой возрастной категории.

Амантадин\*\* можно применять как внутрь, так и в/в капельно. Капельное введение показано в наиболее тяжелых случаях, особенно при нарушении глотания.

При недостаточной эффективности монотерапии прибегают к комбинации амантадина\*\* и антихолинергического средства. По достижению эффекта дозу амантадина\*\* и антихолинергического средства постепенно в течение 2 - 3 месяцев снижают до полной отмены препаратов. Если больной продолжает принимать антипсихотическое средство, то в отсутствие симптомов паркинсонизма спустя 4 месяца можно сделать попытку постепенно отменить антихолинергическое средство. Если на фоне отмены антихолинергического средства симптомы паркинсонизма вновь появляются, то следует продолжить прием антихолинергического средства в течение длительного времени.

АДР и препараты допа и ее производные не рекомендуются при нейролептическом паркинсонизме в связи с возможностью ухудшения симптомов психического заболевания, по поводу которого был назначено антипсихотическое средство. В то же время они могут быть назначены на непродолжительное время, если больной не страдает психиатрическим заболеванием, и принимал антипсихотическое средство как противорвотный препарат, а его отмена не привела к быстрому регрессу симптомов.

Поскольку, в отличие антипсихотических средств, метоклопрамид\*\* в большинстве случаев назначают людям, не имеющим психические расстройства, то для облегчения симптомов вплоть до восстановления функций используют не только антихолинергические средства и амантадин\*\*, но и препараты допа и ее производные.

*При паркинсонизме, вызванном средствами, истощающими запасы дофамина в пресинаптических терминалях, также возможно применение препаратов допа и ее производных.*

- **Не рекомендуется** применение пропранолола\*\* у пациентов для лечения дрожания при нейролептическом паркинсонизме в связи с неэффективностью, что подтверждено двухнедельным плацебоконтролируемым исследованием [445, 740].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** *У части больных даже после отмены антипсихотического средства симптоматика продолжает прогрессировать. Чаще подобное развитие событий наблюдается в тех случаях, когда симптомы с самого начала бывают асимметричными, как и при болезни Паркинсона. Следует предположить, что у этих больных лекарственные средства способствовали проявлению дегенеративного процесса в базальных ганглиях, остававшегося до времени субклиническим. Но нельзя исключить и возможность так называемого «позднего паркинсонизма» - аналога поздней дискинезии, возникающего в результате необратимого повреждения (под действием нейролептиков) нейронов черной субстанции. У отдельных пациентов признаки болезни Паркинсона или другого нейродегенеративного заболевания развиваются спустя несколько месяцев или лет после регресса лекарственного паркинсонизма. Вероятно, в подобных случаях лекарственный паркинсонизм возник на фоне ранней стадии скрыто протекавшего дегенеративного процесса, который повышал чувствительность к побочному действию антипсихотических средств [446 - 448].*

### **3.1.10.2 Лечение сосудистого паркинсонизма**

В лечении СП выделяют:

- базисную терапию, направленную на предупреждение дальнейшего повреждения мозга, которая должна включать коррекцию основных сосудистых факторов риска (прежде всего артериальной гипертензии) и проводиться с учетом ведущего механизма повреждения мозга (микроангиопатия, церебральный атеросклероз, кардиоэмболия),

- симптоматическую терапию, направленную на коррекцию паркинсонизма, сопутствующих двигательных и немоторных нарушений,

- реабилитацию, включающий тренинг двигательных функций (прежде всего ходьбы, поструральной устойчивости, застываний, артикуляции), а также когнитивных функций.

● **Не рекомендуется** прием антитромботических средств у пациентов для сдерживания нарастания двигательных и когнитивных нарушений [6, 449, 741].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** *В соответствии с рекомендациями по лечению цереброваскулярных заболеваний, у больных, перенесших клинический эпизод ишемического инсульта или ишемический эпизод иной локализации, с целью профилактики повторных ишемических эпизодов показано длительное применение антиагрегантов, кроме гепарина (ацетилсалициловой кислоты\*\* 50 - 100 мг/сут, или клопидогрела\*\* 75 мг/сут). Назначение антиагрегантов, кроме гепарина возможно также при прогрессирующем течении сосудистого поражения мозга без клинических эпизодов инсульта, если оно подтверждается клиническими и нейровизуализационными данными. При фибрилляции предсердий назначаются антитромботические средства. При иной опасности кардиогенной эмболии или неэффективности антиагрегантов, кроме гепарина также возможно назначение антитромботических средств (варфарин\*\*, дабигатрана этексилат\*\* и др.) [449]. При наличии обширного лейкоареоза и микрогеморрагий на МРТ применение высоких доз антиагрегантов, кроме гепарина и антитромботических средств связано с высоким риском кровоизлияний.*

При назначении антигипертензивных средств важно избегать чрезмерного снижения артериального давления, особенно у пожилых больных с обширным поражением белого вещества или двусторонними стенозами магистральных артерий головы. Коррекция гиперлипидемии позволяет замедлить развитие атеросклеротического стеноза крупных мозговых артерий, снижает вязкость крови (что особенно важно при диффузном поражении мелких мозговых артерий), предупреждает прогрессирование ишемической болезни сердца и, возможно, улучшает функцию эндотелия, препятствуют воспалительным изменениям и отложению амилоида в веществе мозга [450].

При высоком уровне гомоцистеина показано назначение фолиевой кислоты\*\* (2 - 3 мг/сут), пиридоксина\*\* (20 - 30 мг/сут) и цианокобаламина\*\* (200 мкг/сут), однако до сих пор в контролируемых исследованиях не удалось доказать способность этой меры предупреждать новые цереброваскулярные эпизоды или прогрессирование неврологического дефицита. Необходима адекватная коррекция сопутствующей соматической патологии, в частности сердечной и дыхательной недостаточности, гипотиреоза и т.д.

Как одну из наиболее перспективных мишеней для терапевтического воздействия при ДЭП можно рассматривать нейроваскулярную единицу. На настоящий момент



показано, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, селективные антагонисты кальция с преимущественным действием на сосуды, ингибиторы АПФ, а также некоторые фосфодиэстеразы ингибиторы способны повышать реактивность мелких сосудов и улучшать перфузию мозга, однако имеет ли этот эффект клиническое значение, остается неясным. Улучшение кровообращения в системе мелких мозговых сосудов может быть обеспечено также мерами, направленными на уменьшение вязкости крови (например, отказ от курения) и улучшение венозного оттока. Тем не менее, неизвестно, способны ли эти подходы предупредить прогрессирование двигательных и когнитивных нарушений [468].

- **Рекомендуется** пробное лечение препаратами допа и ее производными у пациентов с сосудистым паркинсонизмом; если препараты допа и ее производные неэффективны в оптимальной дозе, то применение других противопаркинсонических препаратов нецелесообразно [6, 451, 742].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** *Симптоматическая терапия заключается прежде всего в применении противопаркинсонических препаратов. Препарат первого выбора – допа и ее производные. Пробное назначение препаратов допа и ее производных должно быть сделано у всех пациентов с СП. При хорошей переносимости доза препаратов допа и ее производные должна быть постепенно доведена до 1000 - 1500 мг/сут.*

*Длительное время считалось, что допа и ее производные неэффективны при СП, а первичная резистентность к ней – один из важных диагностических аргументов в пользу СП. Тем не менее, положительное действие допа и ее производные отмечается у 20 - 40% пациентов (в том числе у больных с патоморфологически подтвержденным диагнозом). Более того, при длительной терапии допа и ее производные почти в половине случаев отмечается хотя бы минимальный положительный эффект. Общая длительность пробной терапии должна быть не менее 3 мес. Только при этих условиях может быть сделан вывод и неэффективности дофаминергических средств прежде. Тем не менее, даже при эффективности допа и ее производные оценка двигательных нарушений при СП снижается в среднем на 19%, тогда как при БП – более 50%). Кроме того, эффект допа и ее производные, как правило, не бывает столь же стойким, как при БП, и редко сохраняется более 1 - 2 лет.*

*Реакция на препарат допа и ее производные возможна при поражении нигростриарных путей и чаще наблюдается при лакунарном поражении среднего мозга и*

скорлупы, чем при диффузном поражении перивентрикулярного белого вещества (по данным МРТ).

- **Рекомендуется** применение ИХЭ и мемантином\*\* в дозе, ограничиваемой переносимостью у пациентов с сосудистым паркинсонизмом для коррекции когнитивных нарушений [453].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии:** В соответствии с рекомендациями по лечению сосудистого когнитивного расстройства, для коррекции когнитивных нарушений, выявляемых у больных с сосудистым паркинсонизмом, могут применяться ИХЭ и мемантин\*\* в дозе, ограничиваемой переносимостью.

*Лечение когнитивных нарушений при сосудистом паркинсонизме плохо разработано и, в целом, может быть расценено как малоэффективное. Тем не менее, ИХЭ и мемантин\*\* могут ослаблять степень дисрегуляторного дефекта у части больных, хотя и в меньшей степени влияют на уровень повседневной активности, чем у пациентов с БА.*

- **Рекомендуется** применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) или других антидепрессантов (СИОЗСН) у пациентов с сосудистым паркинсонизмом для лечения тревоги и депрессии [6, 454, 743].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).**

**Комментарии:** Препаратами выбора при лечении тревоги и депрессии являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или другие антидепрессанты (СИОЗСН), при этом следует учитывать относительную резистентность сосудистой депрессии к антидепрессантам и возможность других антидепрессантов СИОЗСН (например, венлафаксина) повышать артериальное давление [454]. Коррекция аффективных нарушений, в первую очередь тревоги и депрессии, оказывающих негативное влияние на субъективное состояние пациентов и качество жизни, а также усугубляющих инвалидизирующее влияние неврологического дефицита, может иметь важное значение.

- **Рекомендуется** проведение реабилитации в соответствии с МКФ у пациентов с сосудистым паркинсонизмом для улучшения навыков ходьбы, поддержание равновесия, речи и глотания, а также когнитивных функций, особенно относящихся к регуляторной группе [454].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).**

**Комментарии:** *Более детальные рекомендации невозможны в виду ограниченности доказательной базы.*

- **Не рекомендуется** проведение стереотаксических вмешательств у пациентов с сосудистым паркинсонизмом в связи с неэффективностью [6, 454, 743].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** *Эффективность стереотаксических вмешательств систематически не изучена, однако как показывает ограниченный опыт стереотаксических вмешательств при мультисистемных дегенерациях, при экстраингральных (не связанных с поражением черной субстанции) формах паркинсонизма и тем более при мультифокальном поражении мозга разработанные к настоящему времени стереотаксические операции, как правило, оказываются неэффективными [454].*

### **3.1.11. Лечение паркинсонизма при мультисистемных дегенерациях**

Лечение различных проявлений при мультисистемных дегенерациях и при вторичном паркинсонизме изучена недостаточно. Общим является то, что для уменьшения выраженности двигательных симптомов рекомендуется использовать только препараты допа и ее производные. Однако, в отличие от болезни Паркинсона при прогрессирующем надъядерном параличе (ПНП), мультисистемной атрофии (МСА) и деменции с тельцами Леви (ДТЛ) назначение дофаминергических средств должно проводиться более осторожно в связи с более высоким риском побочных эффектов, при меньшей ожидаемой пользе. Кроме того, при мультисистемных дегенерациях уже с самого дебюта заболевания двигательные симптомы комбинируются с немоторными проявлениями, которые влияют на течение болезни, определяют особенности подбора противопаркинсонических препаратов, а также необходимость симптоматической терапии.

- **Рекомендуется** применение препаратов допа и ее производных у пациентов с ПНП для коррекции двигательных нарушений [455].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** *Несмотря на то, что отсутствие эффекта допа и ее производных является одним из критериев ПНП, положительный ответ на препараты допа и ее*

*производные в дозе 1500 мг в сутки отмечается у 25 - 38% пациентов. Клинический отклик варьирует в зависимости от формы ПНП и максимален при паркинсоническом подтипе с легкими и умеренными проявлениями двигательного дефицита. Однако окончательных рекомендаций по дозе, кратности приема и продолжительности нет - все определяется лечащим врачом в зависимости от переносимости, побочных эффектов и отмечаемого клинического эффекта [455].*

- **Не рекомендуется** применение моноаминоксидазы (тип В) ингибитор у пациентов с ПНП в связи с недоказанной эффективностью [457].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Не рекомендуется** применение АДР и другие дофаминергические средства (ингибитор КОМТ) у пациентов с ПНП в связи с недоказанной эффективностью [456].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).**

**Комментарии:** *По результатам единичных плацебоконтролируемых исследований не удалось получить убедительных доказательств клинической эффективности разагилина при МСА и ПНП [456, 457].*

- **Рекомендуется** применение с осторожностью ИХЭ у пациентов с ПНП для уменьшения выраженности когнитивных нарушений [458 - 461].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** *При ПНП отмечается значимое снижение активности холинергических систем, которое коррелирует как с моторными, так и с немоторными проявлениями заболевания. В единственном плацебоконтролируемом исследовании донепезила 10 мг в сутки, а также по данным открытого исследования показано уменьшение выраженности когнитивных расстройств на фоне терапии [462]. Однако, возможное ухудшение двигательных симптомов требует осторожности в применении и тщательного отбора пациентов.*

- **Рекомендуется** применение препаратов допа и ее производных у пациентов с кортикобазальной дегенерацией для коррекции симптомов паркинсонизма [463 - 466].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).**

**Комментарии:** *Данные об эффективности препаратов допа и ее производных для коррекции двигательных нарушений при КБД очень неоднозначны. Однако, в связи с умеренным положительным эффектом, показанным в ряде работ, и отсутствием*

*альтернативных терапевтических стратегий для уменьшения синдрома паркинсонизма при КБД препараты допа и ее производные должны быть рекомендованы всем пациентам. Доза допа и ее производные при КБД выше, чем для терапии болезни Паркинсона и может быть достаточно быстро увеличена до 1500 мг в сутки. Для оценки возможной клинической пользы, прежде чем отменять препарат в связи с отсутствием эффекта, рекомендована пробная терапия в дозе не менее 1000 мг в течение 2 месяцев. Большие дозы могут применяться достаточно спокойно в связи с низким риском побочных эффектов в виде моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий [463 - 465].*

- **Рекомендуется** введение ботулинического токсина тип А\*\* у пациентов с КБД для коррекции дистонии при спастичности в конечностях и контрактур [466, 467, 753].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).**

**Комментарии:** *В связи с комбинацией паркинсонизма, дистонии, пирамидной недостаточности у пациентов с КБД часто отмечается выраженная деформация верхней конечности с формированием контрактур. При значимом влиянии этих изменений на мобильность и возможности использования руки в повседневной жизни возможно использование ботулинического токсина тип А\*\* в соответствии с протоколами принятыми для лечения фокальных дистоний. Доза и кратность инъекций подбирается индивидуально в зависимости от тяжести и выраженности дефекта, а также вовлеченных мышц [466, 467].*

- **Рекомендуется** применение транскраниальная магнитная стимуляция (ТКМС) у пациентов с КБД в качестве дополнительной немедикаментозной терапии [468 - 470].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** *Наиболее изучена возможность дополнительной стимуляции теменной коры. В ряде исследований использовался плацебоконтролируемый дизайн, но с ограниченным количеством включенных пациентов. Для более убедительных рекомендаций необходимы более крупные исследования с более репрезентативной выборкой и созданием единого одобренного протокола проведения ТКМС [468 - 470].*

- **Рекомендуется** применение препаратов допа и ее производных у пациентов с мультисистемной атрофией для уменьшения выраженности паркинсонизма [471, 472].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3).**

**Комментарии:** *Препараты допы и ее производные могут быть эффективны у 30 - 40% пациентов с МСА, однако длительный положительный эффект (более 2 лет), сохраняется только у 13% пациентов. Дозировка подбирается индивидуально в зависимости от переносимости, выраженности двигательных. Немоторных проявлений. При низком риске осложнений (флуктуаций и дискинезий) доза допы и ее производные может быть достаточно быстро увеличена до высоких доз в 1500 мг в сутки. Решение о неэффективности терапии следует принимать только после трехмесячного приема допы и ее производные в дозе не менее 1 грамма. Однако, при использовании больших доз необходим тщательный контроль за ортостатической гипотензией, которая может значительно ухудшиться. Имеются данные о возможной эффективности разагилина 1 мг в сутки у пациентов с МСА, однако исследования ограничены единственным плацебоконтролируемым исследованием, что не позволяет сделать окончательных выводов [473 - 475].*

- **Не рекомендуется** применение АДР и амантадина\*\* у пациентов с МСА в связи с недоказанной эффективностью и высоким риском побочных эффектов [476, 477].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** *Не проведено ни одного систематизированного исследования по эффективности АДР. Ретроспективная оценка демонстрирует улучшение не более чем у 10% пациентов с высоким риском осложнений в виде усугубления ортостатической гипотензии. Единственное плацебо-контролируемое исследование амантадина\*\* не показало улучшений, а по ретроспективной оценке на терапию среагировали не более 15% пациентов, что также не позволяет рекомендовать эту группу препаратов для коррекции паркинсонизма у пациентов с МСА [476].*

- **Рекомендуется** применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина у пациентов с МСА для уменьшения выраженности аффективных нарушений [478 - 481].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** *По данным постмортальных исследований у пациентов с МСА отмечается снижение численности серотонинергических нейронов, что коррелирует с развитием дыхательных и других нарушений при МСА. В плацебоконтролируемом исследовании показано уменьшение двигательных нарушений при назначении*

пароксетина\*\*». Несмотря на то, что данных о возможности коррекции двигательных симптомов и дыхательных нарушений на фоне применения СИОЗС недостаточно, препараты могут быть рекомендованы для коррекции аффективных расстройств, учитывая, что значимая депрессия и тревога отмечается у 70% пациентов [481]. Учитывая сопутствующую ортостатическую гипотензию, препаратом выбора могут быть другие антидепрессанты (венлафаксин). Не рекомендуется прием трициклических антидепрессантов в связи с холинолитическими побочными эффектами и риском усугубления дыхательных нарушений и вегетативной недостаточности (как ортостатической гипотензии, так и нарушений мочеиспускания).

- **Рекомендуется** применение немедикаментозных методов у пациентов с МСА для коррекции двигательных нарушений [482 - 484].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** Эрготерапия терапия и физическая реабилитация являются безопасными, практически лишенными побочных эффектов методами улучшения качества жизни пациентов. В контролируемом исследовании показана возможность уменьшения выраженности проявления МСА при применении эрготерапии, что позволяет рекомендовать ее всем пациентам с данным заболеванием [482].

- **Рекомендуется** применение #флудрокортизона\*\* (0,1 - 0,5 мг в сутки) у пациентов с МСА для коррекции ортостатической гипотензии [485 – 488, 530 - 531, 744].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** Для коррекции ортостатической гипотензии при МСА, как и при других формах синуклеинопатий, таких как болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви, может быть рекомендован прием #флудрокортизона\*\* с дозы 0,1 мг через день, до дозы 0,5 мг в сутки [487]. Препарат рекомендован к применению совместно с другими минеральными веществами (препаратами калия). При применении минералокортикоидов важен контроль гипертензии в положении лежа (!), которая является наиболее встречаемым и значимым побочным эффектом приёма препарата.

- **Рекомендуется** применение #мирабегрона у пациентов с МСА для коррекции нарушений мочеиспускания [489 — 491, 745, 754].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** Исследования мирабегрона в основном проводились на пациентах с болезнью Паркинсона, однако, учитывая общие механизмы развития вегетативной

дисфункции при синуклеинопатиях эти данные могут быть экстраполированы на пациентов с МСА. Мирабегрон - селективный агонист  $\beta$ -3-адренорецепторов, способный расслаблять гладкую мускулатуру и корректировать как задержку мочеиспускания, так и гиперактивный мочевой пузырь. Применяется #мирабегрон 25 - 50 мг 1 раз в сутки [754]. На настоящий момент не проведено систематизированных исследований по эффективности антихолинергических средств, но они традиционно применяются согласно общим протоколам лечения пациентов с нейрогенным нарушением мочеиспускания. Все препараты для лечения учащенного мочеиспускания и недержания мочи должны применяться строго под контролем объема остаточной мочи (!). В тяжелых случаях возможно рассмотреть применение ботулинического токсина тип А\*\*, однако данные об его эффективности ограничены небольшим количеством наблюдений [492 - 495].

- **Не рекомендуется** нейрохирургическое лечение у пациентов с МСА в связи с недоказанной эффективностью и риском побочных эффектов [496 – 498, 745].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии:** Данные о возможности применения стимуляции подкорковых структур при МСА ограничены. По данным немногочисленных исследований клинический ответ на нейрохирургическое вмешательство практически отсутствует, что не позволяет рекомендовать данные подходы в терапии пациентов [496].

- **Рекомендуется** применение немедикаментозных методов коррекции (компрессионное белье/бинтование, коррекция водно-солевого режима, физическая активность) у пациентов с МСА для коррекции ортостатической гипотензии [499 - 501].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** Коррекция ортостатической гипотензии важная задача терапии всех синуклеинопатий (МСА, ДТЛ), однако убедительной доказательной базы по эффективности того или иного метода нет. Однако, учитывая высокий риск падений у пациентов с ортостатической гипотензией, усиление слабости и нетолерантность к физической активности, всем пациентам обязательно должны проводиться мероприятия по уменьшению выраженности данного вегетативного нарушения. Безопасность немедикаментозных методов делает их средствами выбора, даже в отсутствии подтвержденной эффективности. [502, 503].

- **Рекомендуется** применение препаратов допа и ее производных у пациентов с ДТЛ для коррекции синдрома паркинсонизма [504 - 509].



**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).**

**Комментарии:** Синдром паркинсонизма относится к одним из ключевых критериев ДТЛ. Примерно 30% пациентов дают хороший клинический отклик на назначение дофаминергической терапии. Учитывая психотические и когнитивные нарушения применение других противопаркинсонических препаратов противопоказано. По данным наблюдательных исследований допа и ее производные не ухудшают когнитивный статус, хорошо переносятся пациентами и не способствуют ухудшению сна [504, 505].

- **Рекомендуется** применение ИХЭ у пациентов с ДТЛ для коррекции когнитивных нарушений [510 - 515].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии:** Снижение когнитивных функций при ДТЛ напрямую коррелирует со степенью холинергического дефицита, что подтверждается данными нейровизуализации. Поэтому холинергическая терапия может считаться базовой в лечении ДТЛ, а ИХЭ – препаратами выбора. Эффективность ИХЭ подтверждена в крупных мета-анализах, причем это касается влияния не только на когнитивные, но и на другие нейropsихиатрические расстройства [512]. По степени эффективности достоверных различий между ривастигмином\*\*, галантамином\*\* и донепезилом установлено не было. Количество нежелательных побочных эффектов в группах донепезила и галантамина\*\* было сопоставимо с группой плацебо, что говорит об их хорошей переносимости и безопасности. По данным метаанализа при применении ривастигмина\*\* отмечено достоверно большее количество нежелательных явлений, однако, это связано с включением в анализ различных лекарственных форм: капсул, раствора и трансдермальной терапевтической системы. Отмечено, что применение ривастигмина\*\* в наиболее популярной в клинической практике форме в виде пластыря ассоциировано со значительно более низкой частотой нежелательных явлений, чем при использовании пероральных препаратов, что не позволяет считать различия по переносимости между 3 основными ИХЭ достоверными. Титрация ИХЭ должна осуществляться постепенно с начальных доз до достижения «целевой» эффективной дозы (Приложение А3). При недостаточном эффекте целевой дозы возможно увеличение ее до максимальной.

- **Рекомендуется** применение #мемантина\*\* как в виде монотерапии, так и в комбинации с ИХЭ у пациентов с ДТЛ для коррекции когнитивных нарушений в случае

непереносимости или недостаточной эффективности ИХЭ рекомендуется назначение [516]

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии:** ДТЛ не относится к зарегистрированным показаниям для #мемантина\*\*, однако эффективность и безопасность #мемантина\*\* у подобных пациентов доказана по результатам мета-анализов РКИ, хотя препарат и уступает по эффективности ИХЭ. У #мемантина\*\* минимальное количество противопоказаний, а переносимость и безопасность сопоставима с плацебо, что делает его препаратом выбора в случае противопоказаний к назначению ИХЭ. Титрация должна осуществляться, начиная с 5 мг и увеличением на 5 мг 1 раз в 1 – 2 недели до достижения целевой дозы в 20 мг. Прием препарата продолжается до тех пор, пока польза от его применения преобладает над возможными рисками [516, 755].

- **Рекомендуется** применение ИХЭ у пациентов с ДТЛ в отсутствии противопоказаний для коррекции психотических нарушений [517 - 519].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** По результатам метаанализов ИХЭ достоверно уменьшают выраженность зрительных галлюцинаций и других психотических нарушений. Учитывая риски назначения нейролептической терапии ввиду гиперчувствительности к этой группе пациентов с ДТЛ, коррекция психотических нарушений должна всегда начинаться с назначения базисной противодементной терапии [517].

- **Рекомендуется** применение малых доз клозапина у пациентов с ДТЛ в острых ситуациях, сопровождающихся выраженным возбуждением, угрозой жизни и здоровья как самого пациента, так и окружающих; применение других атипичных или типичных антипсихотических средств не рекомендуется [520 – 524, 527, 529, 756].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** Клозапин являются наиболее изученными антипсихотическим средством, применяемым при ДТЛ. Начинают терапию с самых минимальных доз: клозапин - стартовая доза 6,25 мг на ночь с постепенным увеличением при необходимости до 12,5 – 75 мг/сут (в виду угрозы агранулоцитоза рекомендуется контроль лейкоцитов раз в неделю в течение как минимум 6 месяцев) [520 – 524, 527, 529, 756].

**Рекомендуется** применение малых доз #кветиапина\*\* у пациентов с ДТЛ в острых ситуациях, сопровождающихся выраженным возбуждением, угрозой жизни и здоровья как самого пациента, так и окружающих; применение других атипичных или типичных антипсихотических средств не рекомендуется [520 – 526, 528-529, 757].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарии:** #Кветиапин\*\* являются наиболее изученным антипсихотическим средством, применяемым при ДТЛ. Начинают терапию с самых минимальных доз: кветиапин\*\* - с 12,5 мг на ночь с постепенным увеличением при необходимости до 25 – 200 мг/сут (может провоцировать артериальную гипотензию и требует контроля АД) [520 – 526, 528 - 529, 757].

- **Рекомендуется** начинать терапию у пациентов с ДТЛ с самых минимальных доз клозапина и кветиапина для коррекции психотических расстройств [520 - 529, 756-757].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

**Комментарии:** Назначение антипсихотиков должно происходить только тогда, когда не удается добиться коррекции симптомов другими подходами (назначение ИХЭ, мемантина\*\* и применение немедикаментозных методов). Вследствие гиперчувствительности к нейролептикам, назначение иных препаратов этой группы (помимо #кветиапина\*\* и клозапина), прежде всего типичных антипсихотических средств, не рекомендуется, так как использование даже их малых доз чревато резким ухудшением с развитием состояния, сходного со злокачественным нейролептическим синдромом или акинетическим кризом (при ДТЛ аналогичное состояние может быть также спровоцировано отменой препарата допа и ее производные, наркозом или интеркуррентным заболеванием) [520 – 529, 756 - 757].

- **Рекомендуется** назначение #флудрокортизона\*\* (0,1 – 0,3 мг/сут) у пациентов с МСА при неэффективности немедикаментозных методов для коррекции ортостатической гипотензии [530 - 531].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -5).**

**Комментарии:** Не проведено ни одного исследования эффективности флудрокортизона у пациентов с ДТЛ. Однако некоторые положительные результаты, полученные у пациентов с болезнью Паркинсона, позволяют рекомендовать применение #флудрокортизона\*\* для коррекции ортостатической гипотензии, но с низкой

достоверностью рекомендаций. Прием необходимо начинать с дозы 0,05 мг через день с возможным увеличением до 0,1 – 0,3 мг в сутки под контролем артериального давления в положении лежа. При применении минералокортикоидов необходимо дополнительно назначать препараты калия. На протяжении всего периода терапии следует контролировать артериальное давление в положении лежа [530, 531].

- **Рекомендуется** применять троспия хлорид (15 мг 3 раза в сутки) или #мирабегрон (25 – 50 мг вечером) у пациентов с ДТЛ для коррекции проявлений гиперактивного мочевого пузыря (особенно никтурии) [531, 758].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).**

**Комментарии:** Применение солифенацина\*\*, оксibuтинина, толтеродина способно ухудшить когнитивные нарушения за счет центрального холинолитического действия.

- **Рекомендуется** применение домперидона в дозе 10 мг 2 – 3 раза в день у пациентов с ДТЛ для коррекции гастропареза и нарушении перистальтики кишечника [531].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** При назначении домперидона следует помнить о возможности удлинения интервала QT, что требует контроля ЭКГ у пациентов из группы риска (сопутствующие заболевания сердца, прием других лекарственных препаратов, способствующих удлинению QT) [549].

- **Рекомендуется** применение #клоназепама\*\* у пациентов с ДТЛ для коррекции расстройства сна в фазу с быстрыми движениями глаз [347, 532 — 534].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3).**

**Комментарии:** Нарушение поведения в фазу с быстрыми движениями глаз (совершение целенаправленных, имитирующих реальные, движений, сногворение) достаточно часто требует медикаментозной коррекции, так как у 33 - 65% пациентов с ДТЛ могут отмечаться само-повреждения в момент ночного сна. #Клоназепам\*\* должен назначаться пациентам с осторожностью, так как может способствовать ухудшению когнитивного статуса, увеличению риска падения. Рекомендовать 0,5 мг #клоназепама\*\* на ночь можно только тем пациентам, у которых риск получить тяжелые травмы в момент фазы быстрого сна превышает риски ухудшить течение болезни [532 - 534].

- **Рекомендуется** применение мелатонина у пациентов с ДТЛ для коррекции расстройства сна в фазу с быстрыми движениями глаз [347, 532 — 534].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3).**

**Комментарии:** *В качестве альтернативного метода, при противопоказаниях к применению клоназепама, можно использовать мелатонин 3 - 6 мг на ночь, однако его эффективность в коррекции парасомнии значительно уступает клоназепаму\*\* [532 - 534]. В некоторых исследованиях показано положительное влияние ИХЭ на нарушение в фазу сна с быстрыми движениями глаз, однако данные ограничиваются серией наблюдений, что не позволяет сделать окончательные выводы. Назначение дофаминергических средств может способствовать ухудшению клинических проявлений парасомнического синдрома [535 - 538].*

### **3.2. Диетотерапия при болезни Паркинсона**

Нарушения параметров основного обмена проявляются при начальных проявлениях болезни Паркинсона [539 - 541]. Ряд исследований связывают риск развития болезни Паркинсона с особенностями питания. Так, в ретроспективном исследовании была показана обратная связь между диетой с достаточным количеством овощей, фруктов и рыбы (так называемая средиземноморская диета) и риском развития болезни Паркинсона [542, 543].

Высокое потребление флавоноидов и их подклассов (флаван-3-олов, флаванолов, флавонов, флавонолов, антоцианов), содержащихся в ягодах и фруктах, (яблоки, апельсины), чае, красном вине ассоциировалось с низким риском развития болезни Паркинсона у мужчин [544]. С другой стороны, показано, что избыточное потребление железа и животных жиров в рационе питания увеличивают риск развития болезни Паркинсона [545].

В структуре пищевого поведения пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона отмечено избыточное потребление насыщенных жирных кислот, дефицит ненасыщенных жирных кислот, особенно группы  $\omega$ -3. Также отмечался выраженный дефицит потребления пищевых волокон, избыточное потребление железа и дефицит потребления витаминов А, В1, В2, В5(РР).

- **Рекомендуется** индивидуализированный подход к питанию у всех пациентов для оценки индивидуальных показателей метаболизма с последующей выработкой диетологических рекомендаций [546 - 549].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** При болезни Паркинсона важное значение имеют изменения метаболического статуса, а также способы их коррекции с помощью возможностей нутрициологии. На современном этапе нет единых стандартов диетологических рекомендаций при болезни Паркинсона.

Диетотерапию при болезни Паркинсона рекомендуется основывать на представлениях о рациональном питании, принятых в нутрициологии.

#### **Принципы рационального питания**

1. Изокалорийность питания (полное удовлетворение энергетических, пластических и др. потребностей организма).
2. Оптимальное соотношение поступления макронутриентов (белка, жиров, углеводов и др.) в зависимости от антропометрии, возраста, пола, особенности заболевания и др.
3. Поступление в достаточном количестве витаминов, микроэлементов, пищевых волокон и других эссенциальных (незаменимых) компонентов пищи (нутриентов).
4. Оптимальный режим питания (кратность приема, распределение различных макронутриентов в течение дня).

Учитывая принципы рационального питания, исследования, характеризующие факторы риска, рекомендуются следующие диетологические рекомендации при болезни Паркинсона:

- 1) коррекция калорийности питания со снижением количества насыщенных жиров (к пищевым продуктам, богатым насыщенными жирными кислотами (НЖК), относятся сыры, мраморные сорта мяса, говядина, свинина, баранина и мясные изделия из них, мороженное, кремы и другие кондитерские изделия), снижения количества углеводов (за счет простых углеводов и крахмала: соотношение общие/рафинированные углеводы должно быть равным, не менее чем 7 : 1) до уровня метаболических потребностей;
- 2) увеличение квоты жиров за счет полиненасыщенных жирных кислот, семейства  $\omega$ -3-,  $\omega$ -6-полиненасыщенных жирных кислот (смещение соотношения НЖК/ПНЖК в сторону полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК)) источником которых являются жирные виды рыбы - скумбрия, сардина, сельдь, палтус и др. и растительные масла (оливковое, рапсовое, кунжутное, льняное, соевое, горчичное и др.) [550 - 553];
- 3) увеличение квоты пищевых волокон (содержащих целлюлозу, гемицеллюлозу, пектиновые вещества и др.). Их положительное действие связано с усилением моторной

функции кишечника, пробиотическим действием, и выведением холестерина, попадающего в полость тонкой кишки с желчью, что прерывает гепатоеюнальную циркуляцию холестерина и оказывает положительное влияние на обмен липопротеидов, а также улучшает моторику ЖКТ;

4) увеличение квоты витамина Д, витаминов группы В до уровня метаболических потребностей, редукция потребления железа до метаболических потребностей [554 — 556];

5) достаточное потребление жидкости (свободная жидкость 1 - 1,5 л);

6) частое дробное питание в течение дня. Рекомендуется 5 – 6 разовый прием пищи небольшими порциями. Последний прием не позднее, чем за 2 – 3 часа до сна.

- **Рекомендуется** принимать препараты допа и ее производные на пустой желудок (за 60 мин до еды) или, в случае необходимости, через 2 часа после еды для улучшения опорожнения желудка [557 - 559].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** отказаться от одновременного приема с препаратами допа и ее производных белковой пищи у пациентов с моторными флуктуациями связанные с неравномерностью действия препарата допа и ее производные в течение дня для улучшения всасывания препаратов допа и ее производных в желудочно-кишечном тракте [560].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *Необходимо учитывать, что препараты допа и ее производные применяются чаще всего на развернутых стадиях заболевания и конкурируют с аминокислотами в процессе всасывания в желудочно-кишечном тракте. В связи с этим, необходимо отказаться от одновременного приема с препаратами допа и ее производных белковой пищи.*

### **3.3. Хирургическое лечение болезни Паркинсона**

Нейрохирургическое лечение болезни Паркинсона включает деструктивные операции и стимуляцию подкорковых структур головного мозга (DBS).

В качестве основных мишеней для DBS рассматривают субталамическое ядро (STN), внутренний сегмент бледного шара (GPi) и вентральное промежуточное ядро таламуса (VIM). Основным преимуществом DBS перед другими операциями является возможность проведения одномоментных двусторонних вмешательств.

- **Рекомендуется** односторонняя таламотомия или односторонняя стимуляция VIM у пациентов с дрожательной формой БП для уменьшения тремора, преимущественно контралатерального [561 - 563].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *Вариантами таламотомии могут быть стереотаксическая радиочастотная, радиохирургическая и с использованием фокусированного ультразвука. Обе процедуры - деструкция VIM (таламотомия) или стимуляция позволяет почти полностью подавить контралатеральный тремор, вызывает уменьшение мышечной ригидности без влияния на брадикинезию. Обе процедуры могут оказывать неблагоприятное воздействие на речь (левосторонние и двусторонние процедуры примерно в 3 раза чаще вызывают затруднения речи), вызывать атаксию [562]. Стимуляция VIM может вызывать парестезии в контралатеральных конечностях и лице. Радиохирургическая таламотомия может быть рассмотрена у пациентов с коагулопатиями, характеризуется отсроченным эффектом лечения (3 – 9 месяцев). Двусторонние таламотомии имеют высокий риск преходящих и стойких неврологических осложнений. При двустороннем треморе может быть использована двусторонняя стимуляция VIM.*

- **Рекомендуется** односторонняя паллидотомия у пациентов с БП для уменьшения дискинезий и моторных флуктуаций [564 - 566].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *Односторонняя паллидотомия может оказывать неблагоприятное воздействие на речь. Двусторонние паллидотомии имеют высокий риск преходящих и стойких неврологических осложнений.*

- **Рекомендуется** DBS подкорковых структур (STN или GPi) у пациентов с БП при наличии лекарственных дискинезий и/или моторных флуктуаций, не поддающихся адекватной медикаментозной коррекции [567 - 581].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *Стимуляция STN и GPi обладает сопоставимой эффективностью в отношении уменьшения выраженности моторных симптомов и качества жизни, а также влияния на психические функции (тревогу и депрессию). Различий в долгосрочной эффективности при стимуляции обеих мишеней в отношении двигательных симптомов не выявлено. Стимуляция GPi приводит к уменьшению лекарственных дискинезий, тогда*



как стимуляция STN в большей степени позволяет снизить эквивалентную суточную дозу препарата допа и ее производные. Стимуляция STN может быть связана с умеренным снижением подкорково-лобных когнитивных функций у некоторой части больных. В отношении нежелательных явлений недостаточно данных чтобы рекомендовать конкретную мишень, в связи с чем выбор той или иной мишени должен осуществляться с учетом технических возможностей выполнения, когнитивного статуса пациента, необходимости уменьшения дозы препаратов допа и ее производных. У пациентов с дрожательной формой БП и хорошим ответом на допа и ее производные целесообразно рассматривать стимуляцию STN.

- **Рекомендуется** при отборе больных для DBS STN и GPi у пациентов с БП учитывать эффективность препаратов допа и ее производных, возраст, длительность заболевания, которые определяют эффективность операции [582 - 598].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** При отборе пациентов на DBS должна быть проведена проба с препаратом допа и ее производные. Провокационную пробу с использованием обычной утренней дозы препарата допа и ее производные следует проводить после 12-часового перерыва в приеме противопаркинсонических препаратов. Если пациент не переносит такой промежуток, рекомендовано определить максимально допустимую продолжительность отмены и сохранить этот период для всех последующих оценок. Рекомендуется назначать 120% от обычной утренней дозы препарата допа и ее производные, при необходимости могут использоваться более высокие дозы в 150% и 200% утренней дозы. Оценка должна включать шкалу UPDRS III часть. Разница между состоянием включения и выключения должна быть не менее 33 – 50%. Улучшение > 50% может быть связано с большей общей пользой для большинства пациентов. Важно оценивать аксиальные симптомы (такие как ходьба, застывания и нарушения равновесия) независимо от процентного улучшения общего балла. Сохранение аксиальных симптомов в состоянии включения является предиктором плохого прогноза.

Более молодые пациенты с более короткой продолжительностью заболевания могут иметь большее улучшение, чем пожилые пациенты с более длительной продолжительностью заболевания. Возраст не должен быть основным фактором исключения при отборе на DBS. Пациенты с длительностью заболевания менее 4 лет не должны рассматриваться как кандидаты на DBS, кроме ситуаций, когда мишенью является инвалидизирующий тремор.

- **Не рекомендуется** проведения DBS при выраженной депрессии и тревоги, наличие выраженных когнитивных нарушений, деменции (MMSE  $\leq$  24 баллов) у пациентов с БП в связи с высоким риском развитием психических осложнений [598 - 601].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

### **3.4. Паллиативная медицинская помощь при болезни Паркинсона**

Паллиативная медицинская помощь представляет собой комплекс мероприятий, включающих медицинские вмешательства, мероприятия психологического характера и уход, осуществляемые в целях улучшения качества жизни пациентов и направленные на облегчение боли, и других тяжелых проявлений заболевания [602].

Ухудшение состояния на поздних стадиях заболевания с возрастающей зависимостью от медицинской помощи, нарушения глотания, дыхания, ограничение подвижности, галлюцинации приводят к тому, что пациенты болезнью Паркинсона нуждаются в госпитализации [603 - 606].

#### **Лечение дисфагии при БП**

Дисфагия значительно снижает качество жизни пациента с БП, приводит к аспирации, асфиксии, аспирационной пневмонии, недоеданию и дегидратации, особенно на поздних стадиях заболевания, поэтому нуждается в коррекции.

- **Рекомендуется** модификация напитков с приданием им более густой консистенции у пациентов с нарушением глотания жидкости [607, 608, 365].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** *Возможность модификации напитков должна рассматриваться индивидуально, не все пациенты согласны на прием густых жидкостей (консистенция меда или киселя), кроме того, пациенты с деменцией имеют меньшую эффективность данного метода, возможны нежелательные отдаленные последствия в виде гипогидратации, скопления остатков в глотке, отдаленные последствия изучены недостаточно; целесообразно также рекомендовать пациентам прием жидкости в положении с опущенным подбородком, подбирать пищу удобной консистенции, глотать медленно и маленькими порциями [607 — 609].*

Для улучшения глотания могут применяться занятия по тренировке речевых и глотательных функций (мышц языка и орофарингеальной мускулатуры) и экспираторных дыхательных мышц [610 — 612].

- **Рекомендуется** применение препаратов допа и ее производных (леводопа+бенсеразид\*\* или леводопа+карбидопа\*\*) у пациентов с нарушением глотания [613 - 616].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3).**

**Комментарии:** Показано, что оптимизация двигательного контроля приводит к улучшению глотания, и адекватное повышение доз дофаминергических средств часто уменьшает выраженность дисфагии при БП. Кроме препаратов допа и ее производных, возможно применение АДР [617].

Пациентам с БП и дисфагией целесообразно отмена препаратов с холинолитическими свойствами, поскольку они ухудшают глотание.

- **Рекомендуется** применение энтерального питания у пациентов с тяжелыми нарушениями глотания [365].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** Целесообразно в случае тяжелых нарушениях глотания временное краткосрочное применение назогастрального зонда или гастростомы [365];

Глубокая мозговая стимуляция (DBS) в ряде КИ показала положительные результаты в плане улучшения функций глотания при БП, однако, согласно систематическому обзору 2020 г. имеющиеся на сегодня КИ не обладают высокими уровнями доказательности [618].

#### **Показания для паллиативной помощи**

Развитие службы первичной амбулаторной паллиативной помощи и паллиативного ухода на дому для родственников и пациентов с этими заболеваниями приведет к снижению случаев неоправданных госпитализаций на поздних стадиях болезни.

Необходима своевременная оценка пациента в потребностях в паллиативной помощи. Европейской ассоциацией паллиативной помощи (EAPS) совместно с Европейской Федерацией неврологических сообществ (EFNS) в 2016 году был выпущен консенсусный обзор по развитию паллиативной помощи пациентам с хроническими прогрессирующими неврологическими заболеваниями. В документе обсуждается необходимость проведения научных исследований в этой области, поскольку в настоящее

время различные аспекты паллиативной помощи (физические, психологические, социальные и духовные) имеют только IV класс доказательности [619].

- **Рекомендуется** проводить оценку нуждаемости пациентов с БП в паллиативной помощи [619 - 620].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** для оценки нуждаемости пациента в паллиативной помощи рекомендуется использовать следующие инструменты представленные в Приказе Департамента здравоохранения г. Москвы от 28.08.2017 N 605 (ред. от 31.05.2021) «Об организации оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению»:

- анкету пациента, имеющего признаки нуждаемости в оказании паллиативной медицинской помощи,

- шкалу PPS (*Palliative performance scale*) – шкалу для оценки общей активности больных при паллиативном лечении,

- аналоговую шкалу боли.

- **Рекомендуется** своевременно решать вопрос о оказания паллиативной медицинской помощи пациентам с БП при появлении первого эпизода аспирации и таких ключевых (критических) клинических признаков, как галлюцинации, деменция, частые падения и госпитализации [621 - 632].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** Предикторами необходимости паллиативной помощи при болезни Паркинсона является: прогрессирующее ухудшение физической и/или когнитивной функции, несмотря на оптимальную терапию или снижение эффективности медикаментозного лечения, критическое увеличение длительности периодов выключения, критичное нарастание не контролируемых дискинезий; критическое нарастание постуральной неустойчивости; критическое нарастание психических нарушений (деменции, галлюцинаций, возникновение психозов, депрессии); критическое нарастание вегетативных нарушений (ортостатической гипотензии); критическое уменьшение независимости, необходимость в посторонней помощи; частые госпитализации по поводу падений, инфекций мочевыводящих путей и пневмоний; потеря веса вследствие дисфагии, потери аппетита или изменения обмена веществ; постепенный отказ от социализации, часто с повышенной сонливостью; ускорение темпов функционального снижения; критические проблемы с глотанием (дисфагия), приводящие к рецидивирующей аспирационной пневмонии, сепсису, одышке или дыхательной

недостаточности; проблемы с речью: возрастающие трудности в общении. Решение об условиях оказания паллиативной медицинской помощи (амбулаторно, стационарно, либо выездной бригадой) определяется на основании приказа по маршрутизации в регионе [633 - 636].

#### **4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

##### **4.1. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации при болезни Паркинсона**

Реабилитация при болезни Паркинсона в дополнение к медикаментозному лечению позволяет улучшить мобильность, ходьбу, баланс и мышечную силу у пациентов.

**Целью реабилитации при болезни Паркинсона** является улучшение качества жизни путем поддержания или увеличения независимости пациента, безопасности и благополучия. Это достигается за счет профилактики малоподвижного образа жизни и падений, улучшения повседневной активности и снижение ограничений в повседневной деятельности.

**К общим принципам реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона относят:**

1. Персонализированный подход к реабилитации
2. Системный подход к осуществлению реабилитационных мероприятий
3. Лекарственное сопровождение реабилитационного процесса
4. Соблюдение основных принципов медицинской реабилитации (обоснованность, этапность, непрерывность, преемственность)
5. Начало ранней реабилитации

**Персонализированный подход к реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона:**

1. Осмотр пациента с оценкой двигательных (физическая активность, трансфер, постуральная устойчивость, мышечная сила, объем движений, ходьба) и недвигательных функций
2. Постановка реабилитационного диагноза по МКФ
3. Анализ (определение цели реабилитации)
4. Индивидуальная программа реабилитации

5. Оценка эффективности
6. Динамическое наблюдение

**Основными долгосрочными задачами реабилитации у пациентов с болезнью Паркинсона являются:**

1. обеспечение безопасности и независимости пациента в повседневной жизни с акцентом на трансфер, постуральную устойчивость, мышечную силу, объем движений и ходьбу;
2. сохранение или улучшение двигательной активности;
3. сохранение и увеличение выносливости;
4. профилактика падений;
5. профилактика пролежней;
6. улучшение когнитивных расстройств
7. улучшение эмоциональных расстройств

**При отборе на проведение реабилитационных мероприятий необходимо:**

- Врач-невролог при направлении на реабилитацию указывает тяжесть болезни Паркинсона (стадию заболевания), наличие моторных флуктуаций, дискинезий, застываний, нарушения позы, немоторных нарушений (ортостатическая гипотензия, расстройства мочеиспускания, когнитивные нарушения и др.), сопутствующих заболеваний (например, остеопороз и другие заболевания, которые снижают двигательную активность, таких, как артрит, сердечная недостаточность и ХОБЛ). Координатором всего реабилитационного процесса от диагностики до составления индивидуального плана реабилитации пациентам с болезнью Паркинсона должен быть врач-невролог.

- Проводить оценку моторных и немоторных функций, а также активность и участие, и факторы среды, участвующие в обеспечении функционирования при болезни Паркинсона в соответствии с МКФ, и с помощью валидизированных шкал и опросников. Оценка проводится как сам пациент, так и врач по медицинской реабилитации, логопед, клинический психолог, эрготерапевт, психотерапевт. Оценка по МКФ позволит поставить реабилитационный диагноз и определиться с постановкой краткосрочных задач для реабилитации.

- Выделить факторы, а именно наличие падений и застываний при ходьбе, которые могут ограничивать проведение тех или иных методов реабилитации при сборе жалоб у пациента. В случае, если у пациента выявляются когнитивные нарушения, для получения дополнительной информации должны привлекаться родственник или ухаживающее лицо.

- Оценивать при неврологическом осмотре двигательные функции: физическую активность, трансфер, поструральную устойчивость, мышечную силу, мышечный тонус, объем движений, ходьбу, наличие тремора, непроизвольных движений и моторных флуктуаций; когнитивные и эмоциональные функции; односторонняя или двухсторонняя симптоматика. Наличие моторных флуктуаций приводит к колебанию двигательной активности у пациентов в течение дня. В связи с этим, во время осмотра врач по медицинской реабилитации должен знать, в каком состоянии пациент находится («включении» или «выключении»). Для регистрации колебания двигательной активности в течение дня, пациент должен вести дневник, который будет отражать периоды «включения» и «выключения».

**Что нужно учитывать при проведении реабилитационных мероприятий у пациентов с болезнью Паркинсона:**

- наличие периодов «включения и «выключения» в течение дня с применением различных реабилитационных методов, продолжительности и интенсивности занятий;
- оценку когнитивных функций и возраст пациента, которые определяют степень сложности выбора метода реабилитации;
- наличие застываний, которые определяют выбор метода реабилитации;
- наличие утомляемости, которая определяет выбор метода реабилитации, продолжительность и интенсивность занятий.

**Относительные противопоказания к реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона:**

- у пациентов после DBS-стимуляция противопоказано проведение диатермии (терапия короткими волнами, микроволнами).
- наличие психотических расстройств и выраженных когнитивных нарушений

**Особенности реабилитации при наличии феномена «включения-выключения»**

- В периоде «включения» нет ограничений в применении рекомендованных методов реабилитации. Аэробные нагрузки высокой интенсивности не должны быть продолжительностью более 10 минут.

- В периоде «выключения» - необходимо избегать двойной постановки задач при проведении занятия. Двойная задача может оказать негативное влияние на ходьбу и баланс, что может привести к падению. Избегание выполнения двойной задачи во время ходьбы может уменьшить падения.

Условно реабилитационные методы при БП можно разделить на: 1) комплекс различных методик для восстановления и поддержания различных двигательных функций (двигательная реабилитация); 2) технологии с БОС и виртуальной реальностью; 3)

когнитивный тренинг для улучшения когнитивных функций; 4) социальную поддержку и психотерапию; 5) эрготерапию для поддержания и восстановления повседневных навыков; 6) логопедическую коррекцию.

К основным методам двигательной реабилитации относят лечебную физкультуру, скандинавскую ходьбу, тредмил-тренинг, данстерапию, китайскую гимнастику тай-чи.

### **Лечебная физкультура**

- **Рекомендуется** применять комплекс физических упражнений всем пациентам с БП, направленный на улучшение ходьбы, баланса и толерантности к физической нагрузке [637 - 662].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** Большинство исследований изучали влияние физических упражнений на функциональную мобильность при БП [637 - 662]. Кроме того, оценивали влияние на силу мышц при применении высокоамплитудных движений или на ходьбу при применении скандинавской ходьбы.

Главными задачами применения физических упражнений являются улучшение показателей ходьбы (длины шага, скорости и продолжительности ходьбы), улучшение амплитуды движений, физических показателей (силы, подвижности и выносливости) и равновесия. При этом чаще используется комплекс упражнений, включающий в себя активные или пассивные движения для конечностей и позвоночника, растяжку, силовые упражнения и ходьбу. Физические упражнения позволяют с высокой степенью достоверности влиять на двигательные функции, скорость ходьбы, силу мышц. В средней степени достоверности – на функциональную мобильность, баланс. В меньшей степени достоверности – на падения, застывания при ходьбе, длину шага, продолжительность ходьбы, скорость поворотов, эффективность баланса, уровень повседневной активности и качество жизни.

Продолжительность курса реабилитации в амбулаторных условиях минимум восемь недель три раза в неделю по 45 минут. Возможны индивидуальные или групповые занятия. В дальнейшем реабилитация в домашних условиях по разработанной программе.

### **Тредмил-тренинг**

- **Рекомендуется** применять тредмил-тренинг пациентам с БП, направленный на улучшение функции ходьбы [663 - 681].



**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** В исследованиях тредмил-тренинг (беговая дорожка) применялся как отдельный метод, так и комплексной реабилитации при БП [663 - 681]. В большинстве исследований тредмил-тренинг проводился с использованием подвесных ремней безопасности. Только в одном исследовании тредмил-тренинг оценивался в домашних условиях без применения ремней безопасности у пациентов без постуральной неустойчивости и без застываний при ходьбе. В связи с тем, что у пациентов с БП отмечаются нарушения ходьбы в виде уменьшение скорости и амплитуды движения, нарушения проприоцепции и тактильных функций, лучше применять тредмил-тренинг с БОС. Тредмил-тренинг с высокой степенью достоверности влияет на увеличение скорости ходьбы и длина шага. Тредмил-тренинг со средней степенью достоверности влияет на продолжительность ходьбы и баланс. Тредмил-тренинг с низкой степенью достоверности может влиять на функциональную мобильность при ходьбе, двигательные функции, увеличение силы в мышцах разгибателя коленного сустава. Противопоказано применение тредмил-тренинга у пациентов с когнитивными нарушениями, при застываниях при ходьбе без использования подвесных ремней безопасности и наблюдения реабилитолога. Продолжительность курса реабилитации в амбулаторных условиях должно быть минимум четыре недели три раза в неделю по 30 минут.

#### **Данстерапия (танцевальная терапия)**

Данстерапия рассматривается как дополнительная форма упражнений для пациентов с БП. Самый распространенный вид данстерапии - бальные танцы. Данстерапия показана пациентам с застываниями при ходьбе, так как музыка обеспечивает внешний ритм, который можно рассматривать как коррегирующий прием. Поскольку танцевальные движения являются многозадачными и требуют обучения их можно отнести как к двигательной, так и к когнитивной реабилитации.

- **Рекомендуется** применять данстерапию пациентам с БП, направленную на улучшение функциональной мобильности [681 - 687].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** Данстерапия со средней степенью достоверности влияет на функциональную мобильность и равновесие. С низкой степенью достоверности влияет на скорость ходьбы, длину шага, продолжительность ходьбы, застывания при ходьбе,

*двигательные функции, качество жизни. Данстерапия позволяет увеличивать амплитуду движений, сложные последовательные движения, шаги в разных направления, ходьбу назад, ходьбу в узком пространстве, баланс стоя на одной ноге, смещение веса, контролируемое смещение центра масс.*

Выбор танца для пациента будет зависеть от индивидуальных особенностей пациента.

### **Гимнастика тай-чи**

- **Рекомендуется** применять гимнастику тай-чи пациентам с БП, направленную на улучшение двигательных функций [688 - 698].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *Гимнастика тай-чи применялось для улучшения равновесия и походки у пациентов с БП. Гимнастика тай-чи является безопасным методом реабилитации, с сохранением долгосрочной эффективности. Однако, обучение гимнастики тай-чи сложно пройти. Гимнастика тай-чи с высокой степенью достоверности влияет на улучшение двигательных функций. Со средней степенью достоверности влияет на число падений, баланс, скорость ходьбы, длину шага, продолжительность ходьбы, функциональную мобильность, мышечную силу.*

Эффективность курса реабилитации в амбулаторных условиях составляет минимум 24 недели два раза в неделю по 60 минут.

### **Коррекция функции дыхания**

Тренировка дыхательных мышц — это техника, направленная на улучшение функции дыхательных мышц с помощью специальных упражнений. В частности, было показано, что тренировка инспираторных мышц улучшает дыхательную функцию и может уменьшить одышку при физической нагрузке.

Опубликованы два контролируемых исследования, оценивающих эффективность физических упражнений для уменьшения дыхательных нарушений при болезни Паркинсона. Однако, ни одно исследование не показало эффективность. Поэтому рекомендаций с применением доказательной базы в настоящее время нет.

### **Коррекция болевого синдрома**

Исследований по влиянию методов реабилитации на болевой синдром при болезни Паркинсона не проводилось. Поэтому рекомендаций в настоящее время нет. Однако,

скелетно-мышечные боли часто возникают при болезни Паркинсона и при исключении других причин может быть показана реабилитация. Методы реабилитации, основаны на понимании механизмов боли, включая устранение влияния страха на боль и важность сохранения физической активности. Для оценки может использоваться визуальная аналоговая шкала боли. Лечение болевого синдрома может включать: 1) физические упражнения при скелетно-мышечной и нейропатической боли, 2) методики обезболивания с помощью TENS и мануальной терапии, 3) техники периферической десенсибилизации, 4) моторные образы и зеркальная терапия, 4) когнитивные стратегии.

### **Моторное переобучение**

Моторное переобучение определяется как «набор методов, связанных с практическими двигательными навыками, способных к изменению». Эти процессы включают взаимодействие лобно-теменной коры, базальных ганглиев и мозжечка. Различают три фазы моторного обучения:

1. **Концентрации:** процесс освоения со значительным улучшением двигательных функций во время занятия

2. **Автоматизация:** движения становятся точными, выполняются без излишнего напряжения, требующие минимальных когнитивных ресурсов, стабильные во времени и устойчивые, например, при выполнении двойных задач

3. **Стабилизации (сохранение):** сформирован двигательный навык, движения легко выполняются с высокой степенью координации и автоматизации

Способность выполнять сложные задачи и согласовывать сложные условия зависит от автоматизма. Автоматизм зависит от функции базальных ганглиев и поэтому у пациентов с БП эта функция в большей степени нарушается. Несмотря на эти расстройства, пациенты способны к моторному обучению в связи с тем, что базальные ганглии играют ключевую роль в автоматизации. Однако, удержание (сохранению) двигательных навыков затруднено у пациентов с БП. Способность выработать новый навык можно путем компенсации дисфункции базальных ганглиев с помощью активации других структур мозга, таких как мозжечок. Поскольку считается, что потенциал к обучению уменьшается с течением болезни, наибольшие преимущества могут быть получены на ранней и развернутой стадиях заболевания. Принятие во внимание общих принципов моторного переобучения и использование внешних стимулов позволит улучшить концентрацию, автоматизацию и стабилизацию.

### **Моторный контроль**

У здоровых людей моторные области коры участвуют не только во время фактического выполнения движения, но также во время мысленного образа движения (воображение движения) или просто во время наблюдения за кем-то, выполняющим движение (наблюдение за действием). Следовательно, наблюдение за движением и мысленные образ движения может привести к улучшению навыков ходьбы. Обе стратегии в значительной степени основаны на полученной сенсорной информации и как полагают, задействуют одни и те же механизмы зеркальными нейронами. Зеркальные нейроны участвуют при выполнении действия, но также возбуждаются и при воображения того же действия, что способствует активации премоторной области коры.

### **Обучение компенсаторным стратегиям движения**

Основа тренинга компенсаторным стратегиям при ходьбе состоит в том, чтобы компенсировать нарушения с помощью внутренней (автоматической) генерации поведения. Он включает в себя подсказки, концентрация внимания и компенсаторные стратегии для сложных двигательных актов.

- **Рекомендуется** применять компенсаторные стратегии, направленную на улучшение скорости и продолжительности ходьбы [699 - 719].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** *В исследованиях применялись слуховые и зрительные стимулы. Компенсаторные стратегии с применением слуховых и зрительных стимулов с высокой степенью достоверности влияет на скорость при ходьбе. Со средней степенью достоверности влияет на длину шага, двигательные функции, застывания при ходьбе. С низкой степенью достоверности влияет на функциональную мобильность, баланс, качество жизни. Амбулаторный курс обучения компенсаторным стратегиям составляет минимум три недели три раза в неделю по 30 минут.*

### **Логопедическая коррекция при БП**

При болезни Паркинсона развиваются нарушения речи и глотания, особенно выраженные на поздней стадии заболевания. Речь становится монотонной без эмоциональной окраски, гипофоничной. При разговоре отмечается утихание голоса. Нарушается артикуляция, в частности при произношении согласных звуков, объясняется сужением голосового тракта и снижением подвижности губ, нижней челюсти и языка из-за ригидности мышц, участвующих в речевой продукции. Также у пациентов с БП нарушается темп речи. На фоне общего снижения скорости речи возможны пропульсии -

эпизоды ускорения речи, длительные паузы, удлинения момента инициации речи, плавности речи.

- **Рекомендуется** проводить занятия с логопедом для коррекции речевых нарушений [720].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** Пациентам с БП при наличии нарушений речи показаны логопедические занятия с применением артикуляционной гимнастики, работы со звуками, логопедического массажа, мультисистемного речевого тренажера с БОС для усиления голоса. Одним из наиболее широко распространённых методов лечения речевых нарушений, связанных с болезнью Паркинсона, является логопедическая коррекция по методике Ли Сильверман (LSVT) [720].

Также, при дисфагии и дизартрии рекомендовано применение занятий на аппарате нейромышечной электрофонопедической стимуляции VocaSTIM.

#### **4.2. Санаторно-курортное лечение, методы медицинской реабилитации, основанные на использовании природных лечебных факторов**

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 28 сентября 2020 г. № 1029н «Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения» Болезнь Паркинсона не является противопоказанием для санаторно-курортного лечения [733].

Санаторно-курортное лечение организуется в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №279н от 05 мая 2016 года «Об утверждении порядка организации санаторно-курортного лечения» с изменениями, внесенными Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25.09.2020 № 1028н.

Длительность санаторно-курортного лечения составляет от 14 до 21 дня.

### **5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

**Основные факторы риска развития болезни Паркинсона** немодифицируемые: возраст, положительный семейный анамнез (вероятность генетического варианта выше при возрасте начала заболевания до 40 лет), мужской пол, контакт с гербицидами и пестицидами, тяжелыми металлами (магний, марганец, железо), раса (европеоидная),

частые ЗЧМТ. Доказательных исследований по методам профилактики болезни Паркинсона не проводилось.

С учетом прогрессирующего заболевания можно выделить: - немодифицируемые факторы, указывающие на быстрое прогрессирование: 1) поздний возраст начала заболевания; 2) наличие тяжелой депрессии; 3) деменция; 4) коморбидные проблемы; 5) акинетико-ригидная форма; и модифицируемые факторы: 1) низкая физическая активность и 2) падения. В сочетании с повышенным риском развития остеопороза, падение может привести к переломам или другой травме и появлению астазобазофобии, что приводит к снижению уровня двигательной активности и дальнейшему увеличению причин для падений.

Основными осложнениями болезни Паркинсона являются ТЭЛА, застойная или аспирационная пневмония, пролежни, мочевиная инфекция, нарушение питания, иммобилизация, дыхательная недостаточность.

**Профилактика осложнений болезни Паркинсона** сводится к мероприятиям, направленным на повышение двигательной активности, предотвращение осложнений заболевания (ТЭЛА, застойная или аспирационная пневмония, пролежни, мочевиная инфекция, нарушение питания). В многочисленных исследованиях показано, что регулярные физические упражнения, активная интеллектуальная деятельность, когнитивный тренинг начиная с ранних стадий оказывают положительное влияние на двигательные, когнитивные и эмоциональные функции.

#### **Этапы инициации и последующего длительного применения леводопа+карбидопа геля для интестинального введения**

I. *Скрининг (до 14 дней)* - на данном этапе проводятся необходимые обследования для подтверждения, что данному пациенту показана терапия препаратом леводопа+карбидопа геля для интестинального введения и нет противопоказаний к оперативному вмешательству.

II. *Этап госпитализации (до 14 дней)* - включает два этапа:

1. Этап в неврологическом отделении: установка назогастродуоденального зонда, введение препарата леводопа+карбидопа геля для интестинального введения, титрация и подбор дозы с использованием специальной внешней помпы, которая находится в проекции передней стенки живота и крепится с помощью специальной сумки. Этап титрации продолжается до 9 дней.

2. Этап в хирургическом отделении: установка постоянного гастродуоденального зонда по средством проведения чрескожной гастродуоденостомии

под эндоскопическим и/или рентгенологическим контролем, продолжительностью до 5 дней.

III. *Период длительного лечения* - после установки гастродуоденального зонда начинается продолжительный период лечения. Данное лечение может длиться неопределенно долгий период времени, ровно до тех пор, пока оно будет клинически обосновано.

IV. *Кратность* контрольных амбулаторных визитов составляет 1 раз в 3 - 6 месяцев.

**Роль мультидисциплинарной команды на этапах инициации и последующего длительного применения леводопа+карбидопа геля для интестинального введения:**

1. Врач невролог (клинико-поликлинического кабинета):

- невролог поликлинического звена, который осуществляет сбор и анализ первичных данных, анамнеза, клинических симптомов, соответствие симптоматики развернутым стадиям болезни Паркинсона, определяет необходимость инициации инвазивной терапии и направляет на консультацию с последующей госпитализацией в отделение специализированного неврологического центра.

2. Врач-невролог (специализированного неврологического центра):

- повторная оценка клинических симптомов на соответствие критериям, требующих назначения инвазивной терапии. Далее осуществляется выбор инвазивного метода лечения врачом совместно с пациентом и/или ухаживающим за ним лицом. Выдает направления на необходимое для дальнейшей госпитализации лабораторное и инструментальное обследование. Выдает направление на госпитализацию. Осуществляет последующее наблюдение за пациентом после установки помпы и перехода на рутинный этап терапии, оказывает консультативную помощь на всех этапах установки помпы и зондов, осуществляет обучение пациентов и ухаживающих за ними лиц особенностям работы и ухода за стомой, зондами и помпой.

3. Врач-хирург: проводит предварительную оценку на возможность проведения пациенту гастростомии с подключением помпы для подачи препарата, осуществляет наблюдение на ранних этапах послеоперационного периода, оказывает консультативную поддержку на этапе рутинного применения терапии

4. Врач-эндоскопист: проводит эндоскопию на этапе скрининга для исключения противопоказаний к проведению эндоскопического вмешательства. Участвует в установке назоеюнального и гастростомического зондов, осуществляет консультативную поддержку на раннем послеоперационном этапе и этапе рутинного применения терапии.

5. Врач-рентгенолог: осуществляет поддержку на назоеюнальном и гастростомическом этапах для контроля установки зондов, осуществляет последующую консультативную поддержку при наличии показаний

6. Врач-анестезиолог: оценивает наличие противопоказаний к проведению анестезиологического пособия, осуществляет анестезиологическое пособие на назоеюнальном этапе (по необходимости), на этапе установки гастростомы, а также осуществляет консультативную поддержку на этапе рутинной терапии.

#### **Наблюдению пациентов с БП после нейрохирургического лечения**

- **Рекомендуется** после проведения операции по имплантации системы DBS у пациентов с БП в течение 1 месяца подбор первичной программы стимуляции и коррекция медикаментозной терапии. Далее подбор программы стимуляции и коррекция медикаментозной терапии осуществляется в зависимости от состояния пациента [721].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *Решение о сроках послеоперационного программирования зависит от доступных ресурсов и удобства в отдельных центрах. Первичный подбор программы осуществляется через 1 – 4 недели. Отсроченное начало первичного программирования связано с эффектом микроповреждения после операции, в связи с этим, пациент должен быть осведомлен о возможных колебаниях состояния после операции, а также в течение нескольких месяцев после имплантации электродов. Необходимость коррекции программы стимуляции и терапии в последующем обусловлена прогрессированием заболевания*

#### **Основными этапами начального программирования являются:**

- начало программирования в периоде выключения (OFF), как правило утром, до приема первой дозы противопаркинсонических препаратов

- уточнение данных анамнеза о клинических особенностях течения БП, медикаментозной терапии и хирургических деталях имплантации (тип стимулятора, результаты интраоперационной микроэлектродной регистрации и тестовой стимуляции)

- проверка сопротивления (импеданса) каждого электродного контакта (значения импеданса менее 100 и более 4000 Ом свидетельствуют о наличии проблем в системе)

- начало программирования с монополярного режима, режим с частотой 130 Гц, шириной импульса 60 мкс.

- оценка стимуляции каждого электродного контакта для каждой стороны на основные симптомы (гипокинезия, ригидность и тремор), выявление побочных эффектов, определение т.н. «терапевтического окна». (скорость уменьшения тяжести основных



симптомов ригидность - секунды, тремор — секунды - минуты, гипокинезия — минуты - часы)

- шаг изменения амплитуды 0,2 - 0,5 В. Установка минимально эффективной амплитуды

- прием препаратов допа и ее производных (как правило, в сниженной в 1,5 - 2 раза дозе) и оценка тяжести дискинезий

- в последующие дни дополнительная коррекция программы и оптимизация противопаркинсонической терапии. Возможно использование в домашних условиях пациентом нескольких программ по очереди и выбор наиболее эффективной

Прием невролога, осуществляющего первичное программирование может длиться от 60 до 90 минут, поскольку требует подбора программы как в периоде выключения, так и включения.

**Показаниями для коррекции программы стимуляции и медикаментозной терапии на фоне DBS являются:**

- недостаточный эффект на моторные и/или немоторные симптомы;
- побочные эффекты стимуляции

#### **Диспансерное наблюдение**

Все пациенты с БП нуждаются в диспансерном наблюдении, целью которого является достижение улучшения или стабилизации состояния функций и улучшение клинического течения основного заболевания, предупреждение прогрессирования или острой декомпенсации, улучшение качества жизни пациента и лиц, осуществляющих за ним уход. К задачам диспансерного наблюдения относятся: коррекция терапии основного заболевания; оценка коморбидности и при необходимости решение вопроса о дообследовании и потребности в консультациях смежных специалистов. Диспансерное наблюдение осуществляется в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. № 173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». Всем пациентам старшего возраста с КР рекомендуется динамическое наблюдение у невролога, по показаниям у психиатра или врача общей практики раз в 3 – 6 месяцев для оценки динамики состояния, оптимизации лечения и реабилитации. Оценка сопутствующих коморбидных заболеваний и их терапии осуществляется не реже 1 раза в 6 месяцев или по необходимости.

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

- **Рекомендуется** для оказания помощи пациентам с БП организовывать отдельные структуры (клинико-диагностические кабинеты) с целью диагностики, диспансерного наблюдения за данной категорией пациентов [48, 722].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** Организация отдельных специализированных клинико-диагностических кабинетов, федеральных и региональных центров как единственно эффективная мера организации высокоспециализированной помощи пациентам с БП, а также способ сбора актуальной информации о распространённости заболевания, реабилитации и других мероприятиях.

- **Рекомендуется** в случае декомпенсации болезни Паркинсона проводить стационарное лечение либо в условиях отделения ОРИТ или в условиях неврологического отделения в зависимости от тяжести состояния [48, 722].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** Не все пациенты нуждаются в госпитализации в круглосуточный стационар для лечения.

### Этапы реабилитационной помощи больным с БП

| Модель   | Критерии диагноза, шкалы  | Задачи реабилитации  | Методы реабилитации  | Этап реабилитации        |
|--|---|--|--|--------------------------|
| <b>Модель А</b> – пациент на ранней стадии болезни Паркинсона      | критерии Международного общества изучения расстройств движения и болезни Паркинсона (MDS) (2015)<br><br>1 и 2 стадии по Хен - Яру | 1.профилактика малоподвижного образа жизни;<br>2.профилактика страха ходьбы и падений;<br>3. сохранение или улучшение физической активности. | 1.двигательная реабилитация<br>2.когнитивный тренинг<br>3.психотерапия<br>4.логопедическая коррекция<br>5.технологии с БОС и виртуальной реальностью | 2 и 3 этапы реабилитации |
| <b>Модель В</b> - пациент на развернутой стадии болезни Паркинсона | критерии Международного общества изучения расстройств движения и болезни  | 1.сохранение или улучшение физической активности (трансфер, постуральная устойчивость, мышечная  | 1.двигательная реабилитация<br>2.когнитивный тренинг<br>3.психотерапия<br>4.логопедическая   | 2 и 3 этапы реабилитации |

| Модель   | Критерии диагноза, шкалы  | Задачи реабилитации   | Методы реабилитации   | Этап реабилитации        |
|--|---|---|---|--------------------------|
|  | Паркинсона (MDS) (2015)<br>3 стадия по Хен - Яру  | сила, объем движений, ходьба).<br>2.когнитивные стратегии и компенсаторные стратегии.<br>3.обучение ухаживающего лица.  | коррекция<br>5.технологии с БОС и виртуальной реальностью<br>6. эрготерапия                         |                          |
| <b>Модель С</b> - пациент на развернутой стадии болезни Паркинсона, выраженными моторными флуктуациями и дискинезиями, частично нуждающийся в посторонней помощи | критерии Международного общества изучения расстройств движения и болезни Паркинсона (MDS) (2015)<br>4 стадия по Хен - Яру | 1.сохранение физической активности (трансфер, поструральная устойчивость, мышечная сила, объем движений, ходьба).<br>2.когнитивные стратегии и компенсаторные стратегии.<br>3.обучение ухаживающего лица. | 1.двигательная реабилитация<br>2.когнитивный тренинг<br>3.логопедическая коррекция<br>4.эрготерапия | 2 и 3 этапы реабилитации |
| <b>Модель D</b> - пациент на поздней стадии болезни Паркинсона, нуждающийся в уходе  | критерии Международного общества изучения расстройств движения и болезни Паркинсона (MDS) (2015)<br>5 стадия по Хен - Яру | 1.сохранение жизненно важных функций и профилактика осложнений, таких как пролежни, контрактуры, пневмонию, венозные тромбозы.  | 1.двигательная реабилитация<br>2.эрготерапия  | паллиативная помощь      |

## 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

На течение и исход болезни Паркинсона оказывают влияние как приверженность базисной медикаментозной терапии, своевременная компенсация сопутствующих соматических заболеваний, так и должная организация долгосрочного ухода.

Необходимо контролировать приверженность пациента терапии, поскольку самостоятельный прием лекарственных препаратов в нужное время и в нужных дозировках такими пациентами затруднен. Пропуск приема или временный отказ пациента от симптоматического лечения негативно влияет на течение болезни и прогноз.

По мере прогрессирования болезни Паркинсона все большее значение приобретают немедикаментозные меры, с их преобладающей ролью на терминальном этапе, что включает как медицинский, так и немедицинский уход и зависит от координации медицинских и социальных служб.

### Критерии оценки качества медицинской помощи

| №  | Критерии качества   | Выполнено/Не выполнено |
|----|---|------------------------|
| 1. | Проведен сбор жалоб и анамнеза не только у пациентов, но и у информаторов   | Да/Нет                 |
| 2. | Выполнена оценка двигательных нарушений и повседневная активность пациентов   | Да/Нет                 |
| 3. | Проведена оценка коморбидных состояний с сопутствующими заболеваниями, назначена медикаментозная терапия, их дозы и регулярность приема | Да/Нет                 |
| 4. | Проведен неврологический осмотр с оценкой двигательных нарушений (шкала Хен - Яра). По показаниям ортостатическая проба                 | Да/Нет                 |
| 5. | Проведена скрининговая нейропсихологическая оценка когнитивных функций  | Да/Нет                 |
| 6. | Проведено скрининговое исследование аффективных нарушений, нарушений сна и бодрствования, поведенческих и психотических расстройств     | Да/Нет                 |
| 7. | Выполнен общий (клинический) анализ крови (при наличии коморбидных заболеваний, которые могут   | Да/Нет                 |

| №   | Критерии качества  | Выполнено/Не выполнено |
|-----|--|------------------------|
|     | влиять на течение заболевания и/или режим терапии)   |                        |
| 8.  | Выполнен общий (клинический) анализ мочи (при наличии коморбидных заболеваний, которые могут влиять на течение заболевания и/или режим терапии)                | Да/Нет                 |
| 9.  | Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (при наличии коморбидных заболеваний, которые могут влиять на течение заболевания и/или режим терапии) | Да/Нет                 |
| 10. | Выполнено нейровизуализационное обследование (КТ/МРТ головного мозга) для исключения структурных изменений   | Да/Нет                 |
| 11. | Назначена симптоматическая терапия в зависимости от возраста, нарушенных функций, сопутствующих заболеваний и предполагаемого нозологического варианта         | Да/Нет                 |
| 12. | Назначена двигательная и нейропсихологическая реабилитация, логопедическая коррекция   | Да/Нет                 |
| 13. | Проведена оценка показаний для инвазивных методов лечения (нейрохирургического и другого лечения)  | Да/Нет                 |
| 14. | Проведен подбор и/или коррекция программы стимуляции и медикаментозной терапии у пациента на фоне DBS  | Да\нет                 |
| 15. | Поставлен на диспансерный учет   | Да/Нет                 |

## Список литературы

1. Schapira A.H., Jenner J. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; №26(6):1049-55.
2. Blauwendraat C., Nalls M.A., Singleton A.B. The genetic architecture of Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 2020; №19(2):170-178.
3. Saiki S., Sato S., Hattori N. Molecular pathogenesis of Parkinson's disease: update. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2012; №83 (4): 430–436.
4. Gibb W.R.G., Lees A.J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1988; № 51 (6): 745-752.
5. Höllerhage M. Secondary parkinsonism due to drugs, vascular lesions, tumors, trauma, and other insults. *Neurobiol* 2019; №149:377-418.
6. Левин О.С. Сосудистый паркинсонизм: 20 лет спустя. *РМЖ* 2017; №21: с.1500-1506.
7. Terashi H., Taguchi T., Aizawa H. Secondary parkinsonism. *Nihon Rinsho* 2017; №75 (1): 63-70.
8. Coon E.A., Singer W. Synucleinopathies. *Continuum* 2020; №26(1):72-92.
9. Kovacs G.G. Tauopathies. *Clin Neurol* 2017; №145: 355-368.
10. McKeith I.G., Boeve B.F., Dickson D.W. et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017; №89: с. 1–13.
11. Lang A.E. Corticobasal degeneration: selected developments. *Mov Disord* 2003; №18 (6): 51-56.
12. Twelves D., Perkins K.S., Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *MovDisord* 2003; №18 (1): 19-31.
13. Factor S. A., Weiner W.J. Parkinson's Disease. *Diagnosis and Clinical Management*. 2008; 819.
14. Van Den Eeden S.K., Tanner C.M., Bernstein A.L. et al. Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003; №157: 1015-1022.
15. Benito–León J., Bermejo-Pareja F., Morales-Gonzalez J.M. et al. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 2004; 734-741.

16. Baldereschi M., Di Carlo A., Vanni P., et al. Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Lifestyle-related risk factors for Parkinson's disease: a population-based study. *Acta Neurol Scand* 2003; №108: 10: 239-244.
17. Wirdefeldt K., Adami H.O., Cole P., et al. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* 2011; №26(1): 1-58.
18. Hirtz D., Thurman D.J., Gwinn-Hardy K., et al. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology* 2007; № 68: 326-337.
19. Гашилова Ф.Ф. Клинические и параклинические аспекты паркинсонизма в Томске. Автореферат дис... канд. мед. наук. Новосибирск, 2006.
20. Докадина Л.В. Паркинсонизм: Клинико-эпидемиологические аспекты и состояние амбулаторной помощи на регионарном уровне. Автореферат дис... канд. мед. наук. М, 2004.
21. Саютина С.Б., Валиулин М.А., Блохина И.А. Распространённость, диагностика и лечение болезни Паркинсона в Иркутской области. Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса. М, 2008; 280 с.
22. Страчунская Е.Я. Паркинсонизм с позиции современных информационных концепций медицины. Смоленск, 2008; 208 с.
23. Campenhausen S., Bornschein B. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology* 2005; №15: 473-490.
24. Pringsheim T., Jette N., Frolkis A. et al. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014; №29(13):1583-1590.
25. Savica R., Grossardt B.R., Bower J. et al. Incidence and Time Trends of Drug-Induced Parkinsonism: A 30-Year Population-Based Study. *Movement Disorders*, 2017; №2: 227-234.
26. Jellinger K.A. Vascular parkinsonism. *Therapy* 2008; № 5(2): 237–255.
27. Van Zagten M., Lodder J., Kessels F. Gait disorder and parkinsonian signs in patients with stroke related to small deep infarcts and white matter lesions. *Mov disord* 1998; №13: 89–95.
28. Левин О.С. Экстрапирамидные синдромы при цереброваскулярных заболеваниях. Диагностика и лечение экстрапирамидных расстройств. Под ред. В.Н. Штока., И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М.: Медпресс-информ, 2003. с.503–519.
29. Lo R.Y. Epidemiology of atypical parkinsonian syndromes. *Tzu Chi Medical Journal* 2021; 1-13.
30. Fleury V., Brindel P., Nicastro N. et al. Descriptive epidemiology of parkinsonism in the Canton of Geneva, Switzerland. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; № 54:30-39.

31. Golbe L.I., Davis P.H., Schoenberg B.S. et al. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1988; №38 (7):1031-1034.
32. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2008; №79(4): 368–376.
33. Kim H., Mason S., Foltynie T. et al. Motor complications in Parkinson's disease: 13-year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Movement Disorders* 2020; №35 (1): 185-190.
34. Van Gilst M. M., Bloem B. R., Overeem S. "Sleep benefit" in Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism & Related Disorders* 2013; №19(7): 654–659.
35. Leentjens A.F.G., Dujardin K., Marsh L. et al. Anxiety and motor fluctuations in Parkinson's disease: a cross-sectional observational study. *Parkinsonism & Related Disorders* 2012; №18(10):1084-1088.
36. Bronnick K., Ehrt U., Emre M., et al. Attentional deficits affect activities of daily living in dementia-associated with Parkinson's disease. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006; №77 (10):1136-1142.
37. Aarsland D., Marsh L., Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; №24(15): 2175-2186.
38. Williams-Gray C. H., Foltynie T., Brayne C.E. et al. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 2007; №130 (7):1787-1798.
39. Ferman T.J., Smith G.E., Boeve B.F. et al. Neuropsychological differentiation of dementia with Lewy bodies from normal aging and Alzheimer's disease. *The Clinical Neuropsychologist* 2006; № 20(4): 623–636.
40. McKeith I.G. Dementia with Lewy bodies: a clinical overview. *Dementia CRC Press.*, 2017. c. 739–749.
41. Thomas A.J., Taylor J.P., McKeith I. et al. Revision of assessment toolkits for improving the diagnosis of Lewy body dementia: The DIAMOND Lewy study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018; №33(10): 1293–1304.
42. Wenning G.K., Geser F., Krismer F. et al. The natural history of multiple system atrophy: A prospective European cohort study. *Lancet Neurol* 2013; №12 (3):264-274.
43. Low P.A., Reich S.G., Jankovic J. et al. Natural history of multiple system atrophy in the USA: A prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2015; №14 (7):710-719.
44. Nath U., Ben-Shlomo Y., Thomson R.G. et al. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: A clinical cohort study. *Neurology* 2003; №60 (6): 910-916.
45. Glasmacher S.A., Leigh P.N., Saha R.A. Predictors of survival in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; №88 (5): 402-411.



46. Papapetropoulos S., Singer C., McCorquodale D. et al. Cause, seasonality of death and co-morbidities in progressive supranuclear palsy (PSP). *Parkinsonism Relat Disord* 2005; №11 (7): 459-463.
47. Postuma R.B. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease // *Mov. Disord*. 2015. Vol. 30, № 12. P. 1591–1601.
48. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона / под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С. Москва: ООО "ИПК Парето-Принт, 2017. 336 с.
49. Houlden H. et al. Multiple system atrophy: Genetic risks and alpha-synuclein mutations // *F1000Research*. 2017. Vol. 6, № 0. P. 1–10.
50. Papay K. et al. Patient versus informant reporting of ICD symptoms in Parkinson's disease using the QUIP: Validity and variability // *Parkinsonism Relat. Disord*. 2011. Vol. 17, № 3. P. 153–155.
51. Pluim C.F. et al. Changes in Self- and Informant-Reported Frontal Behaviors in Parkinson's Disease: A Longitudinal Study // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol*. 2020. P. 089198872096425.
52. Berardelli A. et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease // *Eur. J. Neurol*. 2013. Vol. 20, № 1. P. 16–34.
53. Abraham D.S. et al. Annual Prevalence of Use of Potentially Inappropriate Medications for Treatment of Affective Disorders in Parkinson's Disease // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2021. Vol. 29, № 1. P. 35–47.
54. Baiano C. et al. Prevalence and Clinical Aspects of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis // *Mov. Disord*. 2020. Vol. 35, № 1. P. 45–54.
55. Koerts J. et al. Working capacity of patients with Parkinson's disease – A systematic review // *Parkinsonism Relat. Disord*. 2016. Vol. 27. P. 9–24.
56. Hariz G.-M., Forsgren L. Activities of daily living and quality of life in persons with newly diagnosed Parkinson's disease according to subtype of disease, and in comparison to healthy controls // *Acta Neurol. Scand*. 2011. Vol. 123, № 1. P. 20–27.
57. Zhao N. et al. Quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of comparative studies // *CNS Neurosci. Ther*. 2021. Vol. 27, № 3. P. 270–279.
58. Wang X. et al. Comorbidity burden of patients with Parkinson's disease and Parkinsonism between 2003 and 2012: A multicentre, nationwide, retrospective study in China // *Sci. Rep*. 2017. Vol. 7, № 1. P. 1671.
59. Santiago J.A., Bottero V., Potashkin J.A. Biological and Clinical Implications of Comorbidities in Parkinson's Disease // *Front. Aging Neurosci*. 2017. Vol. 9.

60. Bajaj S. et al. Diffusion-weighted MRI distinguishes Parkinson disease from the parkinsonian variant of multiple system atrophy: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One* / ed. Kassubek J. 2017. Vol. 12, № 12. P. e0189897.
61. Zhang K. et al. Diagnostic validity of magnetic resonance parkinsonism index in differentiating patients with progressive supranuclear palsy from patients with Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2019. Vol. 66. P. 176–181.
62. Schwarz S.T. et al. The 'Swallow Tail' Appearance of the Healthy Nigrosome – A New Accurate Test of Parkinson's Disease: A Case-Control and Retrospective Cross-Sectional MRI Study at 3T // *PLoS One* / ed. Bush A.I. 2014. Vol. 9, № 4. P. e93814.
63. Shafieesabet A. et al. Hyperechogenicity of substantia nigra for differential diagnosis of Parkinson's disease: A meta-analysis // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2017. Vol. 42. P. 1–11.
64. Zhou H.Y. et al. The role of substantia nigra sonography in the differentiation of Parkinson's disease and multiple system atrophy // *Transl. Neurodegener. Translational Neurodegeneration*, 2018. Vol. 7, № 1. P. 1–7.
65. Heiss W.-D., Hilker R. The sensitivity of 18-fluorodopa positron emission tomography and magnetic resonance imaging in Parkinson's disease // *Eur. J. Neurol.* 2004. Vol. 11, № 1. P. 5–12.
66. Booth T.C. et al. The Role of Functional Dopamine-Transporter SPECT Imaging in Parkinsonian Syndromes, Part 1 // *Am. J. Neuroradiol.* 2015. Vol. 36, № 2. P. 229–235.
67. Clarke C.E., Davies P. Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg. & Psychiatry.* 2000. Vol. 69, № 5. P. 590 LP – 594.
68. Li K. et al. Diagnostic accuracy of REM sleep behaviour disorder screening questionnaire: a meta-analysis // *Neurol. Sci.* 2017. Vol. 38, № 6. P. 1039–1046.
69. Chahine L.M., Amara A.W., Videnovic A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015 // *Sleep Med. Rev.* 2017. Vol. 35. P. 33–50.
70. Zhang Y. et al. Sleep in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings // *Sleep Med. Rev.* 2020. Vol. 51. P. 101281.
71. Broen M.P.G. et al. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis // *Mov. Disord.* 2016. Vol. 31, № 8. P. 1125–1133.
72. Reijnders J.S.A.M. et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2008. Vol. 23, № 2. P. 183–189.

73. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018; 33:1248.
74. Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 1364–1371.
75. Palhagen S, Heinonen EH, Hagglund J, et al. Selegiline delays the onset of disability in de novo parkinsonian patients. Swedish Parkinson Study Group. *Neurology* 1998; 51: 520–525.
76. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002; 59: 1937–1943.
77. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 561–566.
78. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 1268–1278.
79. Oertel WH et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Movement Disorders* 2006; 21.-№3: 343-353.
80. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002; 287: 1653–1661.
81. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1484–1491.
82. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al. REAL-PET Study Group. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54: 93–101
83. Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: the PELMOPET study. *Mov Disord* 2006; 21: 343–353.
84. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498–2508.
85. Quinn N, Critchley P, Marsden CD. Young onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 1987; 2:73.
86. Kumar N, Van Gerpen JA, Bower JH, Ahlskog JE. Levodopa-dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset. *Mov Disord* 2005; 20:342.
87. Rajput AH. Levodopa prolongs life expectancy and is non-toxic to substantia nigra. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 8: 95–100.

88. Jankovic J, Hunter C. A double-blind, placebo -controlled and longitudinal study of riluzole in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 8: 271–276.
89. Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. The Parkinson Study Group. *Arch Neurol* 2002; 59: 1541–1550.
90. Nutt JG, Burchiel KJ, Comella CL, et al. Randomized, double-blind trial of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in PD. The ICV GDNF Study Group. *Neurology* 2003; 60: 69–73.
91. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. Parkinson Study Group. *JAMA* 2000; 284: 1931–1938.
92. Watts RL, Lyons KE, Pahwa R, et al. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 858–866.
93. Bracco F, Battaglia A, Chouza C, et al. The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double-blind, levodopa-controlled study. PKDS009 Study Group. *CNS Drugs* 2004; 18: 733–746.
94. Etminan M, Samii A, Takkouche B, Rochon PA. Increased risk of somnolence with the new dopamine agonists in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Drug Saf* 2001; 24: 863–868.
95. Antonini A, Cilia R. Behavioural adverse effects of dopaminergic treatments in Parkinson's disease: incidence, neurobiological basis, management and prevention. *Drug Saf* 2009; 32: 475–488. Rektorova I, Rektor I, Bares M, et al. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *Eur J Neurol* 2003; 10: 399–406.
96. Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 573–580.
97. Leentjens AF The role of Dopamine Agonists with Parkinson's disease. *Drugs* 2011; 71.-№3: 273-286.
98. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004; 363: 1179–1183.
99. Antonini A, Poewe W. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2007; 6: 826–829.

100. Katzenschlager R, Head J, Schrag A, et al. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology* 2008; 71:474.
101. Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009; 66:563.
102. PD Med Collaborative Group, Gray R, Ives N, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet* 2014; 384:1196.
103. Bergamasco B, Frattola L, Muratorio A, Piccoli F, Mailland F, Parnetti L. Alpha-dihydroergocryptine in the treatment of de novo parkinsonian patients: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 372–380.
104. Barone P, Bravi D, Bermejo-Pareja F, et al. Pergolide monotherapy in the treatment of early PD: a randomized, controlled study. Pergolide Monotherapy Study Group. *Neurology* 1999; 53: 573–579.
105. Shannon KM, Bennett JP Jr, Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology* 1997; 49: 724–728.
106. Kieburtz K. Parkinson Study Group PramiBID Investigators. Twice-daily, low-dose pramipexole in early Parkinson's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Mov Disord* 2011; 26: 37–44.
107. Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, et al. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. The Ropinirole Study Group. *Neurology* 1997; 49: 393–399.
108. Rascol O, Dubois B, Caldas AC, Senn S, Del Signore S, Lees A. Early piribedil monotherapy of Parkinson's disease: a planned seven-month report of the REGAIN study. The Parkinson REGAIN Study Group. *Mov Disord* 2006; 21: 2110–2115.
109. Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, Burn DJ, Clarke CE, Schapira AH. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord* 2007; 22: 2398–2404.
110. Jankovic J, Watts RL, Martin W, Boroojerdi B. Transdermal rotigotine: double-blind, placebo-controlled trial in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 676–682
111. Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 1721–1728.
112. Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: the PELMOPET study. *Mov Disord* 2006; 21: 343–353.

113. Parkinson's Disease Research Group in the United Kingdom. Comparisons of therapeutic effects of levodopa, levodopa and selegiline, and bromocriptine in patients with early, mild Parkinson's disease: three year interim report. *BMJ* 1993; 307: 469–472.
114. Korczyn AD, Brooks DJ, Brunt ER, Poewe WH, Rascol O, Stocchi F. Ropinirole versus bromocriptine in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 3-year study. 053 Study Group. *Mov Disord* 1998; 13: 46–51.
115. Korczyn AD, Brunt ER, Larsen JP, Nagy Z, Poewe WH, Ruggieri S. A 3-year randomized trial of ropinirole and bromocriptine in early Parkinson's disease. The 053 Study Group. *Neurology* 1999; 53: 364–370.
116. Mizuno Y, Kondo T, Narabayashi H. Pergolide in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: S13–S21.
117. Stocchi F, Hersh BP, Scott BL, Nausieda PA, Giorgi L. Ease-PD Monotherapy Study Investigators. Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2883–2895.
118. Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 2542–2549.
119. Dewey RB Jr, Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol* 2001; 58: 1385–1392.
120. Guttman M. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. *Neurology* 1997; 49: 1060–1065.
121. Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S, et al. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. The Japanese Pramipexole Study Group. *Mov Disord* 2003;18: 1149–1156.
122. Hutton JT, Koller WC, Ahlskog JE, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of cabergoline taken once daily in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46: 1062–1065.
123. Olanow CW, Fahn S, Muenter M, et al. A multicenter double-blind placebo-controlled trial of pergolide as an adjunct to Sinemet in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994; 9: 40–47.

124. Ziegler M, Castro-Caldas A, Del Signore S, Rascol O. Efficacy of piribedil as early combination to levodopa in patients with stable Parkinson's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2003; 18: 418–425.
125. Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH. Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomised, multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 436–441.
126. Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 713–720.
127. Moller JC, Oertel WH, Koster J, Pezzoli G, Provinciali L. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Mov Disord* 2005; 20: 602–610.
128. Mizuno Y, Abe T, Hasegawa K, et al. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG study. The STRONG Study Group. *Mov Disord* 2007; 22:1860–1865.
129. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, et al. The RECOVER Study Group. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord* 2011; 26: 90–99
130. Hely MA, Morris JG, Reid WG, et al. The Sydney Multicentre Study of Parkinson's disease: a randomised, prospective five year study comparing low dose bromocriptine with low dose levodopa-carbidopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 903–910.
131. Jorgensen PB, Bergin JD, Haas L, et al. Controlled trial of amantadine hydrochloride in Parkinson's disease. *N Z Med J* 1971; 73: 263–267.
132. Goetz CG, Shannon KM, Tanner CM, Carroll VS, Klawans HL. Agonist substitution in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39: 1121–1122.
133. Goetz CG, Blasucci L, Stebbins GT. Switching dopamine agonists in advanced Parkinson's disease: is rapid titration preferable to slow? *Neurology* 1999; 52: 1227–1229.
134. Canesi M, Antonini A, Mariani CB, et al. An overnight switch to ropinirole therapy in patients with Parkinson's disease. Short communication. *J Neural Transm* 1999; 106: 925–929.
135. Gimenez-Roldan S, Esteban EM, Mateo D. Switching from bromocriptine to ropinirole in patients with advanced Parkinson's disease: open label pilot responses to three different dose-ratios. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24: 346–351.

136. Chen X, Ren C, Li J, Wang S, Dron L, Harari O, Whittington C. The Efficacy and Safety of Piribedil Relative to Pramipexole for the Treatment of Early Parkinson Disease: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Clin Neuropharmacol*. 2020 Jul/Aug;43(4):100-106
137. Reichmann H, Herting B, Miller A, Sommer U. Switching and combining dopamine agonists. *J Neural Transm* 2003; 110: 1393–1400.
138. Grosset K, Needleman F, Macphee G, Grosset D. Switching from ergot to nonergot dopamine agonists in Parkinson's disease: a clinical series and five-drug dose conversion table. *Mov Disord* 2004; 19: 1370–1374.
139. Lewitt PA, Boroojerdi B, Macmahon D, Patton J, Jankovic J. Overnight switch from oral dopaminergic agonists to transdermal rotigotine patch in subjects with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30: 256–265.
140. Linazasoro G. Conversion from dopamine agonists to pramipexole. An open-label trial in 227 patients with advanced Parkinson's disease. Spanish Dopamine Agonists Study Group. *J Neurol* 2004; 251: 335–339.
141. Rascol O, Barone P, Hauser RA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of overnight switching from immediate to once daily extended-release pramipexole in early Parkinson's disease. The Pramipexole Switch Study Group. *Mov Disord* 2010; 25: 2326–2332.
142. Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, Capildeo R. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. Carbidopa/Levodopa Study Group. *Neurology* 1999; 53: 1012–1019.
143. Goetz CG, Tanner CM, Shannon KM, et al. Controlled-release carbidopa/levodopa (CR4-Sinemet) in Parkinson's disease patients with and without motor fluctuations. *Neurology* 1988; 38: 1143–1146.
144. Lees AJ. A sustained-release formulation of L-dopa (Madopar HBS) in the treatment of nocturnal and early-morning disabilities in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1987; 27(Suppl. 1): 126–134.
145. Block G, Liss C, Reines S, Irr J, Nibbelink D. Comparison of immediate-release and controlled release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. A multicenter 5-year study. The CR First Study Group. *Eur Neurol* 1997; 37: 23–27.
146. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol* 2010; 68: 18–27.



147. Parkes JD, Baxter RC, Marsden CD, Rees JE. Comparative trial of benzhexol, amantadine, and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 422–426.
148. Goetz CG, Koller WC, Poewe W, et al. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002; 17(Suppl. 4): S1–S166.
149. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2:CD003735.
150. Lees A.J. The on-off phenomenon. *Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry* 1989; 52: 29-37.
151. Brooks DJ, Sagar H. UK-Irish Entacapone Study Group. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1071–1079.
152. Fung VS, Herawati L, Wan Y. Movement Disorder Society of Australia Clinical Research and Trials Group, QUEST-AP Study Group. Quality of life in early Parkinson's disease treated with levodopa/carbidopa/entacapone. *Mov Disord* 2009; 24: 25–31.
153. Hauser RA, Panisset M, Abbruzzese G, Mancione L, Dronamraju N, Kakarieka A. Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. The FIRST-STEP Study Group. *Mov Disord* 2009; 24: 541–550
154. Yi ZM, Qiu TT, Zhang Y, Liu N, Zhai SD. Levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/dopa-decarboxylase inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: systematic review, meta-analysis, and economic evaluation. *Ther Clin Risk Manag.* 2018 Apr 16;14:709-719. doi: 10.2147/TCRM.S163190. PMID: 29713179; PMCID: PMC5907888.
155. Brooks DJ, Sagar H; UK-Irish Entacapone Study Group. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Aug;74(8):1071-9. doi: 10.1136/jnnp.74.8.1071. PMID: 12876237; PMCID: PMC1738605.
156. Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti ER, Leinonen M; Celomen Study Group. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurol Scand.* 2002 Apr;105(4):245-55. doi: 10.1034/j.1600-0404.2002.1o174.x. PMID: 11939936.
157. Myllylä VV, Kultalahti ER, Haapaniemi H, Leinonen M; FILOMEN Study Group. Twelve-month safety of entacapone in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2001 Jan;8(1):53-60. doi: 10.1046/j.1468-1331.2001.00168.x. PMID: 11509081.

158. Chang Y, Wang LB, Li D, Lei K, Liu SY. Efficacy of rasagiline for the treatment of Parkinson's disease: an updated meta-analysis. *Ann Med*. 2017 Aug;49(5):421-434. doi: 10.1080/07853890.2017.1293285. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28293967.
159. Mínguez-Mínguez S, Solís-García Del Pozo J, Jordán J. Rasagiline in Parkinson's disease: a review based on meta-analysis of clinical data. *Pharmacol Res*. 2013 Aug;74:78-86. doi: 10.1016/j.phrs.2013.05.005. Epub 2013 Jun 2. PMID: 23735235.
160. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E; LARGO study group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2005 Mar 12-18;365(9463):947-54. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71083-7. PMID: 15766996.
161. Binde CD, Tvette IF, Gåsemyr JI, Natvig B, Klemp M. Comparative effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase type-B inhibitors for Parkinson's disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020 Dec;76(12):1731-1743. doi: 10.1007/s00228-020-02961-6. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32710141; PMCID: PMC7661406.
162. Clarke C E, Speller J M, Clarke J A. Pramipexole for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(3):CD002261. doi: 10.1002/14651858.CD002261. PMID: 10908540.
163. Clarke CE, Deane KH. Ropinirole for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD001516. doi: 10.1002/14651858.CD001516. PMID: 11279718.
164. Rascol O, Lees AJ, Senard JM, Pirtosek Z, Montastruc JL, Fuell D. Ropinirole in the treatment of levodopa- induced motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19: 234–245.
165. Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, et al. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. Ropinirole Study Group. *Neurology* 1998; 51: 1057–1062.
166. Hersh BP, Earl NL, Hauser RA, Stacy M. Early treatment benefits of ropinirole prolonged release in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Mov Disord*. 2010 May 15;25(7):927-31. doi: 10.1002/mds.23040. PMID: 20461810.
167. Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68: 1108–1115
168. Schapira AH, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, Salin L, Juhel N, Poewe W; Pramipexole ER Studies Group. Extended-release pramipexole in advanced

Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2011 Aug 23;77(8):767-74. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822affdb. Epub 2011 Aug 10. PMID: 21832216.

169. Möller JC, Oertel WH, Köster J, Pezzoli G, Provinciali L. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Mov Disord*. 2005 May;20(5):602-10. doi: 10.1002/mds.20397. PMID: 15726540.

170. Nomoto M, Mizuno Y, Kondo T, Hasegawa K, Murata M, Takeuchi M, Ikeda J, Tomida T, Hattori N. Transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol*. 2014 Oct;261(10):1887-93. doi: 10.1007/s00415-014-7427-3. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25022939.

171. LeWitt PA, Poewe W, Elmer LW, Asgharnejad M, Boroojerdi B, Grieger F, Bauer L. The Efficacy Profile of Rotigotine During the Waking Hours in Patients With Advanced Parkinson's Disease: A Post Hoc Analysis. *Clin Neuropharmacol*. 2016 Mar-Apr;39(2):88-93. doi: 10.1097/WNF.000000000000133. PMID: 26882318; PMCID: PMC4791317.

172. LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R; SP 650 Study Group. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16):1262-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000259516.61938.bb. PMID: 17438216.

173. Zhao H, Ning Y, Cooper J, Refoios Camejo R, Ni X, Yi B, Parks D. Indirect Comparison of Ropinirole and Pramipexole as Levodopa Adjunctive Therapy in Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2019 Jun;36(6):1252-1265. doi: 10.1007/s12325-019-00938-1. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30963514.

174. Clarke C E, Speller J M, Clarke J A. Pramipexole versus bromocriptine for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (3):CD002259. doi: 10.1002/14651858.CD002259. PMID: 10908539.

175. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Martignoni E, Rupp M, Boroojerdi B; SP 515 Investigators. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007 Jun;6(6):513-20. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70108-4. PMID: 17509486.

176. Guttman M. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. *Neurology*. 1997 Oct;49(4):1060-5. doi: 10.1212/wnl.49.4.1060. PMID: 9339690.

177. Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Tolerability and safety of ropinirole versus other dopamine agonists and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: meta-analysis of

randomized controlled trials. *Drug Saf.* 2010 Feb 1;33(2):147-61. doi: 10.2165/11319860-000000000-00000. PMID: 20082541.

178. Schapira AH, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, Debieuvre C, Fraessdorf M, Poewe W. Success rate, efficacy, and safety/tolerability of overnight switching from immediate- to extended-release pramipexole in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013 Jan;20(1):180-7. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03822.x. Epub 2012 Jul 31. PMID: 22845710.

179. Mizuno Y, Yamamoto M, Kuno S, Hasegawa K, Hattori N, Kagimura T, Sarashina A, Rascol O, Schapira AH, Barone P, Hauser RA, Poewe W; Pramipexole ER Study Group. Efficacy and safety of extended- versus immediate-release pramipexole in Japanese patients with advanced and L-dopa-undertreated Parkinson disease: a double-blind, randomized trial. *Clin Neuropharmacol.* 2012 Jul-Aug;35(4):174-81. doi: 10.1097/WNF.0b013e31825f77b9. PMID: 22801294.

180. Wang Y, Sun SG, Zhu SQ, Liu CF, Liu YM, Di Q, Shang HF, Ren Y, Xiang W, Chen SD. Analysis of pramipexole dose-response relationships in Parkinson's disease. *Drug Des Devel Ther.* 2016 Dec 23;11:83-89. doi: 10.2147/DDDT.S112723. PMID: 28096656; PMCID: PMC5207331.

181. Talati R, Baker WL, Patel AA, Reinhart K, Coleman CI. Adding a dopamine agonist to preexisting levodopa therapy vs. levodopa therapy alone in advanced Parkinson's disease: a meta analysis. *Int J Clin Pract.* 2009 Apr;63(4):613-23. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02027.x. Epub 2009 Feb 16. PMID: 19222614.

182. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Deane K; van Hilten, Wheatley K, Gray R, Handley K, Furstun A. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson s disease patients with motor complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jul 7;(7):CD007166. doi: 10.1002/14651858.CD007166.pub2. PMID: 20614454.

183. Yi ZM, Qiu TT, Zhang Y, Liu N, Zhai SD. Levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/dopa-decarboxyiase inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: systematic review, meta-analysis, and economic evaluation. *Ther Clin Risk Manag.* 2018 Apr 16;14:709-719. doi: 10.2147/TCRM.S163190. PMID: 29713179; PMCID: PMC5907888.

184. Li J, Lou Z, Liu X, Sun Y, Chen J. Efficacy and Safety of Adjuvant Treatment with Entacapone in Advanced Parkinson's Disease with Motor Fluctuation: A Systematic Meta-Analysis. *Eur Neurol.* 2017;78(3-4):143-153. doi: 10.1159/000479555. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28813703.

185. Marsala SZ, Gioulis M, Ceravolo R, Tinazzi M. A systematic review of catechol-O-methyltransferase inhibitors: efficacy and safety in clinical practice. *Clin Neuropharmacol*. 2012 Jul-Aug;35(4):185-90. doi: 10.1097/WNF.0b013e31825c034a. PMID: 22805229.
186. Deane KH, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4):CD004554. doi: 10.1002/14651858.CD004554.pub2. PMID: 15495119.
187. Brooks DJ, Sagar H; UK-Irish Entacapone Study Group. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Aug;74(8):1071-9. doi: 10.1136/jnnp.74.8.1071. PMID: 12876237; PMCID: PMC1738605.
188. Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti ER, Leinonen M; Celomen Study Group. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurol Scand*. 2002 Apr;105(4):245-55. doi: 10.1034/j.1600-0404.2002.1o174.x. PMID: 11939936.
189. Myllylä VV, Kultalahti ER, Haapaniemi H, Leinonen M; FILOMEN Study Group. Twelve-month safety of entacapone in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2001 Jan;8(1):53-60. doi: 10.1046/j.1468-1331.2001.00168.x. PMID: 11509081.
190. Armstrong M, Okun M. Diagnostic and Treatment of Parkinson Disease. A Review. *JAMA* 2020; 323(6):546-560.
191. Левин О.С., Федорова Н.В. Москва, Медпресс, 4-е издание, 2014 г.
192. Balestrino R., Schapira A.H.V. Parkinson Disease .*Europien Journal of Neuropogy* 2020, 27:27-42.
193. Olanow C.W., Kieburtz K., Odin P. et all. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advances Parkinson's disease% a randomized, controlled, double-blinded, double-dummy study. *Lancet Neurol*. 2014 Feb;13(2):141-9.
194. Antonini A., Marano P. et all. Long-term effectiveness of levodopa-carbidopa intestinal gel on motor and non-motor symptoms in advanced Parkinson's disease: result of the Italian GLORIA patient population. *Neurological Sciences*, 2020, 41:2929-2937.
195. Antonini A. et all. The Tandem investigation: efficacy and tolerability of levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) in advanced Parkinson's disease patients. *Journal of Neural Transmission*, 2020. 127: 881-891.
196. Honig H., Antonini A. et all. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicentral study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Movement disorders*. Vol..24, No 10, 2009, 1468-1474.

197. Zhang XR, Jiang ZY, Zhang ZR, Chen HJ, Wu K, He JC, Xie CL. The Advantages of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel for Patients with Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Drug Des Devel Ther.* 2020 Feb 26;14:845-854. doi: 10.2147/DDDT.S229621. PMID: 32161444; PMCID: PMC7050037.
198. Marsili L, Bologna M, Miyasaki JM, Colosimo C. Parkinson's disease advanced therapies - A systematic review: More unanswered questions than guidance. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021 Feb;83:132-139. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.10.042. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33158747.
199. Wang L, Li J, Chen J. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2018 Jul 30;9:620. doi: 10.3389/fneur.2018.00620. PMID: 30104997; PMCID: PMC6077236.
200. Wirdefeldt K, Odin P, Nyholm D. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review. *CNS Drugs.* 2016 May;30(5):381-404. doi: 10.1007/s40263-016-0336-5. PMID: 27138916.
201. Băjenaru O, Ene A, Popescu BO, Szász JA, Sabău M, Mureșan DF, Perju-Dumbrava L, Popescu CD, Constantinescu A, Buraga I, Simu M. The effect of levodopa-carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy on motor complications in advanced Parkinson's disease: a multicenter Romanian experience. *J Neural Transm (Vienna).* 2016 Apr;123(4):407-14. doi: 10.1007/s00702-015-1496-z. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26699635; PMCID: PMC4805768.
202. Mansouri A, Taslimi S, Badhiwala JH, Witiw CD, Nassiri F, Odekerken VJJ, De Bie RMA, Kalia SK, Hodaie M, Munhoz RP, Fasano A, Lozano AM. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: meta-analysis of results of randomized trials at varying lengths of follow-up. *J Neurosurg.* 2018 Apr;128(4):1199-1213. doi: 10.3171/2016.11.JNS16715. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28665252.
203. Tan ZG, Zhou Q, Huang T, Jiang Y. Efficacies of globus pallidus stimulation and subthalamic nucleus stimulation for advanced Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Interv Aging.* 2016 Jun 21;11:777-86. doi: 10.2147/CIA.S105505. PMID: 27382262; PMCID: PMC4922790.
204. Xie CL, Shao B, Chen J, Zhou Y, Lin SY, Wang WW. Effects of neurostimulation for advanced Parkinson's disease patients on motor symptoms: A multiple-treatments meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2016 May 4;6:25285. doi: 10.1038/srep25285. PMID: 27142183; PMCID: PMC4855136.
205. Xu H, Zheng F, Krischek B, Ding W, Xiong C, Wang X, Niu C. Subthalamic nucleus and globus pallidus internus stimulation for the treatment of Parkinson's disease: A

systematic review. *J Int Med Res.* 2017 Oct;45(5):1602-1612. doi: 10.1177/0300060517708102. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28701061; PMCID: PMC5718722.

206. Tambasco N., Romoli M., Calabresi P. Levodopa in Parkinson's disease: current status and future developments. *Current neuropharmacology.* 2018; 16(8):1239-1252.

207. Cristina S, Zangaglia R, Mancini F, Martignoni E, Nappi G, Pacchetti C. High-dose ropinirole in advanced Parkinson's disease with severe dyskinesias. *Clin Neuropharmacol.* 2003 May-Jun;26(3):146-50. doi: 10.1097/00002826-200305000-00008. PMID: 12782917.

208. Giménez-Roldán S, Esteban EM, Mateo D. Switching from bromocriptine to ropinirole in patients with advanced Parkinson's disease: open label pilot responses to three different dose-ratios. *Clin Neuropharmacol.* 2001 Nov-Dec;24(6):346-51. doi: 10.1097/00002826-200111000-00006. PMID: 11801810.

209. Pajo AT, Espiritu AI, Jamora RDG. Efficacy and safety of extended-release amantadine in levodopa-induced dyskinesias: a meta-analysis. *Neurodegener Dis Manag.* 2019 Aug;9(4):205-215. doi: 10.2217/nmt-2019-0011. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31392922.

210. Elahi B, Phielipp N, Chen R. N-Methyl-D-Aspartate antagonists in levodopa induced dyskinesia: a meta-analysis. *Can J Neurol Sci.* 2012 Jul;39(4):465-72. doi: 10.1017/s0317167100013974. PMID: 22728853.

211. Sawada H, Oeda T, Kuno S, et al. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *PloS ONE* 2010;5:e15298.

212. Ory-Magne F, Corvol JC, Azulay JP, et al. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: the AMAN- DYSK trial. *Neurology* 2014;82:300-307

213. da Silva-Júnior FP, Braga-Neto P, Sueli Monte F, de Bruin VM. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005 Nov;11(7):449-52. doi: 10.1016/j.parkreldis.2005.05.008. Epub 2005 Sep 9. PMID: 16154788.

214. Stathis P, Konitsiotis S, Tagaris G, Peterson D. Levetiracetam for the management of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:264-270.

215. Durif F, Debilly B, Galitzky M, Morand D, Viallet F, Borg M, Thobois S, Broussolle E, Rascol O. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 2004 Feb 10;62(3):381-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000110317.52453.6c. PMID: 14872017.

216. Pierelli F, Adipietro A, Soldati G, Fattapposta F, Pozzessere G, Scoppetta C. Low dosage clozapine effects on L-dopa induced dyskinesias in parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand.* 1998 May;97(5):295-9. doi: 10.1111/j.1600-0404.1998.tb05955.x. PMID: 9613557.

217. Gomide L, Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. Use of clozapine in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008 Sep;66(3B):611-4. doi: 10.1590/s0004-282x2008000500001. PMID: 18949249.
218. de Germay S, Montastruc F, Carvajal A, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Drug-induced parkinsonism: Revisiting the epidemiology using the WHO pharmacovigilance database. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Jan;70:55-59. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.12.011. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31865063.
219. Mansouri A, Taslimi S, Badhiwala JH, Witiw CD, Nassiri F, Odekerken VJJ, De Bie RMA, Kalia SK, Hodaie M, Munhoz RP, Fasano A, Lozano AM. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: meta-analysis of results of randomized trials at varying lengths of follow-up. *J Neurosurg*. 2018 Apr;128(4):1199-1213. doi: 10.3171/2016.11.JNS16715. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28665252.
220. Tan ZG, Zhou Q, Huang T, Jiang Y. Efficacies of globus pallidus stimulation and subthalamic nucleus stimulation for advanced Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Interv Aging*. 2016 Jun 21;11:777-86. doi: 10.2147/CIA.S105505. PMID: 27382262; PMCID: PMC4922790.
221. Xie CL, Shao B, Chen J, Zhou Y, Lin SY, Wang WW. Effects of neurostimulation for advanced Parkinson's disease patients on motor symptoms: A multiple-treatments meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2016 May 4;6:25285. doi: 10.1038/srep25285. PMID: 27142183; PMCID: PMC4855136.
222. Xu H, Zheng F, Krischek B, Ding W, Xiong C, Wang X, Niu C. Subthalamic nucleus and globus pallidus internus stimulation for the treatment of Parkinson's disease: A systematic review. *J Int Med Res*. 2017 Oct;45(5):1602-1612. doi: 10.1177/0300060517708102. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28701061; PMCID: PMC5718722.
223. DeMaagd G, Philip A. Parkinson's disease and its management: part4: treatment of motor complications. *Pharmacy and therapeutics*. 2015; 40 (11) 747
224. Koay L, Rose J, Abdelhafiz AH. Factors that lead to hospitalisation in patients with Parkinson disease-A systematic review. *Int J Clin Pract*. 2018 Jan;72(1). doi: 10.1111/ijcp.13039. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29119656
225. Simonet C, Tolosa E, Camara A, Valldeoriola F. Emergencies and critical issues in Parkinson's disease. *Pract Neurol*. 2020;20(1):15-25. doi:10.1136/practneurol-2018-002075
226. Ghosh R, Liddle BJ. Emergency presentations of Parkinson's disease: early recognition and treatment are crucial for optimum outcome. *Postgrad Med J*. 2011 Feb;87(1024):125-31. doi: 10.1136/pgmj.2010.104976. Epub 2010 Nov 24. PMID: 21106801.



227. Prasad S, Pal PK. When time is of the essence: Managing care in emergency situations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Feb;59:49-56. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.09.016. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30253924.
228. Kaasinen V, Joutsa J, Noponen T, Päivärinta M. Akinetic crisis in Parkinson's disease is associated with a severe loss of striatal dopamine transporter function: a report of two cases. *Case Rep Neurol*. 2014 Nov 26;6(3):275-80. doi: 10.1159/000369448. PMID: 25566059; PMCID: PMC4280458.
229. Bächli E, Albani C. Die akinetische Krise beim Morbus Parkinson [Akinetic crisis in Parkinson disease]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1994 Jun 11;124(23):1017-23. German. PMID: 8023100.
230. Wang M, Wang W, Gao Z, Yin X, Chen T, Jiang Z, Wang Z. Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome in Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Auton Res*. 2021 Apr 7. doi: 10.1007/s10286-021-00801-w. Epub ahead of print. PMID: 33826041.
231. Temlett JA, Thompson PD. Reasons for admission to hospital for Parkinson's disease. *Intern Med J*. 2006 Aug;36(8):524-6. doi: 10.1111/j.1445-5994.2006.01123.x. PMID: 16866658.
232. Chan DK, Cordato DJ, O'Rourke F. Management for motor and non-motor complications in late Parkinson's disease. *Geriatrics*. 2008 May;63(5):22-7. PMID: 18447408.
233. Ebersbach G, Ip CW, Klebe S, Koschel J, Lorenzl S, Schrader C, Winkler C, Franke C. Management of delirium in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019 Jul;126(7):905-912. doi: 10.1007/s00702-019-01980-7. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30725186.
234. Dag Aarsland, MD, PhD; Robert Perry, FrCPsych; Jan P. Larsen, MD, PhD; Ian G. McKeith, FRCPsych; John T. O'Brien, MRCPsych; Elaine K. Perry, PhD; David Burn, MD; and Clive G. Ballard, MRCPsych, MD. Neuroleptic Sensitivity in Parkinson's Disease and Parkinsonian Dementias. *J Clin Psychiatry* 2005;66(5):633-637
235. Ware MR, Feller DB, Hall KL. Neuroleptic Malignant Syndrome: Diagnosis and Management. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2018 Jan 4;20(1):17r02185. doi: 10.4088/PCC.17r02185. PMID: 29325237.
236. Lai CH, Yeh YC, Chen YY. Metoclopramide as a prokinetic agent for diabetic gastroparesis: revisiting the risk of Parkinsonism. *Ther Adv Drug Saf*. 2019 Jun 20;10:2042098619854007. doi: 10.1177/2042098619854007. PMID: 31258887; PMCID: PMC6587390.
237. de Germa S, Montastruc F, Carvajal A, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Drug-induced parkinsonism: Revisiting the epidemiology using the WHO pharmacovigilance

database. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Jan;70:55-59. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.12.011. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31865063.

238. Jeong S, Cho H, Kim YJ, Ma HI, Jang S. Drug-induced Parkinsonism: A strong predictor of idiopathic Parkinson's disease. *PLoS One*. 2021 Mar 1;16(3):e0247354. doi: 10.1371/journal.pone.0247354. PMID: 33647030; PMCID: PMC7920346.

239. Kornhuber J, Weller M, Riederer P. Glutamate receptor antagonists for neuroleptic malignant syndrome and akinetic hyperthermic parkinsonian crisis. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*. 1993;6(1):63-72. doi: 10.1007/BF02252624. PMID: 8105799.

240. Ware MR, Feller DB, Hall KL. Neuroleptic Malignant Syndrome: Diagnosis and Management. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2018 Jan 4;20(1):17r02185. doi: 10.4088/PCC.17r02185. PMID: 29325237.

241. Onofrij M. et al. Emergencies in parkinsonism: akinetic crisis, life-threatening dyskinesias, and polyneuropathy during L-Dopa gel treatment //Parkinsonism & related disorders. – 2009. – T. 15. C. S233-S236.

242. Lee JY, Oh S, Kim JM, Kim JS, Oh E, Kim HT, Jeon BS, Cho JW. Intravenous amantadine on freezing of gait in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *J Neurol*. 2013 Dec;260(12):3030-8. doi: 10.1007/s00415-013-7108-7. Epub 2013 Sep 22. PMID: 24057149.

243. Butzer JF, Silver DE, Sahs AL. Amantadine in Parkinson's disease. A double-blind, placebo-controlled, crossover study with long-term follow-up. *Neurology*. 1975 Jul;25(7):603-6. doi: 10.1212/wnl.25.7.603. PMID: 807867.

244. Wang M, Wang W, Gao Z, Yin X, Chen T, Jiang Z, Wang Z. Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome in Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Auton Res*. 2021 Apr 7. doi: 10.1007/s10286-021-00801-w. Epub ahead of print. PMID: 33826041.

245. Baek MS, Lee HW, Lyoo CH, Seok Baek M, Woo Lee H, Hyoung Lyoo C. A patient with recurrent dyskinesia and hyperpyrexia syndrome. *JMD* 2017;10:154–7.

246. Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE. Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD003467. doi: 10.1002/14651858.CD003467. PMID: 12804468.

247. Kong M, Ba M, Ren C, Yu L, Dong S, Yu G, Liang H. An updated meta-analysis of amantadine for treating dyskinesia in Parkinson's disease. *Oncotarget*. 2017 May 5;8(34):57316-57326. doi: 10.18632/oncotarget.17622. PMID: 28915672; PMCID: PMC5593643.

248. Sawada H, Oeda T, Kuno S, Nomoto M, Yamamoto K, Yamamoto M, Hisanaga K, Kawamura T; Amantadine Study Group. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a

randomized controlled trial. PLoS One. 2010 Dec 31;5(12):e15298. doi: 10.1371/journal.pone.0015298. PMID: 21217832; PMCID: PMC3013111.

249. Del Dotto P, Pavese N, Gambaccini G, Bernardini S, Metman LV, Chase TN, Bonuccelli U. Intravenous amantadine improves levodopa-induced dyskinesias: an acute double-blind placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2001 May;16(3):515-20. doi: 10.1002/mds.1112. PMID: 11391748.

250. Metman LV, Del Dotto P, LePoole K, Konitsiotis S, Fang J, Chase TN. Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study. *Arch Neurol*. 1999 Nov;56(11):1383-6. doi: 10.1001/archneur.56.11.1383. PMID: 10555659.

251. Widman LP, Burke WJ, Pfeiffer RF, McArthur-Campbell D. Use of clozapine to treat levodopa-induced psychosis in Parkinson's disease: retrospective review. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1997 Apr;10(2):63-6. doi: 10.1177/089198879701000205. PMID: 9188021.

252. Factor SA, Brown D. Clozapine prevents recurrence of psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1992;7(2):125-31. doi: 10.1002/mds.870070205. PMID: 1350059.

253. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T (2007) Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005594.pub2>

254. Boettger S, Jenewein J, Breitbart W (2015) Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: a comparison of efficacy, safety, and side effects. *Palliat Support Care* 13:1079–1085

255. Dag Aarsland, MD, PhD; Robert Perry, FrCPsych; Jan P. Larsen, MD, PhD; Ian G. McKeith, FRCPsych; John T. O'Brien, MRCPsych; Elaine K. Perry, PhD; David Burn, MD; and Clive G. Ballard, MRCPsych, MD. Neuroleptic Sensitivity in Parkinson's Disease and Parkinsonian Dementias. *J Clin Psychiatry* 2005;66(5):633-637

256. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzen-schlager R, Hametner EM, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sam- paio C (2011) The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 26(Suppl 3):42–80

257. Inzellberg R., Bonuccelli U., Schechtman E. Association between amantadine and onset of dementia in Parkinson disease. *Mov Disord*.2006; 21(9):1375-9.

258. Hanagasi H.A., Gurvit H., Unsalan P., et al. The effects of rasagiline on cognitive deficits in Parkinson's disease patients without dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Mov Disord*. 2011;26(10):1851-8.

259. Frakey L.L., Friedman J.H. Cognitive effects of rasagiline in mild-to-moderate stage Parkinson's disease without dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2017;29:22-25.

260. Скоромец А.А., Тимофеева А.А., Алиев К.Т. и др. Когнитивные функции при болезни Паркинсона и паркинсонизме, их коррекция пронораном. Эффективная фармакотерапия. 2014; N.17: С. 6-14.
261. Begemann M. J., Brand B.A., Ćurčić-Blake B. et al. Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2020; 50(15):2465-2486.
262. Biundo R., Weis L., Fiorenzato E. et al. Double-blind randomized trial of tDCS versus sham in Parkinson patients with mild cognitive impairment receiving cognitive training. *Brain Stim.* 2015;8:1223-1225.
263. Nikolin S., Huggins C., Martin D. et al. Safety of repeated sessions of transcranial direct current stimulation: a systematic review. *Brain Stim.* 2018; 11:278-288.
264. Petersen R.C., Lopez O.L., Armstrong M.J. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment. *Neurology.* 2018; 90: 126 – 135.
265. Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B. R. et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013; 20(1):5-15.
266. Green A.R., Oh E., Hilson L. et al. Anticholinergic burden in older adults with mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2016; 64: 313 - e314.
267. Ehrt U., Broich K., Larsen J.P. et al. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; 81:160-165.
268. Song D., Yu D.S.F., Li P.W.C., Lei Y. The effectiveness of physical exercise on cognitive and psychological outcomes in individuals with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2018; 79: c. 155 – 164.
269. Northey J.M., Cherbuin N., Pumpa K.L. et al. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018; 52(3): c. 154 – 160.
270. Murray D. K. The effects of exercise on cognition in Parkinson's disease: a systematic review. *Transl Neurodegener.* 2014; 3(1): p. 5.
271. Seppi K., Chaudhuri K.R., Coelho M. et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. *Mov Disord.* 2019; 34(2): 180–198.
272. Barha C.K., Davis J.C., Falck R.S. et al. Sex differences in exercise efficacy to improve cognition: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in older humans. *Front Neuroendocrinol.* 2017; 46: c. 71 - 85.

273. Teixeira-Machado L., Araujo F.M., Cunha F.A. et al. Feldenkrais method-based exercise improves quality of life in individuals with Parkinson's disease: a controlled, randomized clinical trial. *Altern Ther Health Med.* 2015;21:8-14.
274. Chandler M.J., Parks A.C., Marsiske M. et al. Everyday Impact of Cognitive Interventions in Mild Cognitive Impairment: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev.* 2016; 26(3): c. 225 – 251.
275. Hill N.T., Mowszowski L., Naismith S.L., et al. Computerized Cognitive Training in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.*2017; 174(4): c. 329 – 340.
276. Leung I.H., Walton C.C., Hallock H. et al. Cognitive training in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2015; 85:1843-1851.
277. Cerasa A., Gioia M.C., Salsone M. et al. Neurofunctional correlates of attention rehabilitation in Parkinson's disease: an explorative study. *Neurological Sci.* 2014;35:1173-1180.
278. Petrelli A., Kaesberg S., Barbe M.T. et al. Effects of cognitive training in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20:1196-1202.
279. Alzahrani H., Venneri A. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: a systematic review. *Journal of Parkinson's Disease.* 2018; 8(2):233–245.
280. Mamikonyan E., Xie S.X., Melvin E., Weintraub D. Rivastigmine for mild cognitive impairment in Parkinson disease: A placebo-controlled study. *Mov. Disord.* 2015; 30:912–918.
281. Baik K., Kim S.M., Jung J. H. et al. Donepezil for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Sci Rep.* 2021;11(1):4734.
282. Knight R., Khondoker M., Magill N. et al. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine in treating the cognitive symptoms of dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* 2018; 45: c. 131 – 151.
283. Rolinski M., Fox C., Maidment I., McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(3):CD006504.
284. Wang H.-F., Yu J.-T., Tang S.-W. et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86:135-143.

285. Bohnen N. I., Kaufer D. I., Ivanco L. S. et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in alzheimer disease. *Archives of Neurology*. 2003; 60(12):1745–1748.
286. Emre M., Aarsland D., Albanese A. et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351(24):2509–2518.
287. Dubois B., Tolosa E., Katzenschlager R. et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord*. 2012;27:1230-1238.
288. Aarsland D., Laake K., Larsen J.P., Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72: 708–712.
289. Leroi I., Brandt J., Reich S.G. et al. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004; 19: 1–8.
290. Litvinenko I.V., Odinak M.M., Mogil'naya V.I., Emelin A.Y. Efficacy and safety of galantamine (reminyl) for dementia in patients with Parkinson's disease (an open controlled trial). *Neurosci Behav Physiol*. 2008; 38: 937–945.
291. Emre M., Poewe W., De Deyn P.P. et al. Long-term safety of rivastigmine in parkinson disease dementia: an open-label, randomized study. *Clin Neuropharmacol*. 2014;37(1):9–16.
292. McShane\_R., Westby\_M.J., Roberts\_E..et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019; Issue 3. Art. No.: CD003154.
293. Meng Y.-H., Wang P.-P., Song Y.-H., Wang J.-H. Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: A meta-analysis *Experimental and therapeutic medicine*. 2019; (17): 1611-1624.
294. Brennan L., Pantelyat A., Duda J.E. et al. Memantine and Cognition in Parkinson's Disease Dementia/Dementia With Lewy Bodies: A Meta-Analysis. *Mov Disord Clin Pract*. 2015; 3(2): c. 161 – 167.
295. Wesnes K.A., Aarsland D., C., Londos E. Memantine improves attention and episodic memory in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;30(1):46-54.
296. Aarsland D., Ballard C., Walker Z. et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: A double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 613-618.

297. Matsunaga S., Kishi T., Iwata N. Memantine for Lewy body disorders: systematic review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015; 23:373–383.
298. Larsson V., Engedal K., Aarsland D. et al. Quality of life and the effect of memantine in dementia with lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;32:227–234.
299. Stubendorff K., Larsson V., Ballard C. et al. Treatment effect of memantine on survival in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: a prospective study. *BMJ Open*. 2014; 4:e005158.
300. Marsh L., McDonald W.M., Cummings J., et.al. NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinsons Disease. Provisional diagnostic criteria for depression in. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinsons Disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov.Dis*.2006 ;21:148-158.
301. Maricle RA, Nutt JG, Valentine RJ, Carter JH. Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 1995;45:1757–1760.
302. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology*. 2002;59:408–413.
303. Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9:573–580.
304. Pahwa R., Stacy M.A., Factor S.A., Lyons K.E., et.al. Ropinirole 24-hour prolonged release. Randomized, controlled study in advanced Parkinson disease on behalf of the EASE-PD Adjunct Study Investigators. *Neurology* 2008;68:1108–1115.
305. Barone P., Scarzella L., Antonini A. et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinsons disease. *J Neurol*.2005; 4: 1—7.
306. Barone P, Santangelo G, Morgante L, et al. A randomized clinical trial to evaluate the effects of rasagiline on depressive symptoms in non-demented Parkinson's disease patients. *Euro J Neurol* 2015;22:1184-1191.
307. Chung SJ, Asgharnejad M, Bauer L, Ramirez F, Jeon B. Evaluation of rotigotine transdermal patch for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:1453-1461.
308. Lemke M.R. Depressive symptoms in Parkinsons disease. *Eur.J.of Neurol*.2008;15(Suppl.1):21-25.
309. Angelo Antonini , Silvana Tesei, Anna Zecchinelli, Paolo Barone, Danilo De Gaspari, Margherita Canesi, Giorgio Sacilotto, Nicoletta Meucci, Claudio Mariani, Gianni

Pezzoli. Randomized study of sertraline and low-dose amitriptyline in patients with Parkinson's disease and depression: effect on quality of life. *Mov Disord.* 2006 Aug;21(8):1119-22.

310. Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology* 2012;78:1229-1236.

311. F. Fregni , C M Santos, M L Myczkowski, R Rigolino, J Gallucci-Neto, E R Barbosa, K D Valente, A Pascual-Leone, M A Marcolin. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Aug;75(8):1171-4.

312. David Devos , Kathy Dujardin, Isabelle Poirot, Caroline Moreau, Olivier Cottencin, Pierre Thomas, Alain Destée, Regis Bordet, Luc Defebvre Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2008 Apr 30;23(6):850-7.

313. Menza M, Dobkin R, Marin H, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology* 2009;72:886-892.

314. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, Weintraub D, Sampaio C; the collaborators of the Parkinson's Disease Update on Non-Motor Symptoms Study Group on behalf of the Movement Disorders Society Evidence-Based Medicine Committee. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord.* 2019 Feb;34(2):180-198. doi: 10.1002/mds.27602. Epub 2019 Jan 17. Erratum in: *Mov Disord.* 2019 May;34(5):765. PMID: 30653247; PMCID: PMC6916382

315. Makkos A, Pal E, Aschermann Z, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can improve depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neuropsychobiology* 2016;73:169-177,

316. Dobkin RD, Menza M, Allen LA, et al. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *Am J Psych* 2011;168:1066-1074.

317. Makkos A, Pal E, Aschermann Z, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can improve depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neuropsychobiology* 2016;73:169-177], KIIT[Dobkin RD, Menza M, Allen LA, et al. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *Am J Psych* 2011;168:1066-1074.

318. Lesenskyj AM, Samples MP, Farmer JM, Maxwell CR. Treating refractory depression in Parkinson's disease: a meta-analysis of transcranial magnetic stimulation. *Transl Neurodegener.* 2018 Mar 22;7:8. doi: 10.1186/s40035-018-0113-0.



319. Thobois S, Lhomme E, Klinger H, et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. *Brain* 2013;136:1568-1577
320. Leentjens A, Koester J, Fruh B, et al. The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson disease: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Clin Ther.* 2009;31(1):89–92.
321. Leentjens A, Koester J, Fruh B, et al. The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson disease: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Clin Ther.* 2009;31(1):89–92.
322. Thobois S, Lhomme E, Klinger H, et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. *Brain* 2013;136:1568-1577.].
323. Aarsland D, Mosimann UP, McKeith IG. Role of cholinesterase inhibitors in Parkinsons disease and dementia with Levy bodies. *J Geriatr Psychiatry.* 2000;15(5):387–92.
324. Lim TT, Kluger BM, Rodriguez RL, et al. Rasagiline for the symptomatic treatment of fatigue in Parkinson’s disease. *Mov Disord* 2015;30:1825-1830.
325. Нодель М.Р. , Яхно Н.Н. Утомляемость при болезни Паркинсона. *Неврологический Журнал.* 2017;5:244-251. Siciliano M, Trojano L, Santangelo G, De Micco R, Tedeschi G, Tessitore A. Fatigue in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2018 Nov;33(11):1712-1723. doi: 10.1002/mds.27461.
326. Ortiz-Rubio A, Cabrera-Martos I, Torres-Sánchez I, Casilda-López J, López-López L, Valenza MC. Effects of a resistance training program on balance and fatigue perception in patients with Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Med Clin (Barc).* 2018 Jun 22;150(12):460-464. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2017.10.022. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29173985
327. Leeman AL, O’Neill CJ, Nicholson PW, et al. Parkinson’s disease in the elderly: response to and optimal spacing of night time dosing with levodopa. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 637–643.
328. Stocchi F, Barbato L, Nordera G, Berardelli A, Ruggieri S. Sleep disorders in Parkinson’s disease. *J Neurol* 1998; 45(Suppl. 1): S15–S18
329. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, Dioszeghy P, Hill D, Anderson T, Myllyla V, Kassubek J, Steiger M, Zucconi M, Tolosa E, Poewe W, Surmann E, Whitesides J, Boroojerdi B, Chaudhuri KR; Recover Study Group. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord.* 2011 Jan;26(1):90-9/

330. Xiang W, Sun YQ, Teoh HC. Comparison of nocturnal symptoms in advanced Parkinson's disease patients with sleep disturbances: pramipexole sustained release versus immediate release formulations. *Drug Des Devel Ther.* 2018 Jul 4;12:2017-2024
331. Leeman AL, O'Neill CJ, Nicholson PW, et al. Parkinson's disease in the elderly: response to and optimal spacing of night time dosing with levodopa. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 637–643.
332. Xiang W, Sun YQ, Teoh HC. Comparison of nocturnal symptoms in advanced Parkinson's disease patients with sleep disturbances: pramipexole sustained release versus immediate release formulations. *Drug Des Devel Ther.* 2018 Jul 4;12:2017-2024],
333. Ray Chaudhuri K, Martinez-Martin P, Rolfe K.A, Cooper J, Rockett CB, Giorgi L, Ondo WG. Improvements in nocturnal symptoms with ropinirole prolonged release in patients with advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2012 Jan; 19(1):105-13.
334. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, Dioszeghy P, Hill D, Anderson T, Myllyla V, Kassubek J, Steiger M, Zucconi M, Tolosa E, Poewe W, Surmann E, Whitesides J, Boroojerdi B, Chaudhuri KR; Recover Study Group. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord.* 2011 Jan;26(1):90-9. doi: 10.1002/mds.23441. Epub 2010 Nov 18. PMID: 21322021; PMCID: PMC3072524.
335. Eggert K, Ohlwein C, Kassubek J, et al. Influence of the nonergot dopamine agonist piribedil on vigilance in patients With Parkinson Disease and excessive daytime sleepiness (PiViCog-PD): an 11-week randomized comparison trial against pramipexole and ropinirole. *Clin Neuropharmacol* 2014;37:116-122.
336. Яхно Н.Н., Нодель М.Р., Федорова Н.В., Левин О.С., Артемьев Д.В., Смоленцева И.Г., Кулуа Т.К. Эффективность и переносимость препарата Сталево при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2007. N 6. С. 48-52.
337. Кулуа Т.К., Федорова Н.В., Поповкина О.А. Ночные моторные симптомы болезни Паркинсона и их коррекция трехкомпонентным препаратом леводопа/карбидопа/энтакапон. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* - 2011, № 9(2). С. 45-50.
338. Park KW, Jo S, Lee SH, Hwang YS, Lee D, Ryu HS, Chung SJ. Therapeutic Effect of Levodopa/Carbidopa/Entacapone on Sleep Disturbance in Patients with Parkinson's Disease. *J Mov Disord.* 2020 Sep;13(3):205-212.
339. Videnovic A. Management of Sleep Disorders in Parkinsons Disease and multiple system atrophy. *Movement Disorders* 2017; 32(5):659-668.

340. Dowling G., Mastick J., Colling E, et.al. Melatonin for sleep disturbances in in PD. *Sleep Med.* 2005;6:459-466. Medeiros CA. Carvalhede Bruin PF, Lopes LA, Magalhaes MC, de Lourdes Seabra M, Sales de Bruin VM. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Neurol* 2007; 254:459–464.
341. Matthew Menza , Roseanne DeFronzo Dobkin, Humberto Marin, Michael Gara, Karina Bienfait, Allison Dicke, Cynthia L Comella, Charles Cantor, Lee Hyer. Treatment of insomnia in Parkinson's disease: a controlled trial of eszopiclone and placebo. *Randomized Controlled Trial. Mov Disord.* 2010 Aug 15;25(11):1708-14.
342. Riemann D. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia *J Sleep Res.* 2017 Dec;26(6):675-700
343. Loddo G. et al. The treatment of sleep disorders in Parkinson's disease: from research to clinical practice // *Frontiers in neurology.* – 2017. – T. 8. C. 42.
344. Yang H, Petrini M. Effect of cognitive behavior therapy on sleep disorder in Parkinson's disease in China: a pilot study. *Nurs Health Sci.* 2012 Dec;14(4):458-63.
345. Nascimento CM, Ayan C, Cancela JM, Gobbi LT, Gobbi S, Stella F. Effect of a multimodal exercise program on sleep disturbances and instrumental activities of daily living performance on Parkinson's and Alzheimer's disease patients. *Geriatr Gerontol Int.* 2014 Apr;14(2):259-664.
346. Videnovic A, Klerman EB, Wang W, Marconi A, Kuhta T, Zee PC. Timed Light Therapy for Sleep and Daytime Sleepiness Associated With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017 Apr 1;74(4):411-418].
347. Carlos Mauricio Oliveira de Almeida , Daniela Vianna Pachito, Manoel Alves Sobreira-Neto, Vitor Tumas, Alan Luiz Eckeli. Pharmacological treatment for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease and related conditions: A scoping review. *J Neurol Sci.* 2018 Oct 15;393:63-68.
348. Moran Gilat, Alessandra Coeytaux Jackson, Nathaniel S Marshall, Deborah Hammond, Anna E Mullins, Julie M Hall, Bernard A M Fang, Brendon J Yee, Keith K H Wong , Ron R Grunstein, Simon J G Lewis. Melatonin for rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease: A randomised controlled trial. *Mov Disord.* 2020 Feb;35(2):344-349].
349. Di Giacopo R, Fasano A, Quaranta D, Della Marca G, Bove F, Bentivoglio AR. Rivastigmine as alternative treatment for refractory REM behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:559-561.
350. Paus S., Brecht H.M., Köster J. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2003; 18 (6): 659–67.

351. Neikrug AB, Liu L, Avanzino JA, Maglione JE, Natarajan L, Bradley L, et al. Continuous positive airway pressure improves sleep and daytime sleepiness in patients with Parkinson disease and sleep apnea. *Sleep* 2014;37:177-85.
352. Papapetropoulos S, Mash DC. Psychotic symptoms in Parkinson's disease. From description to etiology. *J Neurol*. 2005 Jul;252(7):753-64. doi: 10.1007/s00415-005-0918-5. PMID: 15999234.
353. Zahodne L. B., Fernandez H. H. Pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson's disease // *Drugs & aging*. – 2008. – T. 25. – №. 8. C. 665-682
354. Pintor L, Valldeoriola F, Bailles E, Marti MJ, Muniz A, Tolosa E. Ziprasidone versus clozapine in the treatment of psychotic symptoms in Parkinson disease: a randomized open clinical trial. *Clin Neuropharmacol* 2012;35:61-66.
355. Sarah Horn , Hayley Richardson , Sharon X Xie , Daniel Weintraub , Nabila Dahodwala. Pimavanserin versus quetiapine for the treatment of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Dec;69:119-124.
356. David Burn , Murat Emre, Ian McKeith, Peter Paul De Deyn, Dag Aarsland, Chuanchieh Hsu, Roger Lane. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006 Nov;21(11):1899-907
357. Yoon-Sang Oh , Joong-Seok Kim, Phil Hyu Lee Effect of Rivastigmine on Behavioral and Psychiatric Symptoms of Parkinson's Disease Dementia *J Mov Disord* 2015 May;8(2):98-102.
358. Fasano A, Ricciardi L, Pettorruso M, Bentivoglio AR. Management of punding in Parkinson's disease: an open-label prospective study. *J Neurol*. 2011 Apr;258(4):656-60. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5817-8>.
359. Cilia R, Siri C, Canesi M, Zecchinelli AL, De Gaspari D, Natuzzi F et al. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: from clinical and neuropsychological characterisation to management and long-term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Mar;85(3):311-8.
360. Okai D, Askey-Jones S, Samuel M, et al. Trial of CBT for impulse+ control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers. *Neurology* 2013;80:792-799].
361. Lahrman H., Cortelli P., Hilz M., et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur J Neurol*. 2006; 13(9): 930-936.
362. Freeman R., Wieling W., Axelrod F.B., et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci* 2011; 161(1–2):46–48.

363. Gibbons C.H., Schmidt P., Biaggioni I., et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol.* 2017; 264(8):1567-1582.
364. Centi J., Freeman R., Gibbons C.H., et al. Effects of orthostatic hypotension on cognition in Parkinson disease. *Neurology.* 2017; 88(1):17-24.
365. Ferreira J., Katzenschlager R., Bloem B., et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease *European Journal of Neurology* 2013, 20: 5–15.
366. Grosset D., Grosset K., Okun M., et al. *Parkinson's Disease.* Manson Publishing Ltd. 2009. P.176.
367. Puvi-Rajasingham S., Mathias C.J. Effect of meal size on post-prandial blood pressure and on postural hypotension in primary autonomic failure. *Clin Auton Res. J Clin Auton Res Soc.* 1996; 6(2):111–114.
368. Puisieux F., Boumbar Y., Bulckaen H., et al. Intraindividual variability in orthostatic blood pressure changes among older adults: the influence of meals. *J Am Geriatr Soc.* 1999; 47(11):1332–1336.
369. Mathias C.J., Fosbraey P., Da Costa D.F., et al. The effect of desmopressin on nocturnal polyuria, overnight weight loss, and morning postural hypotension in patients with autonomic failure. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)* 1986; 293: 353– 354.
370. Ten Harkel A.D., Van Lieshout J.J., Wieling W. Effects of leg muscle pumping and tensing on orthostatic arterial pressure: a study in normal subjects and patients with autonomic failure. *Clinical Science (London).* 1994; 87: 553– 558.
371. Van Dijk N., De Bruin I.G.J.M., Gisolf J., et al. Hemodynamic effects of legcrossing and skeletal muscle tensing during free standing in patients with vasovagal syncope. *Journal of Applied Physiology.* 2005; 98: 584– 590.
372. Harms M.P., Wieling W., Colier W.N., et al. Central and cerebrovascular effects of leg crossing in humans with sympathetic failure. *Clin Sci (Lond).* 2010;118(9):573-581.
373. Van Lieshout J.J., Ten Harkel A.D., et al. Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. *Clinical Autonomic Research.* 2000; 10: 35– 42.
374. Wieling W., van Lieshout J.J., van Leeuwen A.M. Physical manoeuvres that reduce postural hypotension in autonomic failure. *J Clin Auton Res Soc.* 1993; 3(1):57–65.
375. Denq J.C., Opfer-Gehrking T.L., Giuliani M., et al. Efficacy of compression of different capacitance beds in the amelioration of orthostatic hypotension. *Clinical Autonomic Research.* 1997; 7: 321– 326.

376. Smeenk H.E., Koster M.J., Faaij R.A., et al. Compression therapy in patients with orthostatic hypotension: a systematic review. *Neth J Med.* 2014;72(2):80-85.
377. Smith G.D., Mathias C.J. Postural hypotension enhanced by exercise in patients with chronic autonomic failure. *QJM* 1995;88(4):251–256
378. Mathias C.J., Young T.M. Water drinking in the management of orthostatic intolerance due to orthostatic hypotension, vasovagal syncope and the postural tachycardia syndrome. *European Journal of Neurology.* 2004; 11: 613–619
379. Mtinangi B.L., Hainsworth R. Early effects of oral salt on plasma volume, orthostatic tolerance, and baroreceptor sensitivity in patients with syncope. *J Clin Auton Res Soc.* 1998; 8(4):231–235
380. Kerstens M.N., Kobold A.C., Volmer M., et al. Reference Values for Aldosterone–Renin Ratios in Normotensive Individuals and Effect of Changes in Dietary Sodium Consumption. *Clin Chem* 2011; 57(11):1607–1611.
381. Jordan J., Shannon J.R., Black B.K., et al. The pressor response to water drinking in humans: a sympathetic reflex? *Circulation* 2000; 101(5):504–509
382. Young T.M., Mathias C.J. The effects of water ingestion on orthostatic hypotension in two groups of chronic autonomic failure: multiple system atrophy and pure autonomic failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75(12):1737-41.
383. May M., Jordan J. The osmopressor response to water drinking. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011; 300(1):R40-6.
384. Claydon V.E., Schroeder C., Norcliffe L.J., et al. Water drinking improves orthostatic tolerance in patients with posturally related syncope. *Clin Sci (Lond).* 2006; 110(3):343-52.
385. Hoehn M.M. Levodopa-induced postural hypotension. Treatment with fludrocortisone. *Arch Neurol.* 1975; 32: 50– 51.
386. Schoffer K.L., Henderson R.D., O'Maley K., et al. Nonpharmacological treatment, fludrocortisone, and domperidone for orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007; 22: 1543–1549.
387. Schoffer K.L., Henderson R.D., O'Maley K., et al. Nonpharmacological treatment, fludrocortisone, and domperidone for orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1543–1549.
388. Sigurdardottir G.R., Nilsson C., Odin P., et al. Cardiovascular effects of domperidone in patients with Parkinson's disease treated with apomorphine. *Acta neurologica Scandinavica.* 2001;104(2):92–96.

389. Proulx M., de Courval F.P., Wiseman M., et al. Salivary production in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 2005; 20: 204-207
390. van Wamelen D.J., Leta V., Johnson J., et al. Drooling in Parkinson's Disease: Prevalence and Progression from the Non-motor International Longitudinal Study. *Dysphagia*. 2020; 35(6):955-961.
391. Nobrega A.C., Rodrigues B., Torres A.C., et al. Is drooling secondary to a swallowing disorder in patients with Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord*. 2008; 14(3): 243-245.
392. Chen Z., Li G., Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiol Dis*. 2020; 134:104700.
393. South A. R., Somers S. M., Jog M. S. Gum chewing improves swallow frequency and latency in Parkinson patients: a preliminary study. *Neurology*. 2010; 15:1198–1202.
394. Zhang Z., Chen S.D. Autonomic Dysfunctions in Parkinson's Disease: Prevalence, Clinical Characteristics, Potential Diagnostic Markers, and Treatment. *Hindawi Parkinson's Disease*. 2020; ID 8740732, 10 p. <https://doi.org/10.1155/2020/8740732>.
395. Davydov L., Botts S.R. Clozapine-induced hypersalivation *Ann Pharmacother*. 2000; 34: 662-665.
396. Chatelut E., Rispaill Y., Berlan M., et al. Yohimbine increases human salivary secretion *Br J Clin Pharmacol*. 1989; 28:366-368.
397. Srivanitchapoom P., Pandey S., Hallett M. Drooling in Parkinson's disease: A review. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2014; 20(Issue 11):1109-1118.
398. Egevad, G., Petkova, V.Y., et al. Sialorrhea in patients with Parkinson's disease: safety and administration of botulinum neurotoxin. *J. Parkinsons Dis*. 2014; 4, 321–326.
399. Ruiz-Roca J.A., Pons-Fuster E., Lopez-Jornet P. Effectiveness of the Botulinum Toxin for Treating Sialorrhea in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2019;8(3):317.
400. Sridharan K., Sivaramakrishnan G. Pharmacological interventions for treating sialorrhea associated with neurological disorders: A mixed treatment network metaanalysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Neurosci*. 2018;51:12–17.
401. Chou K. L., Evatt M., Hinson V., et al. Sialorrhea in Parkinson's disease: a review. *Movement Disorders*. 2007; 16: 2306–2313.
402. Camilleri M., Parkman H.P., Shafi M.A., et al. American College of G. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(1):18–37.
403. Palma J.A., Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mov Disord*. 2018;33(3):372-390.

404. Soykan I., Sarosiek I., Shifflett J., et al. Effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms and gastric emptying in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 1997; 12(6): 952–957.
405. Agid Y., Pollak P., Bonnet A.M., et al. Bromocriptine associated with a peripheral dopamine blocking agent in treatment of Parkinson's disease. *Lancet*. 1979; 1:570–572.
406. Magnifico F., Pierangeli G., Barletta G., et al. The cardiovascular effects of metoclopramide in multiple system atrophy and pure autonomic failure. *Clinical autonomic research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2001; 11(3):163–168.
407. Ashraf W., Pfeiffer R.F., Park F., et al. Constipation in Parkinson's disease: objective assessment and response to psyllium. *Mov Disord* 1997; 12: 946– 951.
408. Perez-Lloret S., Rey M.V., Pavy-Le Traon A., et al. Emerging drugs for autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2013; 18(1):39-53.
409. Barichella M., Pacchetti C., Bolliri C., et al. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: An RCT. *Neurology*. 2016; 87(12):1274–1280
410. Zangaglia R., Martignoni E., Glorioso M., et al. Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2007; 22: 1239– 1244.
411. Ondo W.G., Kenney C., Sullivan K., et al. Placebo-controlled trial of lubiprostone for constipation associated with Parkinson disease. *Neurology*. 2012;78(21):1650–1654.
412. Poirier A.A., Aubé B., Côté M., et al. Gastrointestinal Dysfunctions in Parkinson's Disease: Symptoms and Treatments. *Parkinson's Disease*. 2016; ID 6762528, 23 p.
413. Batla A., Tayim N., Pakzad M., et al. Treatment Options for Urogenital Dysfunction in Parkinson's Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2016; 18(10):45.
414. Griffiths D.J., McCracken P.N., Harrison G.M., et al. Relationship of fluid intake to voluntary micturition and urinary incontinence in geriatric patients. *Neurourol Urodyn*. 1993;12(1):1–7.
415. Aranda B., Cramer P. Effects of apomorphine and L-dopa on the parkinsonian bladder. *Neurourol Urodyn*. 1993; 12: 203– 209.
416. Benson G.S., Raezer D.M., Anderson J.R., et al. Effect of levodopa on urinary bladder. *Urology* 1976; 7: 24– 28.
417. Winge K., Werdelin L.M., Nielsen K.K., et al. Effects of dopaminergic treatment on bladder function in Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn*. 2004; 23: 689– 696.
418. Sakakibara, R., Panicker, J., Finazzi-Agro, E., et al. Parkinson's Disease Subcommittee, T.N.P.C.i.T.I.C.S., A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. *Neurourol. Urodynam*. 2016; 35, 551–563.



419. Christmas T.J., Kempster P.A., Chapple C.R., et al. Role of subcutaneous apomorphine in parkinsonian voiding dysfunction. *Lancet* 1988; **2**:1451– 1453.
420. Brusa L., Petta F., Farullo G., et al. Rotigotine Effects on Bladder Function in Patients with Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2017; **4**(4):586-589.
421. Suchowersky O., Furtado S., Rohs G. Beneficial effect of intranasal desmopressin for nocturnal polyuria in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995; **10**:337–340.
422. Sakakibara R., Matsuda S., Uchiyama T., et al. The effect of intranasal desmopressin on nocturnal waking in urination in multiple system atrophy patients with nocturnal polyuria. *Clin Auton Res*. 2003;**13**:106–108.
423. Mattiasson A., Abrams P., Van Kerrebroeck P., et al. Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in men. *BJU Int*. 2002; **89**:855–862.
424. Batla A., Phé V., De Min L., et al. Nocturia in Parkinson's Disease: Why Does It Occur and How to Manage? *Mov Disord Clin Pract*. 2016;**3**(5):443-451.
425. Reynard J.M., Cannon A., Yang Q., et al. A novel therapy for nocturnal polyuria: a double-blind randomized trial of frusemide against placebo. *Br J Urol* 1998; **81**:215–218.
426. Zesiewicz, T.A., Evatt, M., Vaughan, C.P., et al. Randomized, controlled pilot trial of solifenacin succinate for overactive bladder in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2015; **21**: 514–520.
427. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Int Med*. 2015; **175**(3):401–407.
428. Peyronnet, B., Vulture, G., Palma, J.A., et al. Mirabegron in patients with Parkinson disease and overactive bladder symptoms: A retrospective cohort. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2018; **57**: 22–26.
429. Wang J., Zhou Z., Cui Y., et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of mirabegron and solifenacin monotherapy for overactive bladder. *Neurourol Urodyn*. 2019;**38**(1):22-30.
430. Giannantoni A., Rossi A., Mearini E., et al. Botulinum toxin A for overactive bladder and detrusor muscle overactivity in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Urol* 2009; **182**: 1453– 1457.
431. Giannantoni A., Conte A., Proietti S., et al. Botulinum toxin type A in patients with Parkinson's disease and refractory overactive bladder. *J Urol*. 2011; **186**(3):960-4.

432. Kulaksizoglu H., Parman, Y. Use of botulinim toxin-A for the treatment of overactive bladder symptoms in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010; 16: 531–534.
433. Finazzi-Agro E., Peppe A., D'Amico A., et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation on urodynamic findings in patients with Parkinson's disease. *J Urol.* 2003; 169: 1388– 1391.
434. Seif C., Herzog J., van der Horst C., et al. Effect of subthalamic deep brain stimulation on the function of the urinary bladder. *Ann Neurol.* 2004; 55: 118– 120.
435. Kabay S.C., Kabay S., Yucel M., et al. Acute urodynamic effects of percutaneous posterior tibial nerve stimulation on neurogenic detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn.* 2009;28(1):62–67.
436. Mobley D.F., Khera M., Baum N. Recent advances in the treatment of erectile dysfunction. *Postgrad Med J.* 2017; 93(1105):679–685.
437. Hussain I.F., Brady C.M., Swinn M.J., et al. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 71: 371– 374.
438. Zesiewicz T. A., Helal M., Hauser R.A. Sildenafil citrate (Viagra) for the treatment of erectile dysfunction in men with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society.* 2000; 15(2):305–308.
439. Raffaele R., Vecchio I., Giammusso B., et al. Efficacy and safety of fixed-dose oral sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in depressed patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur Urol* 2002; № 41(4): 382–386.
440. Friedman JH. Viewpoint: Challenges in our understanding of neuroleptic induced parkinsonism. *Park Relat Disord*; 2014;20:1325–8.
441. Susatia F, Fernandez H. Drug-induced parkinsonism. *Curr Treat Options Neurol.* 2009;11:162–9.
442. Weiden PJ. EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same. *J Psychiatr Pract.* 2007;13(1):13–24.
443. Satterthwaite TD, Wolf DH, Rosenheck RA, Gur RE, Caroff SN. A meta-analysis of the risk of acute extrapyramidal symptoms with intramuscular antipsychotics for the treatment of agitation. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(12):1869–79.
444. Hardie RJ, Lees AJ. Neuroleptic-induced Parkinson's syndrome: clinical features and results of treatment with levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51:850–4
445. Marjama-Lyons J., Koller W. Tremor-predominant Parkinson's disease // *Drugs &*

aging. – 2000. – T. 16. – №. 4. C. 273-278

446. Hassin-Baer S, Sirota P, Korczyn AD, Treves TA, Epstein B, Shabtai H, et al. Clinical characteristics of neuroleptic-induced parkinsonism. *J Neural Transm.* 2001;108(11):1299–308

447. Bohlega SA, Al-Foghom NB. Drug-induced Parkinson's disease. *Neurosciences.* 2013;18(3):215–21.

448. Hardie RJ, Lees AJ. Neuroleptic-induced Parkinson's syndrome: clinical features and results of treatment with levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:850–4.

449. Wardlaw J., DeBette S., Jokinen H., et al. ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease. *European Stroke Journal*, First Published May 11, 2021, <https://doi.org/10.1177/23969873211012132>

450. Spence JD. Management of asymptomatic carotid stenosis. *Ann Transl Med* 2020;8(19):1262. doi: 10.21037/atm-20-975

451. Vizcarra, J.A., Lang, A.E., Sethi, K.D., Espay, A.J., 2015. Vascular parkinsonism: Deconstructing a syndrome. *Movement Disorders* 30 (7), 886–894.

452. Zijlmans, J. C. M., Katzenschlager, R., Daniel, S. E., Lees, A. J. L. 2004. The L-dopa response in vascular parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(4), 545-547.

453. Knight R, Khondoker M, Magill N, Stewart R, Landau S. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Acetylcholinesterase Inhibitors and Memantine in Treating the Cognitive Symptoms of Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2018;45(3-4):131-151. doi: 10.1159/000486546. Epub 2018 May 7. PMID: 29734182.

454. Moretti DV. Available and future treatments for atypical parkinsonism. A systematic review. *CNS Neurosci Ther.* 2019 Feb;25(2):159-174. doi: 10.1111/cns.13068. Epub 2018 Oct 7. PMID: 30294976; PMCID: PMC6488913.

455. Stamelou M, Höglinger G. A Review of Treatment Options for Progressive Supranuclear Palsy. *CNS Drugs.* 2016 Jul;30(7):629-36. doi: 10.1007/s40263-016-0347-2. PMID: 27222018.

456. Kompoliti K. et al. Pharmacological therapy in progressive supranuclear palsy//*Archives of neurology.* – 1998. – T. 55. – №. 8. C. 1099-1102.

457. Nuebling G, Hensler M, Paul S, Zwergal A, Crispin A, Lorenzl S. PROSPERA: a randomized, controlled trial evaluating rasagiline in progressive supranuclear palsy. *J Neurol.* 2016 Aug;263(8):1565-74.

458. Poewe W, Seppi K, Fitzner-Attas CJ, Wenning GK, Gilman S, Low PA, Giladi N, Barone P, Sampaio C, Eyal E, Rascol O; Rasagiline-for-MSA investigators. Efficacy of

rasagiline in patients with the parkinsonian variant of multiple system atrophy: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015 Feb;14(2):145-52.

459. Moretti DV, Binetti G, Zanetti O, Frisoni GB. Non-ergot dopamine agonist rotigotine as a promising therapeutic tool in atypical parkinsonism syndromes: a 24 months pilot observational open-label study. *Neuropharmacology.* 2014 Oct;85:284-9.

460. Moretti DV, Binetti G, Zanetti O, Frisoni GB. Rotigotine is safe and efficacious in Atypical Parkinsonism Syndromes induced by both  $\alpha$ -synucleinopathy and tauopathy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 Jun 5;10:1003-9.

461. Litvan I, Phipps M, Pharr VL, Hallett M, Grafman J, Salazar A. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2001 Aug 14;57(3):467-73.

462. Fabbrini G, Barbanti P, Bonifati V, Colosimo C, Gasparini M, Vanacore N, Mecocci G. Donepezil in the treatment of progressive supranuclear palsy. *Acta Neurol Scand.* 2001 Feb;103(2):123-5.

463. Kompoliti K, Goetz CG, Boeve BF, Maraganore DM, Ahlskog JE, Marsden CD, Bhatia KP, Greene PE, Przedborski S, Seal EC, Burns RS, Hauser RA, Gauger LL, Factor SA, Molloy ES, Riley DE. Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration. *Arch Neurol.* 1998 Jul;55(7):957-61.

464. Ling H, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Massey LA, Williams DR, Paviour DC, Lees AJ. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain.* 2010 Jul;133(Pt 7):2045-57.

465. Marsili L, Suppa A, Berardelli A, Colosimo C. Therapeutic interventions in parkinsonism: Corticobasal degeneration. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 Jan;22 Suppl 1:S96-100.

466. Cordivari C, Misra VP, Catania S, Lees AJ. Treatment of dystonic clenched fist with botulinum toxin. *Mov Disord.* 2001 Sep;16(5):907-13.

467. Zoons E, Dijkgraaf MG, Dijk JM, van Schaik IN, Tijssen MA. Botulinum toxin as treatment for focal dystonia: a systematic review of the pharmaco-therapeutic and pharmacoeconomic value. *J Neurol.* 2012 Dec;259(12):2519-26.

468. Bianchi M, Cosseddu M, Cotelli M, Manenti R, Brambilla M, Rizzetti MC, Padovani A, Borroni B. Left parietal cortex transcranial direct current stimulation enhances gesture processing in corticobasal syndrome. *Eur J Neurol.* 2015 Sep;22(9):1317-22. doi: 10.1111/ene.12748. Epub 2015 Jun 13.

469. Manenti R, Bianchi M, Cosseddu M, Brambilla M, Rizzetti C, Padovani A, Borroni B, Cotelli M. Anodal transcranial direct current stimulation of parietal cortex enhances action naming in Corticobasal Syndrome. *Front Aging Neurosci.* 2015 Apr 14;7:49.
470. Civardi C, Pisano F, Delconte C, Collini A, Monaco F. Effects of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with corticobasal syndrome. *Neurol Sci.* 2015 Jun;36(6):1007-9.
471. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A, Ang L. Levodopa efficacy and pathological basis of Parkinson syndrome. *Clin Neuropharmacol.* 1990 Dec;13(6):553-8.
472. Parati EA, Fetoni V, Geminiani GC, Soliveri P, Giovannini P, Testa D, Genitrini S, Caraceni T, Girotti F. Response to L-DOPA in multiple system atrophy. *Clin Neuropharmacol.* 1993 Apr;16(2):139-44.
473. Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhães M, Daniel SE, Quinn NP. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain.* 1994 Aug;117 ( Pt 4):835-45.
474. Flabeau O, Meissner WG, Tison F. Multiple system atrophy: current and future approaches to management. *Ther Adv Neurol Disord.* 2010 Jul;3(4):249-63.
475. Fanciulli A, Stankovic I, Krismer F, Seppi K, Levin J, Wenning GK. Multiple system atrophy. *Int Rev Neurobiol.* 2019;149:137-192.
476. Wenning GK; Working Group on Atypical Parkinsonism of the Austrian Parkinson's Society. Placebo-controlled trial of amantadine in multiple-system atrophy. *Clin Neuropharmacol.* 2005 Sep-Oct;28(5):225-7.
477. Rajput AH, Uitti RJ, Fenton ME, George D. Amantadine effectiveness in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 1997;3 211-214.
478. Friess E, Kuempfel T, Modell S, Winkelmann J, Holsboer F, Ising M, Trenkwalder C. Paroxetine treatment improves motor symptoms in patients with multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006 Oct;12(7):432-7.
479. Tada M, Kakita A, Toyoshima Y, Onodera O, Ozawa T, Morita T, Nishizawa M, Takahashi H. Depletion of medullary serotonergic neurons in patients with multiple system atrophy who succumbed to sudden death. *Brain.* 2009 Jul;132(Pt 7):1810-9.
480. Benarroch EE. Brainstem respiratory control: substrates of respiratory failure of multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2007 Jan 15;22(2):155-61.
481. Zhang LY, Cao B, Zou YT, Wei QQ, Ou RW, Zhao B, Wu Y, Shang HF. Depression and anxiety in multiple system atrophy. *Acta Neurol Scand.* 2018 Jan;137(1):33-37.
482. Jain S, Dawson J, Quinn NP, Playford ED. Occupational therapy in multiple system atrophy: a pilot randomized controlled trial. *Mov Disord* 2004;19:1360-1364.

483. Silva-Batista C, Kanegusuku H, Roschel H, Souza EO, Cunha TF, Laurentino GC, Manoel N Jr, De Mello MT, Piemonte ME, Brum PC, Forjaz CL, Tricoli V, Ugrinowitsch C. Resistance training with instability in multiple system atrophy: a case report. *J Sports Sci Med*. 2014 Sep 1;13(3):597-603.
484. Hohler AD, Tsao JM, Katz DI, Dipiero TJ, Hehl CL, Leonard A, Allen V, Gardner M, Phenix H, Saint-Hilaire M, Ellis T. Effectiveness of an inpatient movement disorders program for patients with atypical parkinsonism. *Parkinsons Dis*. 2012;2012:871974.
485. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, et al. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med* 1993;95:38-48.
486. Ten Harkel AD, Van Lieshout JJ, Wieling W. Treatment of orthostatic hypotension with sleeping in the head-up tilt position, alone and in combination with fludrocortisone. *J Intern Med* 1992;232:139-145.
487. Schoffer KL, Henderson RD, O'Maley K, O'Sullivan JD. Nonpharmacological treatment, fludrocortisone, and domperidone for orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1543-1549.
488. Brooks DJ, Redmond S, Mathias CJ, Bannister R, Symon L. The effect of orthostatic hypotension on cerebral blood flow and middle cerebral artery velocity in autonomic failure, with observations on the action of ephedrine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:962-966.
489. Peyronnet B, Vulture G, Palma JA, et al. Mirabegron in patients with Parkinson disease and overactive bladder symptoms: a retrospective cohort. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;57:22-26.
490. Gubbiotti M, Conte A, Di Stasi SM, Tambasco N, Giannantoni A. Feasibility of mirabegron in the treatment of overactive bladder in patients affected by Parkinson's disease: a pilot study. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1756286419843458.
491. Athanasiou S, Pitsouni E, Grigoriadis T, Zacharakis D, Salvatore S, Serati M. Mirabegron in female patients with overactive bladder syndrome: what's new? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;251:73-82.
492. Giannantoni A, Rossi A, Mearini E, Del Zingaro M, Porena M, Berardelli A. Botulinum toxin A for overactive bladder and detrusor muscle overactivity in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Urol* 2009;182:1453-1457.
493. Knuepfer S, Juenemann KP. Experience with botulinum toxin type A in the treatment of neurogenic detrusor overactivity in clinical practice. *Ther Adv Urol* 2014;6:34-42.
494. Papatsoris AG, Papapetropoulos S, Singer C, Deliveliotis C. Urinary and erectile dysfunction in multiple system atrophy (MSA). *NeuroUrol Urodyn*. 2008;27(1):22-7.

495. Moussa M, Papatsoris A, Chakra MA, Fares Y, Dellis A. Lower urinary tract dysfunction in common neurological diseases. *Turk J Urol.* 2020 Nov;46(Supp. 1):S70-S78.
496. Chou KL, Forman MS, Trojanowski JQ, Hurtig HI, Baltuch GH. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with levodopa-responsive multiple system atrophy. Case report. *J Neurosurg* 2004;100 553-556.
497. Lezcano E, Gomez-Esteban JC, Zarranz JJ, et al. Parkinson's disease-like presentation of multiple system atrophy with poor response to STN stimulation: a clinicopathological case report. *Mov Disord* 2004;19 973-977.
498. Meissner WG, Laurencin C, Tranchant C, et al. Outcome of deep brain stimulation in slowly progressive multiple system atrophy: a clinico-pathological series and review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;24:69-75.
499. Arnold AC, Raj SR. Orthostatic Hypotension: A Practical Approach to Investigation and Management. *Can J Cardiol.* 2017 Dec; 33(12):1725-1728
500. Palma J.A., Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mov Disord.* 2018 Mar; 33(3):372-390
501. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S, Karabin B, Kuritzky L, Lew M, Low P, Mehdirad A, Raj SR, Vernino S, Kaufmann H. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol.* 2017 Aug; 264(8):1567-1582
502. Bassani T, Bari V, Marchi A, Tassin S, Dalla Vecchia L, Canesi M, Barbic F, Furlan R, Porta A. Model-free causality analysis of cardiovascular variability detects the amelioration of autonomic control in Parkinson's disease patients undergoing mechanical stimulation. *Physiol Meas.* 2014 Jul; 35(7):1397-408.
503. Barbic F, Galli M, Dalla Vecchia L, Canesi M, Cimolin V, Porta A, Bari V, Cerri G, Dipaola F, Bassani T, Cozzolino D, Pezzoli G, Furlan R. Effects of mechanical stimulation of the feet on gait and cardiovascular autonomic control in Parkinson's disease. *J Appl Physiol* (1985). 2014 Mar 1; 116(5):495-503.
504. Lucetti, Claudio et al. Levodopa response in dementia with lewy bodies: A 1-year follow-up study. *Parkinsonism & Related Disorders*, Vol 16, Issue 8, 522 – 52
505. Molloy S, McKeith IG, O'Brien JT, Burn DJ. The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(9):1200–1203.

506. Goldman J. G. et al. Effects of dopaminergic medications on psychosis and motor function in dementia with Lewy bodies //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2008. – T. 23. – №. 15. C. 2248-2250
507. Molloy, S., Minett, T., O'Brien, J.T., McKeith, I.G. and Burn, D.J. (2009), Levodopa use and sleep in patients with dementia with Lewy bodies. *Mov. Disord.*, 24: 609-612.
508. Fujishiro, H., Kasanuki, K. and Nakamura, S. (2013), L-dopa and mood fluctuation in DLB. *Psychogeriatrics*, 13: 250-253. doi:[10.1111/psyg.12025](https://doi.org/10.1111/psyg.12025)
509. Molloy SA, Rowan EN, O'Brien JT, McKeith IG, Wesnes K, Burn DJ. Effect of levodopa on cognitive function in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(12):1323–1328.
510. Stinton C. et al. Pharmacological management of Lewy body dementia: a systematic review and meta-analysis //American Journal of Psychiatry. – 2015. – T. 172. – №. 8. C. 731-742
511. Wang H, Yu J, Tang S, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2015;86:135-143.
512. Meng YH, Wang PP, Song YX, Wang JH. Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2019;17(3):1611–1624.
513. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3.
514. Wild R, Pettit TACL, Burns A. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3.
515. Dou KX, Tan MS, Tan CC, et al. Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a network meta-analysis of 41 randomized controlled trials. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10(1):126.
516. Brennan L., Pantelyat A., Duda J.E. et al. Memantine and Cognition in Parkinson's Disease Dementia/Dementia With Lewy Bodies: A Meta-Analysis. *Mov Disord Clin Pract*. 2015;3(2):161–167.
517. Fischer C., Bozanovic R., Atkins J., Rourke S. Treatment of Delusions in Dementia with Lewy Bodies – Response to Pharmacotherapy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23:307-311.



518. Schneider L.S., Dagerman K.S., Insel P. Risk of Death With Atypical Antipsychotic Drug Treatment for Dementia: Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *JAMA*. 2005;294(15):1934–1943.
519. Yunusa I., Alsumali A, Garba AE, Regestein QR, Eguale T. Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(3):e190828. Published 2019 Mar 1.
520. Ma Huia; Huang Yinglina; Cong Zhengtua, Wang, Yuana, Jiang, Wenhaid, Gao Shuhed, Zhun Ganga The Efficacy and Safety of Atypical Antipsychotics for the Treatment of Dementia: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials
521. Aarsland D., Perry R., Larsen J.P., McKeith I. G., et al. Neuroleptic Sensitivity in Parkinson's Disease and Parkinsonian Dementias. *J Clin Psychiatry* 2005;66(5):633-637
522. Akiko Kobayashi, Chiaki Kawanishi, Takehiko Matsumura, Daiji Kato, Ryoko Furukawa, Ikuko Kishida, Yoshio Hirayasu. Quetiapine-induced neuroleptic malignant syndrome in dementia with Lewy bodies: A case report. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, Volume 30, Issue 6, 2006, Pages 1170-1172.
523. Piggott M. A. et al. Nigrostriatal dopaminergic activities in dementia with lewy bodies in relation to neuroleptic sensitivity: comparisons with parkinson's disease. *Biological Psychiatry*, Volume 44, Issue 8, 765 – 774
524. Sechi G., Agnetti V., Masuri R., Deiana A. G. et al. Risperidone, neuroleptic malignant syndrome and probable dementia with Lewy bodies, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, Volume 24, Issue 6, 2000, Pages 1043-1051.
525. Hubert H. Fernandez, Martha E. Trieschmann, Monica A. Burke, and Joseph H. Friedman Quetiapine for Psychosis in Parkinson's Disease Versus Dementia With Lewy Bodies. *J Clin Psychiatry* 2002;63(6):513-515.
526. Kurlan R. et al. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism // *Neurology*. – 2007. – T. 68. – №. 17. C. 1356-1363.
527. Bhamra M, Rajkumar AP, Ffytche DH, et al. Successful management of persistent distressing neuropsychiatric symptoms by clozapine in a patient suffering from dementia with Lewy bodies. *Case Reports* 2018;2018:bcr-2018-224710.
528. Hitoshi Takahashi, Keizo Yoshida, Takio Sugita, Hisashi Higuchi, Tetsuo Shimizu, Quetiapine treatment of psychotic symptoms and aggressive behavior in patients with dementia with Lewy bodies: A case series, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, Volume 27, Issue 3, 2003, Pages 549-553,

529. Andrius Baskys, MD, PhD. Lewy Body Dementia: The Litmus Test for Neuroleptic Sensitivity and Extrapyrarnidal Symptoms. *J Clin Psychiatry* 2004;65(suppl 11):16-22
530. Shibao CA, Kaufmann H. Pharmacotherapy of Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Parkinson Disease. *CNS Drugs*. 2017 Nov; 31(11):975-989
531. Taylor J.P, McKeith I.G. New evidence on the management of Lewy body dementia. *Lancet Neurol*. 2020;19(2): c.157-169
532. Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, Stebbins G.T. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology*. 1998 Aug; 51(2):526-9.
533. Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, Auerbach SH, Casey KR, Chowdhuri S, Karipott A, Ramar K, Kristo DA, Morgenthaler TI, Standards of Practice Committee., American Academy of Sleep Medicine. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med*. 2010 Feb 15; 6(1):85-95.
534. Schenck CH, Montplaisir JY, Frauscher B et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder: devising controlled active treatment studies for symptomatic and neuroprotective therapy--a consensus statement from the International Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Study Group. *Sleep Med*. 2013 Aug; 14(8):795-806.
535. Fantini ML, Gagnon JF, Filipini D, Montplaisir J. The effects of pramipexole in REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2003 Nov 25; 61(10):1418-20.
536. Ringman JM, Simmons J.H. Treatment of REM sleep behavior disorder with donepezil: a report of three cases. *Neurology*. 2000 Sep 26; 55(6):870-1.
537. Massironi G<sup>1</sup>, Galluzzi S, Frisoni G.B. Drug treatment of REM sleep behavior disorders in dementia with Lewy bodies. *Int Psychogeriatr*. 2003 Dec;15(4):377-83
538. Larsson V., Aarsland D., Ballard C., Minthon L. and Londos E. (2010), The effect of memantine on sleep behaviour in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 25: 1030-1038.
539. Chen H., Zhang S., Hernan M., et al. Weight loss in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003;53:676-9.
540. Uc E., Struck L., Rodnitzky R., et al. Predictors of weight loss in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21:930-6.
541. Markus H., Cox M., Tomkins A. Raised resting energy expenditure in Parkinson's disease and its relationship to muscle rigidity. *Clin Sci (Lond)*.1992;83:199-204
542. Barclay L., High-Fiber D. Low-Saturated-Fat Diet May Protect Against Parkinson's Disease. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1486-1494.;

543. Alcalay R. N., Gu Y., Mejia-Santana H., Cote L., Marder K. S., Scarmeas N. The association between Mediterranean diet adherence and Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2012;27:771–774.
544. Gao X., Cassidy A., Schwarzschild M.A. et al. Habitual intake of dietary flavonoids and risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2012; 78. (15):1138-45.
545. Powers K., Smith-Weller T., G. M. Franklin, et al. Dietary fats, cholesterol and iron as risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2009;15:47-52.
546. Anderson C, Checkoway H, Franklin GM, et al. Dietary factors in Parkinson's disease: the role of food groups and specific foods. *Mov Disord*. 1999;14(1):21-7.
547. Barclay L., High-Fiber D. Low-Saturated-Fat Diet May Protect Against Parkinson's Disease. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1486-1494.
548. Logroscino G, Marder K, Cote L, et al. Dietary lipids and antioxidants in Parkinson's disease: a population-based, case-control study. *Ann Neurol*. 1996;39(1):89-94.
549. Hooper L, Abdelhamid A, Bunn D, Brown T, Summerbell CD, Skeaff CM. Effects of total fat intake on body weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (8):CD011834.
550. Hooper L, Abdelhamid A, Bunn D, Brown T, Summerbell CD, Skeaff CM. Effects of total fat intake on body weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (8):CD011834.
551. Fats and fatty acids in human nutrition: report of an expert consultation. *FAO Food and Nutrition Paper 91*. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2010;
552. Agim ZS, Cannon JR. Dietary factors in the etiology of Parkinson's disease. *Biomed Res Int*. 2015;2015:672838.
553. Wang A, Lin Y, Wu Y, et al. Macronutrients intake and risk of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(5):606-16
554. Costantini A, Fancellu R. An open-label pilot study with high-dose thiamine in Parkinson's disease. *Neural Regen Res*. 2016;11(3):406-7. [PMID:27127471];
555. Luong KV, Nguyen LT. The beneficial role of thiamine in Parkinson disease. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(7):461-8. [PMID:23462281];
556. Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(5):1004-13.
557. Nutt J.G., Fellman J.H. Pharmacokinetics of levodopa. *Clin. Neuropharmacol*. 1984; 7: 35-49. Jankovic J. Levodopa strengths and weaknesses. *Neurology*. 2002; 58: 19-32.;
558. Pletscher A., DaPrada M. Pharmacotherapy of Parkinson's disease: research from 1960 to 1991. *Acta. Neurol. Scand. Suppl*. 1993;146: 26-31.;

559. Yahr M.D., Duvoisin R.C., Scheer M.J., Barrett R.E., Hoehn M.M.: Treatment of parkinsonism with levodopa. *Arch. Neurol.* 1969; 21: 343-354.
560. Cereda E, Barichella M, Pezzoli G. Controlled-protein dietary regimens for Parkinson's disease. *Nutr Neurosci.* 2010 Feb;13(1):29-32. doi: 10.1179/147683010X12611460763760. PMID: 20132652
561. Schuurman PR, Bosch DA, Merkus MP, Speelman JD. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Mov Disord* 2008;23:1146–1153.
562. Alomar S, King NK, Tam J, Bari AA, Hamani C, Lozano AM. Speech and language adverse effects after thalamotomy and deep brain stimulation in patients with movement disorders: A meta-analysis. *Mov Disord.* 2017 Jan;32(1):53-63. doi: 10.1002/mds.26924. PMID: 28124434.
563. Bond, Aaron E et al. “Safety and Efficacy of Focused Ultrasound Thalamotomy for Patients With Medication-Refractory, Tremor-Dominant Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial.” *JAMA neurology* vol. 74,12 (2017): 1412-1418. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3098
564. Esselink RA, de Bie RM, de Haan RJ, et al. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: one year follow-up of a randomised observer-blind multi centre trial. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:1247–1255; discussion 1255.
565. Esselink RA, de Bie RM, de Haan RJ, et al. Long-term superiority of subthalamic nucleus stimulation over pallidotomy in Parkinson disease. *Neurology* 2009;73:151–153.
566. Vitek JL, Bakay RA, Freeman A, et al. Randomized trial of pallidotomy versus medical therapy for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;53:558–569
567. Odekerken VJ, Boel JA, Schmand BA et al. . GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease. *Neurology.* 2016;86(8):755-761.
568. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study. G Obeso JA, Olanow CW et al. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2001;345(13):956-963.
569. Minguéz-Castellanos A, Escamilla-Sevilla F, Katati MJ et al. . Different patterns of medication change after subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease: target related effect or selection bias? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(1):34-39.
570. Evidente VG, Premkumar AP, Adler CH, Caviness JN, Driver-Dunckley E, Lyons MK. Medication dose reductions after pallidal versus subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2011;124(3):211-214

571. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE et al. . Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*. 2005;128(10):2240-2249
572. Volkmann J, Allert N, Voges J, Weiss PH, Freund HJ, Sturm V. Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology*. 2001;56(4):548-551
573. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ et al. . Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013;12(1):37-44
574. Weaver FM, Follett KA, Stern M et al. . Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology*. 2012;79(1):55-65.
575. Krause M, Fogel W, Heck A et al. . Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: subthalamic nucleus versus globus pallidus internus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(4):464-470.
576. Volkmann J, Albanese A, Kulisevsky J et al. . Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(8):1154-1161.
577. Zhang J, Li J, Chen F, Liu X, Jiang C, Hu X, Ma L, Xu Z. STN versus GPi deep brain stimulation for dyskinesia improvement in advanced Parkinson's disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021 Feb;201:106450. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106450. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33421741.
578. Wang JW, Zhang YQ, Zhang XH, Wang YP, Li JP, Li YJ. Cognitive and Psychiatric Effects of STN versus GPi Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2016 Jun 1;11(6):e0156721. doi: 10.1371/journal.pone.0156721. PMID: 27248139; PMCID: PMC4889151.
579. Peng L, Fu J, Ming Y, Zeng S, He H, Chen L. The long-term efficacy of STN vs GPi deep brain stimulation for Parkinson disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(35):e12153. doi: 10.1097/MD.00000000000012153. PMID: 30170458; PMCID: PMC6393030.
580. Parihar R, Alterman R, Papavassiliou E, Tarsy D, Shih LC. Comparison of VIM and STN DBS for Parkinsonian Resting and Postural/Action Tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2015;5:321. Published 2015 Jul 6. doi:10.7916/D81V5D35
581. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(3):289-296. doi:10.1136/jnnp.66.3.289

582. Charles, P. D., Van Blercom, N., Krack, P., Lee, S. L., Xie, J., Besson, G., et al. (2002). Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology* 59, 932–934. doi: 10.1212/wnl.59.6.932
583. Kim HY, Chang WS, Kang DW, Sohn YH, Lee MS, Chang JW. Factors related to outcomes of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *J Korean Neurosurg Soc.* 2013;54(2):118-124. doi:10.3340/jkns.2013.54.2.118
584. Welter, M. L., Houeto, J. L., Tezenas du Montcel, S., Mesnage, V., Bonnet, A. M., Pillon, B., et al. (2002). Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 125, 575–583. doi: 10.1093/brain/awf050
585. Piboolnurak, P., Lang, A. E., Lozano, A. M., Miyasaki, J. M., Saint-Cyr, J. A., Poon, Y.-Y. W., et al. (2007). Levodopa response in long-term bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 22, 990–997. doi: 10.1002/mds.2148
586. Zaidel, A., Bergman, H., Ritov, Y., and Israel, Z. (2010). Levodopa and subthalamic deep brain stimulation responses are not congruent. *Mov. Disord.* 25, 2379–2386. doi: 10.1002/mds.23294
587. Lin Z, Zhang X, Wang L, Zhang Y, Zhou H, Sun Q, Sun B, Huang P, Li D. Revisiting the L-Dopa Response as a Predictor of Motor Outcomes After Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Front Hum Neurosci.* 2021 Feb 4;15:604433. doi: 10.3389/fnhum.2021.604433. PMID: 33613209; PMCID: PMC7889513.
588. Kleiner-Fisman, G.; Herzog, J.; Fisman, D.N.; Tamma, F.; Lyons, K.E.; Pahwa, R.; Lang, A.E.; Deuschl, G. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Mov. Disord.* 2006, 21 (Suppl. S14), S290–S304
589. Defer GL, Widner H, Marié RM, Rémy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999;14:572–584
590. Bronstein, J.M.; Tagliati, M.; Alterman, R.L.; Lozano, A.M.; Volkmann, J.; Stefani, A.; Horak, F.B.; Okun, M.S.; Foote, K.D.; Krack, P.; et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: An expert consensus and review of key issues. *Arch. Neurol.* 2011, 68, 165
591. Artusi CA, Lopiano L, Morgante F. Deep Brain Stimulation Selection Criteria for Parkinson's Disease: Time to Go beyond CAPSIT-PD. *J Clin Med.* 2020 Dec 4;9(12):3931. doi: 10.3390/jcm9123931. PMID: 33291579; PMCID: PMC7761824.
592. Saranza G, Lang AE. Levodopa challenge test: indications, protocol, and guide. *J Neurol.* 2020 Apr 24. doi: 10.1007/s00415-020-09810-7. Epub ahead of print. PMID: 32333167

593. Fabbri M, Coelho M, Guedes LC et al (2017) Response of nonmotor symptoms to levodopa in late-stage Parkinson's disease: results of a levodopa challenge test. *Parkinsonism Relat Disord* 39:37–43

594. Feng T, Li W, Lu L, Wang Y, Shi W, Zhang J, Wang Y, Chan P. Acute stepwise challenge test with levodopa in treated patients with parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Jun;15(5):354-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.08.010. Epub 2008 Nov 14. PMID: 19010079.

595. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD, Hesekamp H, Navarro SM, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe MT, Fink GR, Kupsch A, Gruber D, Schneider GH, Seigneuret E, Kistner A, Chaynes P, Ory-Magne F, Brefel Courbon C, Vesper J, Schnitzler A, Wojtecki L, Houeto JL, Bataille B, Maltête D, Damier P, Raoul S, Sixel-Doering F, Hellwig D, Gharabaghi A, Krüger R, Pinsker MO, Amtage F, Régis JM, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Kloss M, Hartmann A, Oertel WH, Post B, Speelman H, Agid Y, Schade-Brittinger C, Deuschl G; EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013 Feb 14;368(7):610-22. doi: 10.1056/NEJMoa1205158. PMID: 23406026.

596. DeLong MR, Huang KT, Gallis J, Lokhnygina Y, Parente B, Hickey P, Turner DA, Lad SP. Effect of advancing age on outcomes of deep brain stimulation for Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2014 Oct;71(10):1290-5. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1272. PMID: 25155481.

597. Mansouri A, Taslimi S, Badhiwala JH, Witiw CD, Nassiri F, Odekerken VJJ, De Bie RMA, Kalia SK, Hodaie M, Munhoz RP, Fasano A, Lozano AM. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: meta-analysis of results of randomized trials at varying lengths of follow-up. *J Neurosurg*. 2018 Apr;128(4):1199-1213. doi: 10.3171/2016.11.JNS16715. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28665252.

598. Rothlind JC, York MK, Carlson K, Luo P, Marks WJ Jr, Weaver FM, Stern M, Follett K, Reda D; CSP-468 Study Group. Neuropsychological changes following deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: comparisons of treatment at pallidal and subthalamic targets versus best medical therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jun;86(6):622-9. doi: 10.1136/jnnp-2014-308119. Epub 2014 Sep 2. PMID: 25185211.

599. Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, Kubu C, Lozano AM, Lyons KE, Rodriguez-Oroz MC, Tamma F, Tröster AI, Vitek JL, Volkmann J, Voon V. Deep brain stimulation: postoperative issues. *Mov Disord*. 2006 Jun;21 Suppl 14:S219-37. doi: 10.1002/mds.20957. PMID: 16810719.

600. Volkmann J, Moro E, Pahwa R. Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21: S284–9
601. Volkmann J, Herzog J, Kopper F, Deuschl G. Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Mov Disord*. 2002;17 Suppl 3:S181-7. doi: 10.1002/mds.10162. PMID: 11948775.
602. Deaths from Neurodegenerative Diseases in England, 2002 to 2008. National end of life care intelligence network. №1, 2010
603. Gomes B, Calanzani N, Gysels M, Hall S, Higginson I. Heterogeneity and changes in preferences for dying at home: a systematic review. *BMC Palliative Care*. 2013;12(7):1–13. doi: 10.1186/1472-684X-12-7
604. Annette Hand, William K. Gray, Lloyd L. Oates, Megan Woolford, Anna Todd, Elizabeth Bale, Catherine Jones, Brian H. Wood, Richard W. Walker. Medication use in people with late stage Parkinson's disease and parkinsonism living at home and in institutional care in north-east England: A balance of symptoms and side-effects? *Parkinsonism and Related Disorders* 32 (2016) 120-123. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.09.001
605. Kluger BM, Miyasaki J, Katz M, Galifianakis N, Hall K, Pantilat S, Khan R, Friedman C, Cernik W, Goto Y, Long J, Fairclough D, Sillau S, Kutner JS. Comparison of Integrated Outpatient Palliative Care With Standard Care in Patients With Parkinson Disease and Related Disorders: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020 May 1;77(5):551-560. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4992
606. Holford N, Nutt JG. Disease progression, drug action and Parkinson's disease: why time cannot be ignored. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 Feb; 64(2):20716. DOI: 10.1007/s00228-007-0427-9
607. Logemann J.A., Gensler G., Robbins J., et al. A randomized study of three interventions for aspiration of thin liquids in patients with dementia or Parkinson's disease. *J Speech Lang Hear Res*. 2008; 51(1):173-183.
608. Flynn E., Smith C.H., Walsh C.D., et al. Modifying the consistency of food and fluids for swallowing difficulties in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):CD011077.
609. Newman R., Vilardell N., Clavé P., et al. Effect of Bolus Viscosity on the Safety and Efficacy of Swallowing and the Kinematics of the Swallow Response in Patients with Oropharyngeal Dysphagia: White Paper by the European Society for Swallowing Disorders (ESSD). *Dysphagia*. 2016;31(2):232-249.



610. El Sharkawi A., Ramig L., Logemann J.A., et al. Swallowing and voice effects of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT): a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(1):31-36.
611. Miles A., Jardine M., Johnston F., et al. Effect of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT LOUD®) on swallowing and cough in Parkinson's disease: A pilot study. *J Neurol Sci*. 2017; 383:180-187.
612. Pitts D., Bolser J., Rosenbek M. et al. Impact of expiratory muscle strength training on voluntary cough and swallow function in Parkinson disease. *Chest*. 2009; 135: 1301-1308.
613. van Hooren M.R., Baijens L.W., Voskuilen S., et al. Treatment effects for dysphagia in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism & related disorders*. 2014; 20(8):800–807.
614. Warnecke I., Suttrup J.B., Schroder N., et al. DZiEWAS Levodopa responsiveness of dysphagia in advanced Parkinson's disease and reliability testing of the FEES-Levodopa-test *Parkinsonism Relat. Disord*. 2016; 28: 100-106
615. Lim A., Leow L., Huckabee M.L., et al. A pilot study of respiration and swallowing integration in Parkinson's disease: “on” and “off” levodopa. *Dysphagia*. 2008; 23:76– 81.
616. Hunter P.C., Cramer J., Austin S., et al. Response of parkinsonian swallowing dysfunction to dopaminergic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 63: 579–583.
617. Hirano M., Isono C., Sakamoto H., et al. Rotigotine transdermal patch improves swallowing in dysphagic patients with Parkinson's disease. *Dysphagia*. 2015; 30: 452-456.
618. Yu H., Takahashi K., Bloom L., et al. Effect of Deep Brain Stimulation on Swallowing Function: A Systematic Review. *Front Neurol*. 2020; 11:547.
619. Kluger BM, Fox S, Timmons S, Katz M, Galifianakis NB, Subramanian I, Carter JH, Johnson MJ, Richfield EW, Bekelman D, Kutner JS, Miyasaki J. Palliative care and Parkinson's disease: Meeting summary and recommendations for clinical research. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 Apr;37:19-26. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.01.008. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28108265.
620. Oliver D, Borasio GD, Caraceni A, de Visser M, Grisold W, Lorenzl S, Veronese S, Voltz R.A. Consensus review on the development of palliative care for patients with chronic and progressive neurological disease *Eur J Neurol*. 2016 Jan;23(1):30-8 doi: 10.1111/ene.12889. Epub 2015 Oct 1
621. The GSF Proactive Identification Guidance (PIG) 2016 vs6 © The Gold Standards Framework Centre in End of Life Care. Accessed 1 December 2017.

622. Lugassy M. A palliative care approach to Parkinson's and other neurodegenerative diseases. National Hospice and Palliative Care Organization Palliative Care Resource Series. Copyright © 2016 National Hospice and Palliative Care Organization
623. Lau F, Downing M, Lesperance M, et al. Using the Palliative Performance Scale to provide meaningful survival estimates. *J Pain Symptom Manage* 2009;38:134-44
624. Richfield EW, Jones EJ, Alty JE Palliative care for Parkinson's disease: a summary of the evidence and future directions. *Palliat Med.* 2013 Oct; 27(9):805-10. doi: 10.1177/0269216313495287
625. Anneser J., Arenz V., and G. Domenico Borasio. Neurological Symptoms in Palliative Care Patients. *Front Neurol.* 2018; 9: 275. doi: 10.3389/fneur.2018.00275
626. Colin W Campbell, Edward JS Jones, Jane Merrills, Hull Royal. Palliative and end-of-life care in advanced Parkinson's disease and multiple sclerosis. *Clinical Medicine* 2010, Vol 10, No 3: 290–2. DOI: 10.7861/clinmedicine.10-3-290
627. Isabel Boersma, Janis Miyasaki, Jean Kutner, Benzi Kluger. Palliative care and neurology Time for a paradigm shift. *Neurology.* 2014 Aug 5;83(6):561-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000000674
628. Bloem BR, Darweesh SKL, Meinders MJ. Palliative Programs for Persons With Parkinsonism-The Next Frontier. *JAMA Neurol.* 2020 May 1;77(5):548-550. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4697. PMID: 32040140
629. Kliez M, Tulke A, Müschen LH, Paracka L, Schrader C, Dressler DW, Wegner F. Impaired Quality of Life and Need for Palliative Care in a German Cohort of Advanced Parkinson's Disease Patients. *Front Neurol.* 2018 Mar 6;9:120. doi: 10.3389/fneur.2018.00120. PMID: 29559949; PMCID: PMC5845640.
630. Kluger BM, Shattuck J, Berk J, Sebring K, Jones W, Brunetti F, Fairmont I, Bowles DW, Sillau S, Bekelman DB. Defining Palliative Care Needs in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2018 Nov 16;6(2):125-131. doi: 10.1002/mdc3.12702. PMID: 30838311; PMCID: PMC6384178.
631. Tarolli CG, Holloway RG. Palliative care and Parkinson's disease: outpatient needs and models of care over the disease trajectory. *Ann Palliat Med.* 2020 Feb;9(Suppl 1):S44-S51. doi: 10.21037/apm.2019.11.11. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31865745.
632. Kwok JYY, Huang TW, Tretriluxana J, Auyeung M, Chau PH, Lin CC, Chan HYL. Symptom Burden and Unmet Support Needs of Patients With Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study in Asia-Pacific regions. *J Am Med Dir Assoc.* 2020 Oct 22:S1525-8610(20)30795-7. doi: 10.1016/j.jamda.2020.09.012. Epub ahead of print. PMID: 33268298.

633. Приказ Минздрава России N 345н, Минтруда России N 372н от 31.05.2019 "Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья" Зарегистрировано в Минюсте России 26 июня 2019 г. N 55053

634. Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях нервной системы (утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 926н)

635. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 931н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "нейрохирургия"

636. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 28.08.2017 № 605 «Об организации оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению

637. Allen NE, Canning CG, Sherrington C, Lord SR, Latt MD, Close JC et al. The effects of an exercise program on fall risk factors in people with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord* 2010; 25(9):1217-1225.

638. Ashburn A, Fazakarley L, Ballinger C, Pickering R, McLellan LD, Fitton C. A randomised controlled trial of a home-based exercise programme to reduce the risk of falling among people with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(7):678-684.

639. Bridgewater KJ, Sharpe M. Trunk muscle training and early parkinson's disease. *Physiother Th Pract* 1997; 13(2):139-153.

640. Caglar AT, Gurses HN, Mutluay FK, Kiziltan G. Effects of home exercises on motor performance in patients with Parkinson's disease. *Clin Rehabil* 2005; 19(8):870-877.

641. Chandler C, Plant R. A targeted physiotherapy service for people with Parkinson's disease from diagnosis to end stage: a pilot study. In: Percival R, Hobson P, editors. *Parkinson's disease: Studies in psychological and social care*. Leicester: BPS Books; 1999. 256-269.

642. Comella CL, Stebbins GT, Brown-Toms N, Goetz CG. Physical therapy and Parkinson's disease: a controlled clinical trial. *Neurology* 1994; 44(3 Pt 1):376-378.

643. Cruise KE, Bucks RS, Loftus AM, Newton RU, Pegoraro R, Thomas MG. Exercise and Parkinson's: benefits for cognition and quality of life. *Acta Neurol Scand* 2011; 123(1):13-19.

644. Dibble LE, Hale TF, Marcus RL, Droge J, Gerber JP, LaStayo PC. High-intensity resistance training amplifies muscle hypertrophy and functional gains in persons with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21(9):1444-1452.

645. Dibble LE, Hale TF, Marcus RL, Gerber JP, LaStayo PC. High intensity eccentric resistance training decreases bradykinesia and improves Quality Of Life in persons with Parkinson's disease: a preliminary study. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15(10):752-757.
646. Ebersbach G, Ebersbach A, Edler D, Kaufhold O, Kusch M, Kupsch A et al. Comparing exercise in Parkinson's disease--the Berlin LSVT(R)BIG study. *Mov Disord* 2010; 25(12):1902-1908.
647. Ellis T, de Goede CJ, Feldman RG, Wolters EC, Kwakkel G, Wagenaar RC. Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86(4):626-632.
648. Fisher BE, Wu AD, Salem GJ, Song J, Lin CH, Yip J et al. The effect of exercise training in improving motor performance and corticomotor excitability in people with early Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89(7):1221-1229.
649. Goodwin VA, Richards SH, Henley W, Ewings P, Taylor AH, Campbell JL. An exercise intervention to prevent falls in people with Parkinson's disease: a pragmatic randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82(11):1232-1238.
650. Hass CJ, Buckley TA, Pitsikoulis C, Barthelemy EJ. Progressive resistance training improves gait initiation in individuals with Parkinson's disease. *Gait Posture* 2012; 35(4):669-673.
651. Hirsch MA, Toole T, Maitland CG, Rider RA. The effects of balance training and high-intensity resistance training on persons with idiopathic Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84(8):1109-1117.
652. Klassen L, Dal Bello-Haas V, Sheppard M, Metcalfe A. Evaluating the benefits of group exercise and group exercise and education programs for individuals with Parkinson's disease. *Physiotherapy* 2007; 93 (Suppl. 1):S91.
653. Meek C, Sackley CM, Clarke C.E., Soundy AA, Winward C, Esser P et al. Long-term individual fitness enablement (LIFE) for Parkinson's disease:a feasibility study. *Mov Disord* 2010; 25 (Suppl 3):S713.
654. Reuter I, Mehnert S, Leone P, Kaps M, Oechsner M, Engelhardt M. Effects of a flexibility and relaxation programme, walking, and nordic walking on Parkinson's disease. *J Aging Res* 2011; 2011:232473.
655. Sage MD, Almeida QJ. Symptom and gait changes after sensory attention focused exercise vs aerobic training in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009.
656. Schenkman M, Cutson TM, Kuchibhatla M, Chandler J, Pieper CF, Ray L et al. Exercise to improve spinal flexibility and function for people with Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46(10):1207-1216.

657. Schenkman M, Hall DA, Baron AE, Schwartz RS, Mettler P, Kohrt WM. Exercise for people in early- or mid-stage Parkinson disease: a 16-month randomized controlled trial. *Phys Ther* 2012; 92(11):1395-1410.
658. Schilling BK, Pfeiffer RF, LeDoux MS, Karlage RE, Bloomer RJ, Falvo MJ. Effects of moderate-volume, high-load lower-body resistance training on strength and function in persons with Parkinson's disease: a pilot study. *Parkinsons Dis* 2010; 2010:824734.
659. Stozek J, Rudzinska M, Longawa K, Szczudlik A. [The effect of the complex rehabilitation on posture and gait in Parkinson disease]. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 37 Suppl 5:67-81.
660. Toole T, Hirsch MA, Forkink A, Lehman DA, Maitland CG. The effects of a balance and strength training program on equilibrium in Parkinsonism: A preliminary study. *Neurorehabilitation* 2000; 14(3):165-174.
661. Winward C, Sackley C, Meek C, Izadi H, Barker K, Wade D et al. Weekly exercise does not improve fatigue levels in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27(1):143-146.
662. Yousefi B, Tadibi V, Khoei AF, Montazeri A. Exercise therapy, quality of life, and activities of daily living in patients with Parkinson disease: a small scale quasi-randomised trial. *Trials* 2009; 10:67.
663. Cakit BD, Saracoglu M, Genc H, Erdem HR, Inan L. The effects of incremental speed-dependent treadmill training on postural instability and fear of falling in Parkinson's disease. *Clin Rehabil* 2007; 21(8):698-705.
664. Canning CG, Allen NE, Dean CM, Goh L, Fung VS. Home-based treadmill training for individuals with Parkinson's disease: a randomized controlled pilot trial. *Clin Rehabil* 2012; 26(9):817-826.
665. Frazzitta G, Maestri R, Uccellini D, Bertotti G, Abelli P. Rehabilitation treatment of gait in patients with Parkinson's disease with freezing: A comparison between two physical therapy protocols using visual and auditory cues with or without treadmill training. *Mov Disord* 2009.
666. Kurtais Y, Kutlay S, Tur BS, Gok H, Akbostanci C. Does treadmill training improve lower-extremity tasks in Parkinson disease? A randomized controlled trial. *Clin J Sport Med* 2008; 18(3):289-291.
667. Miyai I, Fujimoto Y, Ueda Y, Yamamoto H, Nozaki S, Saito T et al. Treadmill training with body weight support: its effect on Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81(7):849-852.

668. Miyai I, Fujimoto Y, Yamamoto H, Ueda Y, Saito T, Nozaki S et al. Long-term effect of body weight-supported treadmill training in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83(10):1370-1373.
669. Pohl M, Rockstroh G, Ruckriem S, Mrass G, Mehrholz J. Immediate effects of speed-dependent treadmill training on gait parameters in early Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84(12):1760-1766.
670. Protas EJ, Mitchell K, Williams A, Qureshy H, Caroline K, Lai EC. Gait and step training to reduce falls in Parkinson's disease. *Neurorehabilitation* 2005; 20(3):183-190.
671. Yang YR, Lee YY, Cheng SJ, Wang RY. Downhill walking training in individuals with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89(9):706-714.
672. Morris ME. Movement disorders in people with Parkinson disease: a model for physical therapy. *Phys Ther* 2000; 80(6):578-597.
673. Behrman AL, Cauraugh JH, Light KE. Practice as an intervention to improve speeded motor performance and motor learning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2000; 174(2):127-136.
674. Farley BG, Koshland GF. Training BIG to move faster: the application of the speed-amplitude relation as a rehabilitation strategy for people with Parkinson's disease. *Experimental Brain Research* 2005; 167(3):462-467.
675. Jobges M, Heuschkel G, Pretzel C, Illhardt C, Renner C, Hummelsheim H. Repetitive training of compensatory steps: a therapeutic approach for postural instability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(12):1682-1687.
676. Lewis GN, Byblow WD, Walt SE. Stride length regulation in Parkinson's disease: the use of extrinsic, visual cues. *Brain* 2000; 123 (Pt 10):2077-2090.
677. Nieuwboer A, Rochester L, Muncks L, Swinnen SP. Motor learning in Parkinson's disease: limitations and potential for rehabilitation. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15 Suppl 3:S53-S58.
678. Platz T, Brown RG, Marsden CD. Training improves the speed of aimed movements in Parkinson's disease. *Brain* 1998; 121 ( Pt 3):505- 514.
679. Earhart GM, Williams AJ. Treadmill training for individuals with Parkinson disease. *Phys Ther* 2012; 92(7):893-897.
680. Mehrholz J, Friis R, Kugler J, Twork S, Storch A, Pohl M. Treadmill training for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007830.

681. Duncan RP, Earhart GM. Randomized controlled trial of community-based dancing to modify disease progression in Parkinson disease. *Neurorehabil Neural Repair* 2012; 26(2):132-143.
682. Hackney ME, Kantorovich S, Levin R, Earhart GM. Effects of tango on functional mobility in Parkinson's disease: a preliminary study. *J Neurol Phys Ther* 2007; 31(4):173-179.
683. Hackney ME, Earhart GM. Effects of dance on movement control in Parkinson's disease: a comparison of Argentine tango and American ballroom. *J Rehabil Med* 2009; 41(6):475-481.
684. Hackney ME, Earhart GM. Effects of dance on gait and balance in Parkinson's disease: a comparison of partnered and nonpartnered dance movement. *Neurorehabil Neural Repair* 2010; 24(4):384-392.
685. Mohr B, Muller V, Mattes R, Rosin R, Federmann B, Strehl U et al. Behavioral treatment of Parkinson's disease leads to improvement of motor skills and tremor reduction. *Behav Ther* 1996; 27:235-255.
686. Tomlinson CL, Patel S, Meek C, Herd CP, Clarke CE, Stowe R et al. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9:CD002817.
687. Volpe D, Signorini M, Marchetto A, Lynch T, Morris ME. A comparison of Irish set dancing and exercises for people with Parkinson's disease: a phase II feasibility study. *BMC Geriatr* 2013; 13:54.
688. Frazzitta G, Maestri R, Uccellini D, Bertotti G, Abelli P. Rehabilitation treatment of gait in patients with Parkinson's disease with freezing: A comparison between two physical therapy protocols using visual and auditory cues with or without treadmill training. *Mov Disord* 2009.
689. Hackney ME, Earhart GM. Tai Chi improves balance and mobility in people with Parkinson disease. *Gait Posture* 2008; 28(3):456-460.
690. Kurtais Y, Kutlay S, Tur BS, Gok H, Akbostanci C. Does treadmill training improve lower-extremity tasks in Parkinson disease? A randomized controlled trial. *Clin J Sport Med* 2008; 18(3):289-291.
691. Li F, Harmer P, Fitzgerald K, Eckstrom E, Stock R, Galver J et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2012; 366(6):511-519.
692. Miyai I, Fujimoto Y, Ueda Y, Yamamoto H, Nozaki S, Saito T et al. Treadmill training with body weight support: its effect on Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81(7):849-852.

693. Miyai I, Fujimoto Y, Yamamoto H, Ueda Y, Saito T, Nozaki S et al. Long-term effect of body weight-supported treadmill training in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83(10):1370-1373.
694. Pohl M, Rockstroh G, Ruckriem S, Mrass G, Mehrholz J. Immediate effects of speed-dependent treadmill training on gait parameters in early Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84(12):1760-1766.
695. Reuter I, Mehnert S, Leone P, Kaps M, Oechsner M, Engelhardt M. Effects of a flexibility and relaxation programme, walking, and nordic walking on Parkinson's disease. *J Aging Res* 2011; 2011:232473.
696. Shankar A, De Bruin N, Bonfield S, Derwent L, Eliasziw M, Hu B et al. Benefit of music therapy in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord* 2008; 23((Suppl 1)):68.
697. Yang YR, Lee YY, Cheng SJ, Wang RY. Downhill walking training in individuals with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89(9):706-714.
698. Morris ME. Movement disorders in people with Parkinson disease: a model for physical therapy. *Phys Ther* 2000; 80(6):578-597.
699. Behrman AL, Cauraugh JH, Light KE. Practice as an intervention to improve speeded motor performance and motor learning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2000; 174(2):127-136.
700. Farley BG, Koshland GF. Training BIG to move faster: the application of the speed-amplitude relation as a rehabilitation strategy for people with Parkinson's disease. *Experimental Brain Research* 2005; 167(3):462-467.
701. Jobges M, Heuschkel G, Pretzel C, Illhardt C, Renner C, Hummelsheim H. Repetitive training of compensatory steps: a therapeutic approach for postural instability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(12):1682-1687.
702. Lewis GN, Byblow WD, Walt SE. Stride length regulation in Parkinson's disease: the use of extrinsic, visual cues. *Brain* 2000; 123 ( Pt 10):2077-2090.
703. Platz T, Brown RG, Marsden CD. Training improves the speed of aimed movements in Parkinson's disease. *Brain* 1998; 121 ( Pt 3):505- 514.
704. Van der Eijk M, Faber MJ, Al SS, Munneke M, Bloem BR. Moving towards patient-centered healthcare for patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17(5):360-364.



705. Kamsma YPT, Brouwer WH, Lakke JPWF. Training of compensatory strategies for impaired gross motor skills in patients with Parkinson's disease. *Physiother Th Pract* 1995; 11:209-229.
706. Keus SH, Bloem BR, van Hilten JJ, Ashburn A, Munneke M. Effectiveness of physiotherapy in Parkinson's disease: the feasibility of a randomised controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13(2):115-121.
707. Mohr B, Muller V, Mattes R, Rosin R, Federmann B, Strehl U et al. Behavioral treatment of Parkinson's disease leads to improvement of motor skills and tremor reduction. *Behav Ther* 1996; 27:235-255.
708. Morris ME, Ianssek R, Kirkwood B. A randomized controlled trial of movement strategies compared with exercise for people with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24(1):64-71.
709. Nieuwboer A, De Weerd W, Dom R, Truyen M, Janssens L, Kamsma Y. The effect of a home physiotherapy program for persons with Parkinson's disease. *J Rehabil Med* 2001; 33(6):266-272.
710. Stozek J, Rudzinska M, Longawa K, Szczudlik A. [The effect of the complex rehabilitation on posture and gait in Parkinson disease]. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 37 Suppl 5:67-81.
711. Morris ME. Movement disorders in people with Parkinson disease: a model for physical therapy. *Phys Ther* 2000; 80(6):578-597.
712. Reuter I, Mehnert S, Sammer G, Oechsner M, Engelhardt M. Efficacy of a multimodal cognitive rehabilitation including psychomotor and endurance training in Parkinson's disease. *J Aging Res* 2012; 2012:235765.
713. van Eijkeren, F. Nordic Walking Improves Mobility in Parkinson's Disease / F. van Eijkeren, R. Reijmers, M. Kleinveld [et al.]// *Mov Disord.* – 2008. – Vol. 23, № 15. – P. 2239–2243.
714. Atterbury, E. Balance training in individuals with Parkinson's disease: therapist-supervised vs. home-based exercise programme/ E. Atterbury, E. K. Welman// *Gait Posture.* – 2017. – Vol.55. - P.138-144.
715. Rochester, L. Targeting dopasensitive and dopa-resistant gait dysfunction in Parkinson's disease: selective responses to internal and external cues/ L. Rochester, K. Baker, A. Nieuwboer, A. D. Burn// *Mov Disord.* - 2011. - Vol.26. - P.430–435.
716. Hausdorff, J.M. Gait dynamics, fractals and falls: finding meaning in the stride-to-stride fluctuations of human walking/ J.M. Hausdorff // *Hum Mov Sci.* -2007. - Vol.26. - P.555–589.

717. Frazzitta, G. Rehabilitation treatment of gait in patients with Parkinson's disease with freezing: a comparison between two physical therapy protocols using visual and auditory cues with or without treadmill training/ G. Frazzitta, R. Maestri, D. Uccellini [et al.] // *Mov Disord.* - 2009. - Vol.24. - P.1139–1143.

718. Donovan, S. Laserlight cues for gait freezing in Parkinson's disease: an open-label study/S. Donovan, C. Lim, N. Diaz [et al.] // *Parkinsonism Relat Disord.* -2011. - Vol.17. - P. 240–245.

719. Reuter, I. Effects of a flexibility and relaxation programme, walking, and nordic walking on Parkinson's disease/I. Reuter, S. Mehnert, P. Leone [et al.] // *J Aging Res.* -2011. - P. 1-18.

720. Kalf, H., de Swart, B., et al. Guidelines for Speech-Language Therapy in Parkinson's Disease Nijmegen (The Netherlands); Miami (U.S.A.): ParkinsonNet (The Netherlands); National Parkinson Foundation (U.S.A.), (2011), 1-137.

721. Deuschl, G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, Kubu C , M. Lozano, E. Lyons ,Maria C. Rodriguez-Oroz ,Filippo Tamma ,Alexander I. Tröster ,Jerrold L. Vitek , Jens Volkmann J, Voon V. Deep brain stimulation: Postoperative issues//*Mov Disord.* 2006 Jun;21 Suppl 14:S219-37.

722. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 №926н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях нервной системы» (зарегистрирован в Минюсте России 23.01.2013 №26692)

733. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 сентября 2020 г. N 1029н «Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения»  
<http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202010270044>.

734. Trosch RM et al. Clozapine use in Parkinson's disease: a retrospective analysis of a large multicentered clinical experience//*Movement disorders.*-1998.-Т.13.-№3.-С.377-382.

735. Катунина, Е.А. Применение препарата допа и ее производные в лечении болезни Паркинсона/Е.А. Катунина, Г.Н. Авакян, Ю.Н. Бездольный//*Эффективная фармакотерапия.*-2010.-№17.-С.12-19.

736. Cutsforth JK, Low PA Neurogenic Orthostatic Hypotension in Parkinson Disease: A Primer *Neurol Ther.* 2019 Dec; 8(2): 307–324 doi: 10.1007/s40120-019-00152-9

737. ThorpyMJ. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Clin Cornerstone.* 2004;6 Suppl 1A:S7-15. doi: 10.1016/s1098-3597(04)90013-0. PMID:15259535.

738. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Утомляемость при болезни Паркинсона. *Неврологический Журнал.* 2017;5:244-251.

739. Razmy A., Lang A.E., Shapiro C.M. Predictors of impaired daytime sleep and wakefulness in patients with parkinsons disease treated with ergot vs nonergot dopamine agonists. Arch. Neurol.2004; 61: 97–102.

740. Metzger WS, Paige SR, Newton JE. Inefficacy of propranolol in attenuation of drug-induced parkinsonian tremor. Mov Disord. 1993;8(1):43-6. doi: 10.1002/mds.870080108. PMID: 8093548.

741. Levin OS, Chimagomedova ASH, Skripkina NA, Lyashenko EA, Babkina OV. Nonmotor Symptoms in Vascular and Other Secondary Parkinsonism. International review of neurobiology. 2017;134:1303-1334.

742. Карабань И.Н. Сосудистый паркинсонизм: возможность и/или объективная реальность // Междунар. неврол. журн.; МНЖ. 2016. №3 (81). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sosudistyuy-parkinsonizm-vozmozhnost-i-ili-obektivnaya-realnost> (дата обращения: 02.10.2021).

743. Юдина, В.В. Диагностика и лечение сосудистого паркинсонизма / В. В. Юдина, О. Н. Воскресенская, Г. К. Юдина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6. – № 1. С. 120-123.

744. Coon E.A., Ahlskog J.E. My Treatment Approach to Multiple System Atrophy //Mayo Clinic Proceedings. – Elsevier, 2021. – Т. 96. – №. 3. С. 708-719.

745. Coon E.A., Ahlskog J.E. My Treatment Approach to Multiple System Atrophy //Mayo Clinic Proceedings. – Elsevier, 2021. – Т. 96. – №. 3. С. 708-719

746. Rondot P., Ziegler M. Activity and acceptability of piribedil in Parkinson's disease: a multicentre study //Journal of neurology. – 1992. – Т. 239. – №. 1. С. S28-S34.

747. Pena E. et al. Antidepressants in Parkinson's disease. Recommendations by the movement disorder study group of the Neurological Association of Madrid //Neurología (English Edition). – 2018. – Т. 33. – №. 6. С. 395-402.

748. Larsen J. P., Tandberg E. Sleep disorders in patients with Parkinson's disease //CNS drugs. – 2001. – Т. 15. – №. 4. С. 267-275.

749. Juncos J. L. et al. Quetiapine improves psychotic symptoms and cognition in Parkinson's disease //Movement Disorders. – 2004. – Т. 19. – №. 1. С. 29-35.

750. Mamikonyan E. et al. Rivastigmine for mild cognitive impairment in Parkinson disease: a placebo-controlled study //Movement Disorders. – 2015. – Т. 30. – №. 7. С. 912-918.

751. Nashatizadeh M.M, Lyons K.E., Pahwa R. A review of ropinirole prolonged release in Parkinson's disease//Clin Interv Aging. 2009; 4: 179–186.

752. Crosby N.J., Deane K.H., Clarke C.E. Beta-blocker therapy for tremor in Parkinson's disease//Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD003361.

753. Jost W.H. Use of Botulinum Neurotoxin in Parkinson's Disease: A Critical Appraisal// *Toxins* (Basel). 2021 Feb; 13(2): 87.

754. Batla A. et al. Treatment options for urogenital dysfunction in Parkinson's disease // *Current treatment options in neurology*. – 2016. – Т. 18. – №. 10. С. 1-13.

755. Ondo W. G. et al. Memantine for non-motor features of Parkinson's disease: a double-blind placebo controlled exploratory pilot trial // *Parkinsonism & related disorders*. – 2011. – Т. 17. – №. 3. С. 156-159.

756. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease // *New England Journal of Medicine*. – 1999. – Т. 340. – №. 10. С. 757-763.

757. Merims D. et al. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis // *Clinical neuropharmacology*. – 2006. – Т. 29. – №. 6. С. 331-337.

758. Shvarts P. G. et al. Experience with application of trospium chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity // *Urologiia* (Moscow, Russia: 1999). – 2009. – №. 5. С. 24-29.

759. Moro A. et al. Delusional misidentification syndrome and other unusual delusions in advanced Parkinson's disease // *Parkinsonism & related disorders*. – 2013. – Т. 19. – №. 8. С. 751-754.

760. Goldman J. G. Treatment of Dementia in Parkinson's Disease // *Therapy of Movement Disorders*. – Humana, Cham, 2019. С. 99-102.

761. Aiken C. B. et al. Pramipexole in psychiatry: a systematic review of the literature // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2007. – Т. 68. – №. 8. С. 1230-1236.

## **Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

1. **Алферова В.В.** - д.м.н., главный научный сотрудник кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член президиума Всероссийского общества неврологов

2. **Амосова Н.А.** – д.м.н., врач-невролог, главный врач ФГБУ «Клиническая больница» УДП РФ, член Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений

3. **Богданов Р.Р.** - д.м.н., профессор кафедры неврологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», член Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений
4. **Бриль Е.В.** – к.м.н., доцент кафедры неврологии ГБОУ ДПО РМАНПО, член Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений
5. **Васенина Е.Е.** - к.м.н., доцент кафедры неврологии ГБОУ ДПО РМАНПО
6. **Гехт А.Б.** - д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, директор ГБУЗ НПЦ им. Соловьева ДЗМ, член президиума Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений
7. **Гамалея А.А.** - врач-невролог научно-консультативного отделения ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва
8. **Гусев Е.И.** - д.м.н., академик РАН, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Всероссийского общества неврологов
9. **Емелин А.Ю.** - д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова
10. **Залялова З.А.** – д.м.н., профессор кафедры неврологии и реабилитации ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, руководитель республиканского клинико-диагностического Центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии и консультативно-диагностического Центра экстрапирамидной патологии г. Казани, член президиума Национального общества по лечению болезни Паркинсона и расстройств движения, член президиума МООСБТ
11. **Иллариошкин С.Н.** – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора по научной работе НЦ Неврологии, руководитель отдела исследований мозга, президент Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.
12. **Иванова Г.Е.** – д.м.н., профессор кафедры реабилитации и спортивной медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель президиума общероссийской организации содействия развитию медицинской реабилитологии «Союз реабилитологов России», Главный специалист по

медицинской реабилитации Минздрава России, заведующая отделом медико-социальной реабилитации инсульта НИИ ЦВПиИ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

13. **Катунина Е.А.** - д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений

14. **Левин О.С.** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии ГБОУ ДПО РМАНПО, член Правления Всероссийского общества неврологов, вице-президент Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений

15. **Литвиненко И.В.** - д.м.н., профессор, начальник кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова, вице-президент Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений

16. **Мартынов М.Ю.** - д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, главный внештатный специалист по неврологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, первый заместитель генерального директора ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, учёный секретарь Всероссийского общества неврологов

17. **Нодель М.Р.** - д.м.н, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, член Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений

18. **Попов Г.Р.** - старший научный сотрудник кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и врач–невролог НПЦ им. Соловьева ДЗМ

19. **Павлов Н.А.** - к.м.н., ведущий научный сотрудник кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член президиума Всероссийского общества неврологов им. Н.И. Пирогова Минздрава России

20. **Рачин А.П.** – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, зав. отделом нейрореабилитации и клинической психологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

21. **Скрипкина Н.А.** - к.м.н., доцент кафедры неврологии ГБОУ ДПО РМАНПО

22. **Смоленцева И.Г.** – д.м.н., профессор кафедры неврологии ГБОУ ДПО РМАНПО, начальник лечебно-реабилитационного Центра ФГБУ «Клиническая больница» УДП РФ, член президиума Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений

23. **Томский А.А.** – к.м.н., старший научный сотрудник, руководитель группы функциональной нейрохирургии «НМИЦ нейрохирургии им Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

24. **Усачев Д.Ю.** - д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, директор ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент ассоциации нейрохирургов России

25. **Федорова Н.В.** - д.м.н., профессор кафедры неврологии ГБОУ ДПО РМАНПО

26. **Фесюн А.Д.** – д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

27. **Яхно Н.Н.** - д.м.н., профессор, академик РАН, Научно-образовательный клинический центр неврологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-невролог медицинских организаций, оказывающий помощь в амбулаторных и стационарных условиях.
2. Врач-гериатр медицинских организаций, оказывающий помощь в амбулаторных и стационарных условиях.
3. Врач-психиатр медицинских организаций, оказывающий помощь в амбулаторных и стационарных условиях.

**Таблица П1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

| УДД | Расшифровка  |
|-----|--|
| 1   | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа   |
| 2   | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа |
| 3   | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования            |
| 4   | Несравнительные исследования, описание клинического случая   |
| 5   | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов   |



**Таблица П2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| <b>УДД</b> | <b>Расшифровка</b>  |
|------------|---|
| 1          | Систематический обзор РКИ с применением метаанализа   |
| 2          | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа |
| 3          | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования                                     |
| 4          | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»      |
| 5          | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов       |

**Таблица П3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| <b>УУР</b> | <b>Расшифровка</b>   |
|------------|--|
| А          | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)                |
| В          | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |
| С          | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются)   |

### **Порядок обновления клинических рекомендаций**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

### **Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

#### **Критерии диагноза сосудистый паркинсонизм**

##### **А. Критерии диагностики синдрома паркинсонизма:**

Диагностика синдрома паркинсонизма возможна при наличии не менее двух симптомов из числа четырех основных: гипокинезии, ригидности, тремора покоя, постуральной неустойчивости. При этом гипокинезию (как ведущее проявление паркинсонизма, обычно определяющее тяжесть состояния больного) нередко выделяют в качестве *облигатного* симптома.

##### **В. Критерии диагностики цереброваскулярного заболевания:**

Наличие цереброваскулярного заболевания подтверждается выявлением сосудистых факторов риска (в частности артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии, курения и т.д.), признаков сердечно-сосудистых заболеваний (например, ишемической болезни сердца, заболеваний сердца с высоким риском кардиогенной эмболии, облитерирующего поражения сосудов нижних конечностей, и т.д.), стенозирующего поражения прецеребральных или церебральных артерий (сосудистый шум над сонными артериями при аускультации, данные ультразвуковых методов исследования, ангиографии или МР-ангиографии), наличие в анамнезе эпизодов ОНМК. Однако *решающее* значение имеют данные КТ и МРТ, позволяющие подтвердить факт сосудистого повреждения мозга, уточнить его локализацию и распространенность.

##### **С. Выявление причинно-следственной связи между паркинсонизмом и цереброваскулярным заболеванием, доказываемой**

###### **1) особенностями течения паркинсонизма**

- острое или подострое начало, флуктуирующее течение с периодами длительной стабилизации и регресса, начало в первые шесть месяцев после инсульта

2) соответствием между клиническими и нейровизуализационными данными: выявление при КТ и МРТ изменений в «стратегических» для паркинсонизма зонах [двусторонние ишемические и/или геморрагические очаги в скорлупе и бледном шаре, двустороннего сливающегося субкортикального лейкоареоза, ишемического или геморрагического очагов в лобных долях (обычно с двух сторон), таламусе и среднем мозге (с одной или двух сторон)]

**D. Отсутствие** анамнестических, клинических, нейровизуализационных признаков, указывающих на иную этиологию паркинсонизма, таких как:

- Отсутствие изменений сосудистого генеза при МРТ,
- Несоответствие характера и степени клинических проявлений локализации и распространенности сосудистого повреждения мозга (по данным МРТ): отсутствие поражения «стратегических зон»,
- Стойкая высокая эффективность препарата допа и ее производные на протяжении нескольких лет,
- Развитие паралича взора вниз в отсутствие паралича взора вверх,
- Признаки прогрессирующей вегетативной недостаточности,
- Раннее развитие зрительных галлюцинаций,
- Наличие атрофии среднего мозга и скорлупы и других признаков ПНП и МСА (по данным МРТ).

#### Критерии диагностики MDS-PSP: центральные клинические признаки

| Признаки                    | Степень соответствия диагнозу ПНП   |   |   |
|-----------------------------|---|---|---|
|                             | Умеренная (III)   | Средняя (II)  | Высокая (I)   |
| Глазодвигательные нарушения | Г3: частые макроквадрантно-волновые подергивания или апраксия открывания глаз               | Г2: замедление вертикальных саккад  | Г1: надъядерный паралич вертикального взора               |
| Постуральная неустойчивость | П3: проба Тевенара более 2 шагов назад  | П2: тенденция к падению в пробе Тевенара  | П1: повторные неспровоцированные падения                  |
| Акинезия                    | А3: паркинсонизм (с тремором +/- асимметрия +/- реакция на препараты допа и ее производных) | А2: резистентный к леводопе, преимущественно аксиальный акинетико-ригидный паркинсонизм | А1: прогрессирующие застывания при ходьбе в первые 3 года |
| Когнитивные нарушения       | К3: кортикобазальный  | К2: лобный когнитивный/поведенческий  | К1: Нарушение речи (аППА или                              |

|  |         |            |                                |
|--|---------|------------|--------------------------------|
|  | синдром | ий синдром | прогрессирующая апраксия речи) |
|--|---------|------------|--------------------------------|

АППА - аграмматический вариант первичной прогрессирующей афазии

### Клинические подтипы ПНП согласно критериям MDS-PSP

| Диагноз    | Вероятный                 | Возможный          | Предположительный   |
|------------|---------------------------|--------------------|---|
| ПНП-СР     | (Г1 или Г2) + (П1 или П2) | Г2+П3              | Г3+ (П2 или П3)   |
| ПНП-П      | (Г1 или Г2) + (А2 или А3) |                    | (А2 или А3) + (Г3, П1, П2, К1, К2, ДП1*, ДП2*, ДП3* или ДП4*) |
| ПНП-ПЗХ    | (Г1 или Г2)+ А1           | А1                 |   |
| ПНП-ЛВД    | (Г1 или Г2) + К2          |                    | К2 + (Г3 или П3)  |
| ПНП-ГД     |                           | Г1                 | Г2 или Г3   |
| ПНП-ППА/АР |                           | (Г1 или Г2) + К1** | К1  |
| ПНП-КБС    |                           | (Г1 или Г2) + К3** | К3  |
| ПНП-ПН     |                           |                    | П1 или П2   |

ПНП-СР - синдром Ричардсона, ПНП-П - паркинсоническая форма, ПНП-ПЗХ - прогрессирующие застывания при ходьбе, ПНП-ЛВД - лобно-височная деменция, ПНП-ГД - глазодвигательная форма, ПНП-ППА/АР – прогрессирующая афазия или апраксия речи, ПНП-КБС – кортикобазальный синдром, ПНП-ПН – постуральная неустойчивость; \*ДП1-ДП4 – дополнительные признаки 1) препараты допа и ее производных - резистентность, 2) гипокинетическая спастическая дизартрия, 3) дисфагия, 4) светобоязнь; \*\*обозначаются как вероятная 4R-таупатия.

### Критерии диагностики МСА

| Диагностическая категория | Признаки   |
|---------------------------|--|
| Вероятный диагноз         | <p>Спорадическое прогрессирующее заболевание, начавшееся в зрелом возрасте (&gt; 30 лет) и проявляющееся:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● вегетативной недостаточностью с недержанием мочи (неспособностью контролировать мочеиспускание, с эректильной дисфункцией у мужчин) или ортостатической гипотензией (снижением АД после 3 мин стояния не менее чем на 30 мм рт. ст.(систолическое) или 15 мм рт. ст. (диастолическое) и</li> <li>● паркинсонизмом (брадикинезия с ригидностью, тремором или постуральной</li> </ul> |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>неустойчивостью) с низкой реакцией на препараты допа и ее производных <b>или</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>мозжечковым синдромом</i> (атаксия при ходьбе с мозжечковой дизартрией, атаксией в конечностях или мозжечковой глазодвигательной дисфункцией)</li> </ul>   |
| Возможный диагноз                                   | <p>Спорадическое прогрессирующее заболевание, начавшееся в зрелом возрасте (&gt; 30 лет) и проявляющееся:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>паркинсонизмом</i> (брадикинезия с ригидностью, тремором или постуральной неустойчивостью) <b>или</b></li> <li>● <i>мозжечковым синдромом</i> (атаксия при ходьбе с мозжечковой дизартрией, атаксией в конечностях или мозжечковой глазодвигательной дисфункцией) <b>и</b></li> <li>● не менее одного из признаков <i>вегетативной дисфункции</i> (не объяснимые иными причинами императивные позывы на мочеиспускание, учащенное или неполное опорожнение мочевого пузыря, эректильная дисфункция у мужчин, значительное ортостатическое снижение АД, не достигающее уровня, требуемого для вероятного диагноза) <b>и</b></li> <li>● не менее одного из <i>дополнительных признаков возможного диагноза (см ниже)</i></li> </ul>  |
| Дополнительные признаки возможного диагноза         | <p><i>Возможный диагноз МСА-П или МСА-М</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Симптом Бабинского с гиперрефлексией</li> <li>● Стридор</li> </ul> <p><i>Возможный диагноз МСА-П</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Быстро прогрессирующий паркинсонизм</li> <li>● Низкая реакция на леводопу</li> <li>● Постуральная неустойчивость в первые 3 года от появления двигательных симптомов</li> <li>● Атаксия при ходьбе, мозжечковая дизартрия, атаксия конечностей или мозжечковая глазодвигательная дисфункции</li> <li>● Дисфагия в первые 5 лет от появления двигательных симптомов</li> <li>● Атрофия скорлупы, средней ножки мозжечка, моста или мозжечка при МРТ</li> <li>● Гипометаболизм скорлупы, ствола или мозжечка при ПЭТ с флуэзоксиглюкозой [18F]</li> </ul> <p><i>Возможный диагноз МСА-М</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Паркинсонизм (брадикинезия и ригидность)</li> <li>● Атрофия скорлупы, средней ножки мозжечка или моста при МРТ</li> <li>● Гипометаболизм скорлупы при ПЭТ с флуэзоксиглюкозой [18F]</li> <li>● Пресинаптическая нигростриарная дофаминергическая денервация при ОФЭКТ или ПЭТ</li> </ul> |
| Признаки, поддерживающие диагноз («красные флажки») | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Орофациальная дистония</li> <li>● Диспропорциональный антероколлиз</li> <li>● Камптокормия (выраженный наклон туловища кпереди) и/или пизанский синдром (выраженный боковой наклон туловища)</li> <li>● Контрактуры кистей или стоп</li> <li>● Судорожные вздохи</li> </ul>   |

|   |  |
|---|--|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Тяжелая дисфония</li> <li>● Тяжелая дизартрия</li> <li>● Вновь появившийся или усилившийся храп</li> <li>● Гипотермия кистей и стоп</li> <li>● Насильственный смех или плач</li> <li>● Миоклонический постуральный/кинетический тремор</li> </ul>   |
| Признаки, свидетельствующие против диагноза | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Классический тремор покоя по типу «скатывания пилюль»</li> <li>● Клинически значимая невропатия</li> <li>● Галлюцинации, не индуцируемые лекарственными средствами</li> <li>● Начало после 75 лет</li> <li>● Семейный анамнез атаксии и паркинсонизма</li> <li>● Деменция (по критериям DSM-IV)</li> <li>● Поражение белого вещества, характерное для рассеянного склероза</li> </ul> |

**Таблица. Критерии клинической диагностики деменции с тельцами Леви (по McKeith et al., 2017)**

| <b>Категория признаков</b>                   | <b>Характеристика признаков</b>   | <b>Диагностическая значимость признаков</b>   |
|--|---|---|
| <b>1. Ключевой (центральный) признак</b>     | Деменция, определяемая как прогрессирующее когнитивное снижение, нарушающее социальную или профессиональную деятельность*   | Необходим для возможного или вероятного диагноза  |
| <b>2. Основные клинические признаки</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Когнитивные флуктуации с выраженными колебаниями внимания и уровня бодрствования</li> <li>- Повторяющиеся зрительные галлюцинации, обычно четко оформленные и детализированные</li> <li>- РПБДГ, которое может предшествовать развитию когнитивных нарушений</li> <li>- Спонтанно возникающие признаки паркинсонизма: брадикинезия, тремор покоя или ригидность</li> </ul> | <p>Первые три признака могут встречаться на ранней стадии</p> <p>1 основной признак достаточен для возможного диагноза, 2 и более – для вероятного диагноза</p> |
| <b>3. Клинические признаки, поддерживающ</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Выраженная гиперчувствительность к нейролептикам</li> <li>- Постуральная неустойчивость</li> </ul>   | Часто присутствуют, иногда на ранней стадии, но не имеют  |

|  |  |  |
|--|--|--|
| <b>ие диагноз</b>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Повторяющиеся падения, обмороки или другие преходящие необъяснимые эпизоды утраты сознания</li> <li>- Тяжелая вегетативная дисфункция (ортостатическая гипотензия, недержание мочи, запоры)</li> <li>- Гиперсомния</li> <li>- Гипосмия</li> <li>- Галлюцинации иных модальностей</li> <li>- Систематизированный бред</li> <li>- Апатия, тревога, депрессия</li> </ul>   | доказанной диагностической специфичности   |
| <b>4. Биомаркеры, указывающие на диагноз</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Низкий захват в базальных ганглиях радиофармпрепарата, связывающегося с дофаминовым транспортером (по данным ОФЭКТ или ПЭТ)</li> <li>- Аномальный (низкий) захват МИБГ при сцинтиграфии сердца</li> <li>- Подтверждение наличия фазы сна с быстрыми движениями глаз без атонии с помощью полисомнографии</li> </ul>   | Наличие хотя бы 1 биомаркера достаточно для вероятного диагноза при наличии хотя бы 1 основного признака; в отсутствие основных признаков - достаточно для возможного диагноза** |
| <b>5. Биомаркеры, поддерживающие диагноз</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Относительная сохранность медиальных структур височных долей при КТ/МРТ</li> <li>- Снижение перфузии или метаболизма в затылочной коре (по данным ОФЭКТ или ПЭТ) <math>\pm</math> относительная сохранность метаболизма в задних отделах поясной коры (по данным ПЭТ с флуорорезоксиглюкозой)</li> <li>- Выраженная медленноволновая активность на ЭЭГ с транзиторными острыми волнами в височных отведениях</li> </ul> |  |
| <b>6. Признаки, снижающие вероятность</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Любое соматическое или церебральное заболевание, включая цереброваскулярное, способное частично или полностью объяснить</li> </ul>  |  |



|                 |   |  |
|-----------------|---|--|
| <b>диагноза</b> | клиническую картину. Однако это не исключает диагноз ДТЛ и может указывать на смешанную или множественную патологию, приводящую к атипичным клиническим проявлениям<br><br>- Появление симптомов паркинсонизма на стадии тяжелой деменции |  |
|-----------------|---|--|

\* Нарушение внимания, регуляторных и зрительно-пространственных функций бывает выражено уже на ранней стадии заболевания, тогда как нарушение памяти может становиться выраженным или стойким позднее, по мере его прогрессирования.

\*\* Вероятный диагноз ДТЛ не может быть установлен лишь на основе биомаркеров, удостоверяющих диагноз.

Если деменция возникает на фоне развернутой клинической картины болезни Паркинсона, следует использовать термин «болезнь Паркинсона с деменцией» (БПД). В клинической практике следует использовать тот термин, который наиболее соответствует клинической ситуации, оба клинических фенотипа могут собирательно обозначаться как «болезнь с тельцами Леви». При проведении научных исследований, в которых необходимо различать ДТЛ и БПД, по-прежнему рекомендуется использовать правило 1-го года между началом деменции и паркинсонизмом.

**Нейровизуализационные признаки мультисистемной атрофии по данным МРТ (II, III уровни доказательности):**

| <b>Тип МСА</b>                         | <b>Данные МРТ</b>   |
|--|---|
| <b>Стриатонигральная дегенерация</b>   | <b>Супратенториальные изменения</b><br>Томографы 1,5 Т: снижение интенсивности сигнала от скорлупы ± гиперинтенсивная щелевидная полоска по наружному краю скорлупы (в T2-режиме).<br>Атрофия скорлупы. |
| <b>Оливопонтocerebellарная атрофия</b> | <b>Инфратенториальные изменения</b><br>Атрофия червя и полушарий мозжечка.<br>Атрофия основания моста и средних ножек мозжечка, реже среднего мозга.<br>Расширение базальных цистерн (препонтинной,     |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>латеральных мозжечковых) и IV желудочка.</p> <p>Повышение интенсивности сигнала от основания моста, средней ножки мозжечка, коры мозжечка и прилегающего белого вещества (в режимах T2 и протонной плотности). Симптом решетки на основании моста (креста)</p> |
|--|---|

**Нейровизуализационные признаки прогрессирующего надъядерного паралича по данным МРТ (II, III уровни доказательности):**

Атрофия среднего мозга

Косвенные признаки атрофии:

Снижение диаметра среднего мозга (< 14 мм референтных значений)

Аномальная форма среднего мозга (вогнутая по сравнению с выпуклой у здоровых людей)

Форма покрышки среднего мозга (профиль тела пингвина или голова колибри)

Снижение соотношения между средним мозгом и областью моста

Расширение части третьего желудочка

Атрофия верхних и средних мозжечковых ножек

Усиление сигнала с верхних мозжечковых ножек (режим FLAIR)

Усиление сигнала с бледного шара

Усиление сигнала с красного ядра

Атрофия скорлупы

Лобная и теменная атрофии

**Титрация противопаркинсонической терапии**

1. Титрация препаратов допа и ее производных

Первоначально допа и ее производные назначается в дозе по леводопе 50 мг 2 раза в день. Затем дозу постепенно повышают на 50 мг каждые 5 - 7 дней (с минимально трехкратным приемом) до оптимальной для каждого пациента

2. Титрация #прамипексола\*\* [761]

| Неделя терапии | Дозировка (мг/таб) | Режим приема прамипексола |      |         | Суточная доза |
|----------------|--------------------|---------------------------|------|---------|---------------|
|                |                    | Утром                     | Днем | Вечером |               |
|                |                    |                           |      |         |               |

|   |     |          |          |          |         |
|---|-----|----------|----------|----------|---------|
| 1 | 1,0 | -        | -        | 1/4 таб. | 0,25 мг |
| 2 | 1,0 | 1/4 таб. | -        | 1/4 таб. | 0,5 мг  |
| 3 | 1,0 | 1/4 таб. | 1/4 таб. | 1/4 таб. | 0,75 мг |
| 4 | 1,0 | ½ таб.   | ½ таб.   | ½ таб.   | 1,5 мг  |
| 5 | 1,0 | 1 таб.   | -        | 1 таб.   | 2,0 мг  |
| 6 | 1,0 | 1 таб.   | 1 таб.   | 1 таб.   | 3,0 мг  |

### 3. Титрация прамипексола\*\* ПД

| Недели | Доза (мг) | Полная суточная доза (мг) |
|--------|-----------|---------------------------|
| 1      | 0,375     | 0,375                     |
| 2      | 0,75      | 0,75                      |
| 3      | 1,50      | 1,50                      |
| 4      | 2,25      | 2,25                      |
| 5      | 3         | 3                         |

### 4. Титрация ропинирола

|                    |   |   |   |   |
|--------------------|---|---|---|---|
| Неделя             | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Суточная доза (мг) | 2 | 4 | 6 | 8 |

Можно продолжить увеличение суточной дозы препарата на 4 мг с интервалами 1 - 2 недели (до достижения необходимого терапевтического эффекта). Максимальная суточная доза – 24 мг в сутки.

### 5. Титрация ИХЭ

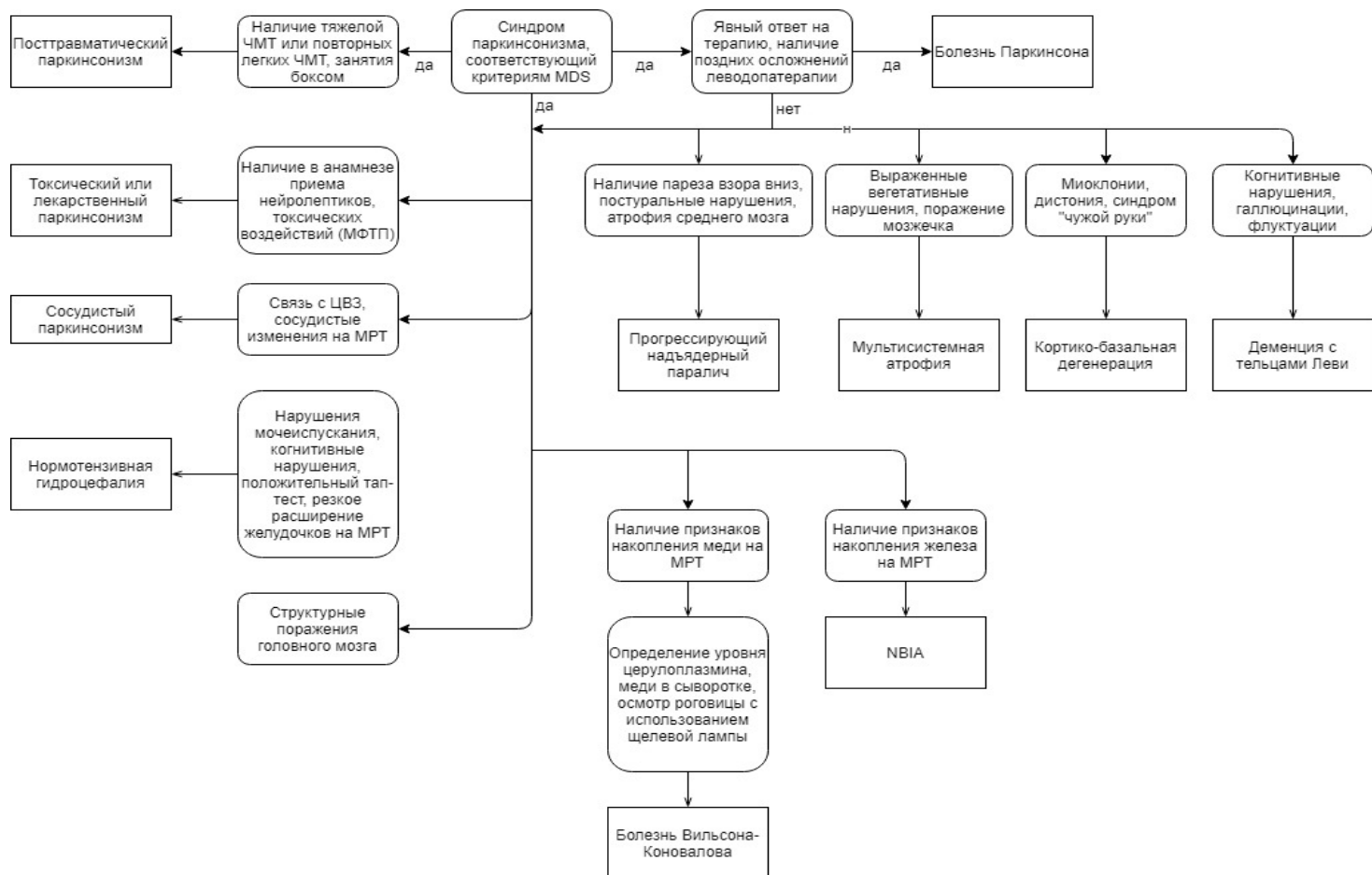
| Препарат                                | Начальная доза                                 | Средняя эффективная («целевая») доза            | Максимальная доза                                |
|---|--|---|--|
| <b>Ривастигмин**</b>                    |  |   |  |
| - капсулы или раствор для приема внутрь | 1,5 мг   | 3 мг 2 раза в день                              | 6 мг 2 раза в день                               |
| - #пластырь [750]                       | 5 см <sup>2</sup> (4,6 мг/сут)<br>1 раз в день | 10 см <sup>2</sup> (9,5 мг/сут)<br>1 раз в день | 15 см <sup>2</sup> (13,3 мг/сут)<br>1 раз в день |
| <b>#Донепезил</b>                       |  |   |  |

|                            |                    |                    |                     |
|----------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| - таблетки [256]           | 5 мг 1 раз в день  | 10 мг 1 раз в день |                     |
| <b>#Галантамин** [290]</b> |                    |                    |                     |
| - таблетки                 | 4 мг 2 раза в день | 8 мг 2 раза в день | 12 мг 2 раза в день |
| - капсулы МВ*              | 8 мг утром         | 16 мг утром        | 24 мг утром         |

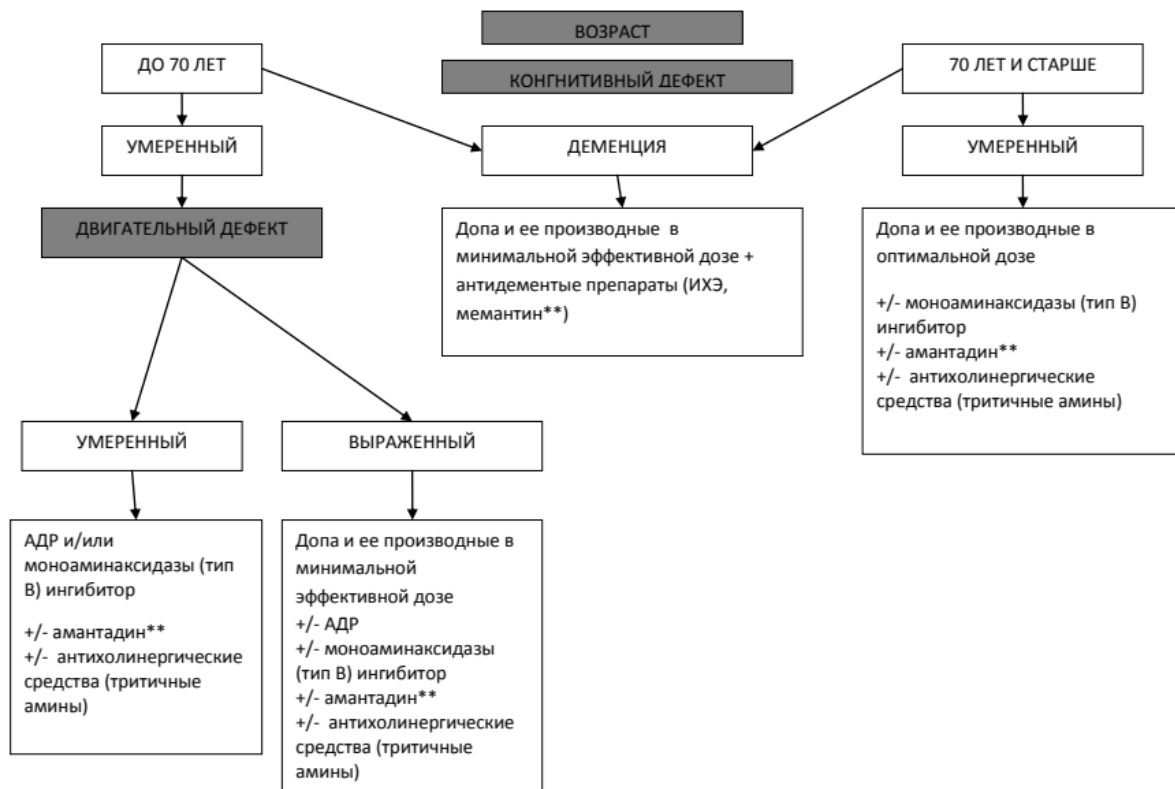
\* - МВ – медленное восстановление

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача

### 1. Алгоритм дифференциальной диагностики паркинсонизма



## 2. Алгоритм лечения ранней стадии болезни Паркинсона

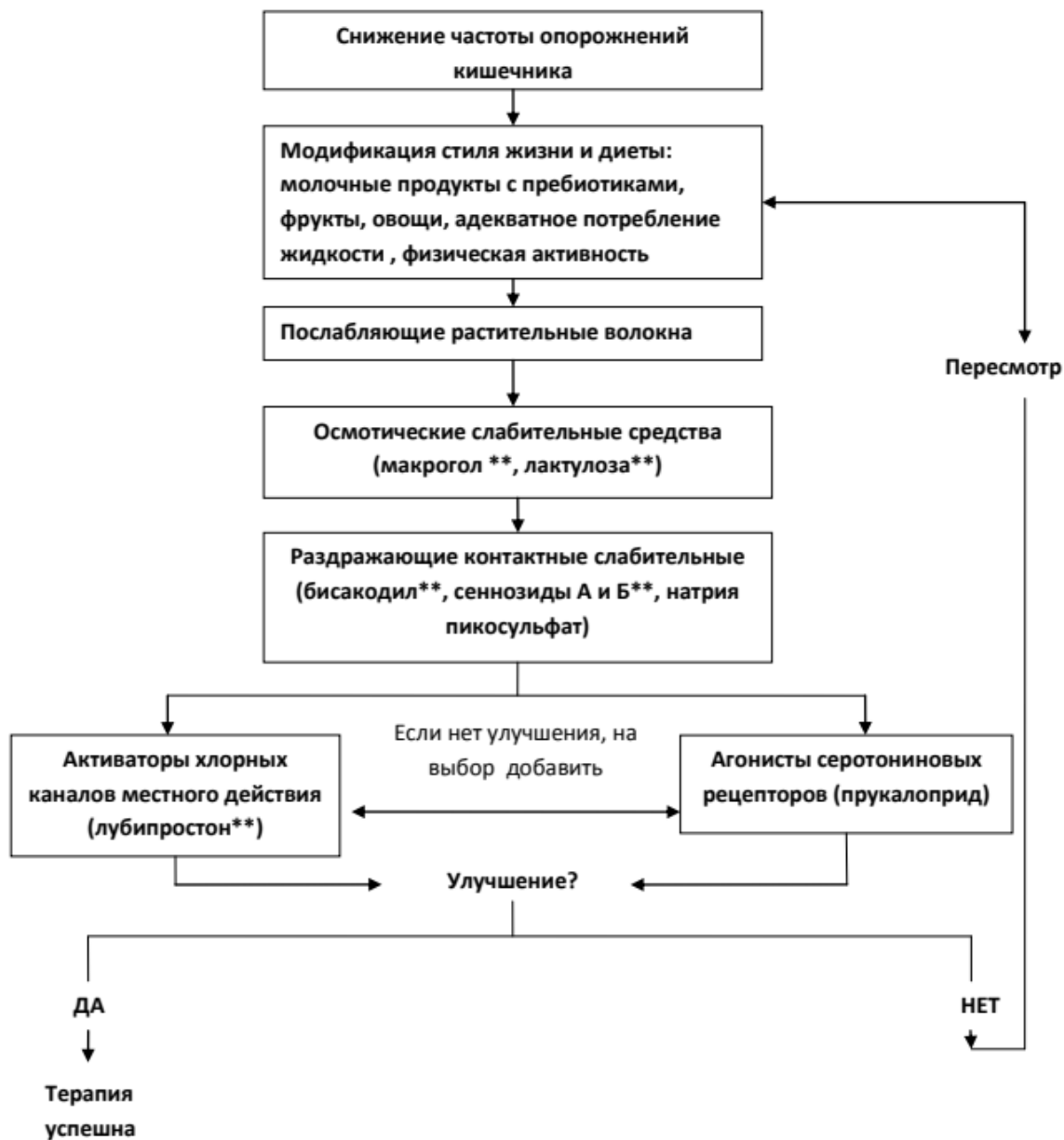


### 3. Алгоритм терапии депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона



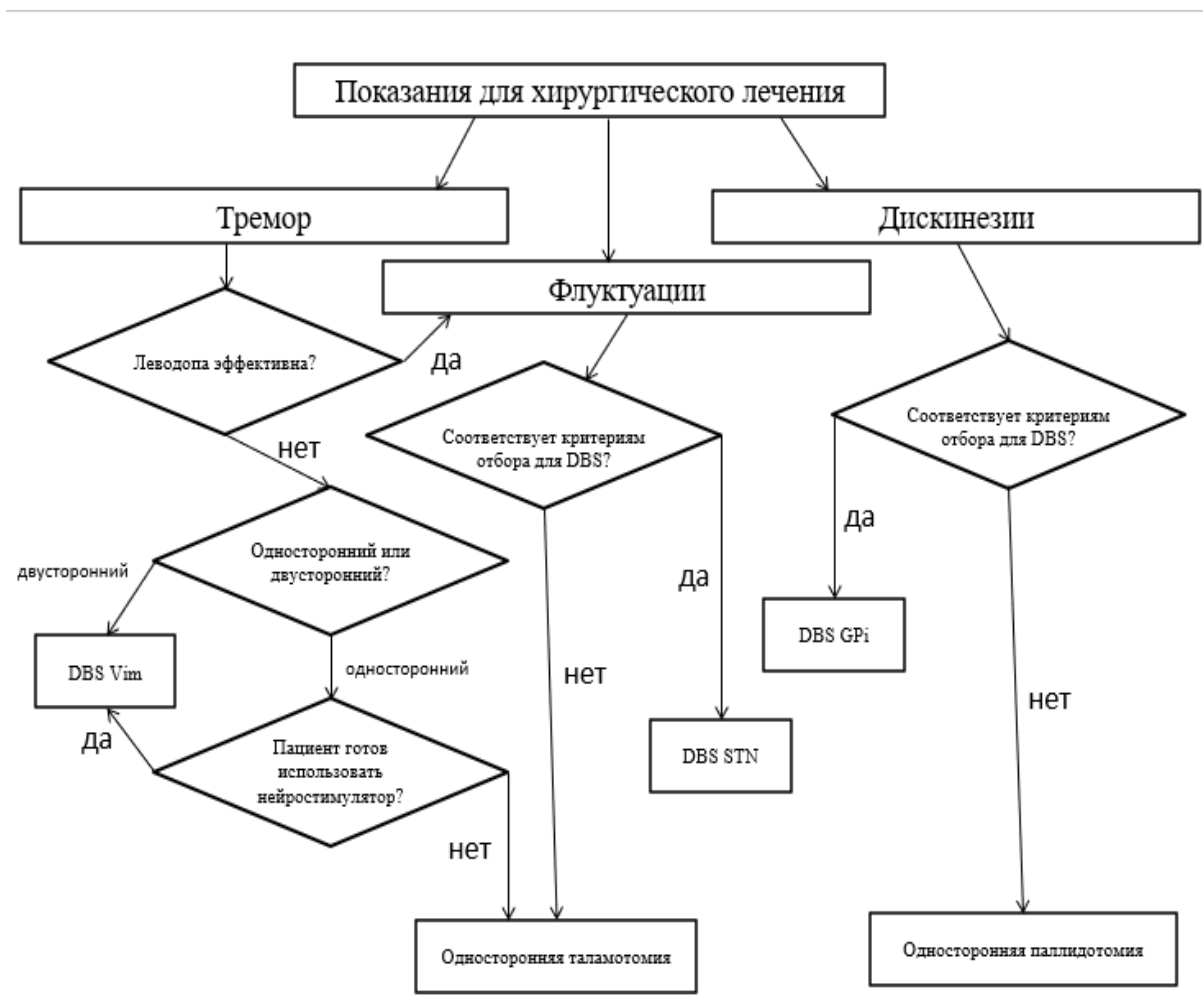
#### 4. Алгоритм лечения запора при Болезни Паркинсона

\*Клизмы и мануальные приемы могут потребоваться отдельным пациентам с БП при выраженных запорах (не включены в алгоритм).

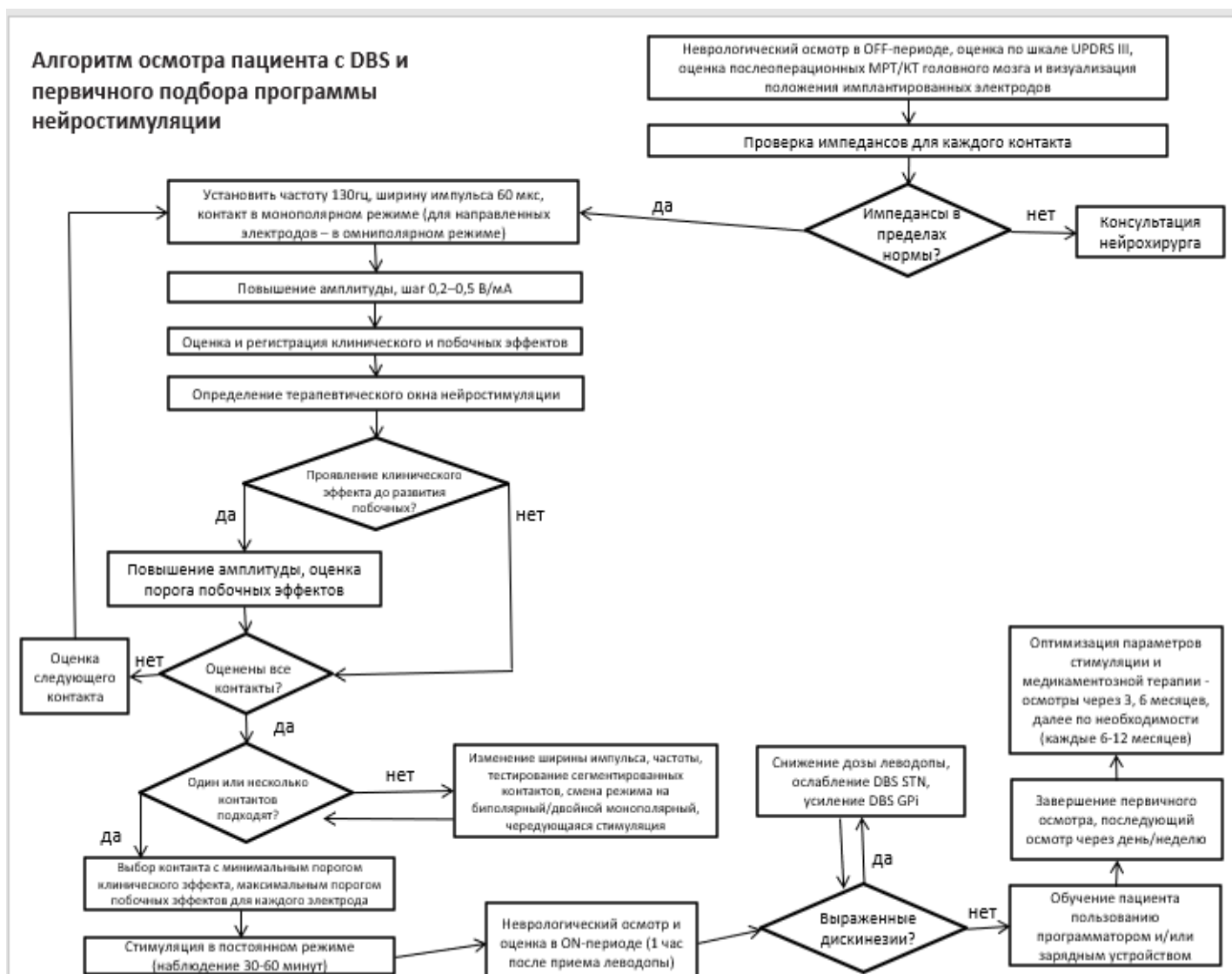




## 5. Алгоритм показаний для хирургического лечения при болезни Паркинсона



## 6. Алгоритм осмотра пациента с DBS и первичного отбора программы нейростимуляции



## **Приложение В. Информация для пациента**

### **Что необходимо знать о болезни Паркинсона**

#### **1. Что такое болезнь Паркинсона?**

Болезнь Паркинсона (БП) – медленно прогрессирующее хроническое заболевание головного мозга, которое проявляется замедленностью и обеднением рисунка движений, повышением тонуса мышц, неустойчивостью при изменении позы, нарушением ходьбы, а также широким спектром непроизвольных симптомов.

Заболевание названо в честь английского врача Джеймса Паркинсона, проявившего феноменальную клиническую наблюдательность и сумевшего описать почти все основные признаки болезни в «Эссе о дрожательном параличе», опубликованном в 1817 г. В названии «дрожательный паралич» было отражено парадоксальное соединение избыточных насильственных движений со своеобразной «слабостью» – нарушением тонких движений конечностей, скованностью, общей замедленностью и обеднением рисунка движений.

Только в 1912 г. немецким патоморфологом Фредериком Леви были обнаружены специфические включения в некоторых структурах головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона.

Наконец, в 1919 г., выдающийся отечественный невролог К.Н. Третьяков описал аналогичные включения в нейронах черной субстанции, назвав их тельцами Леви. Таким образом, было выявлено, что причиной болезни Паркинсона является нарушение функции и уменьшение численности клеток, содержащих черный пигмент нейромеланин и вырабатывающих дофамин. Эти клетки сконцентрированы в головном мозге в области, называемой черной субстанцией. Собственно, их скопление и придает этой структуре темный оттенок, отраженный в ее названии. Выделяемый этими клетками дофамин, служащий для передачи возбуждения с одной клетки на другую, поддерживает в рабочем состоянии всю систему подкорковых структур, которые обеспечивают регуляцию движений, мыслительной деятельности и аффективного состояния (настроения, мотивации и др.).

Недостаток дофамина в глубинных (подкорковых) отделах головного мозга является ключевым биохимическим дефектом при болезни Паркинсона. С ним связаны основные двигательные проявления заболевания, а коррекция недостаточности дофамина с помощью препарата допа и ее производные и других дофаминергических средств служит главным направлением в его лечении.

Синдром паркинсонизма со сходными симптомами возможен также при сосудистом или травматическом поражении подкорковых структур головного мозга,

опухоли мозга, расширении желудочков мозга (гидроцефалии), побочном действии лекарственных средств, некоторых других хронических заболеваниях головного мозга.

Однако болезнь Паркинсона - самая частая причина синдрома паркинсонизма, на долю которой приходится до 80% его случаев. В целом же распространенность болезни Паркинсона составляет от 120 до 180 случаев на 100000 населения, а в возрасте старше 75 лет ею страдают не менее 2% людей. Болезнь Паркинсона чаще всего проявляется после 50 лет, но не редки случаи дебюта болезни и в более раннем возрасте. Мужчины страдают несколько чаще, чем женщины.

Основным клиническим проявлением болезни Паркинсона служит синдром паркинсонизма, который включает комплекс следующих симптомов:

- замедленность всех движений (гипокинезия);
- нарушение тонких движений конечностей;
- истощаемость быстрых чередующихся движений кистей и стоп;
- скованность (повышение тонуса) мышц (мышечная ригидность);
- дрожание рук и ног, которое наиболее выражено в покое;
- неустойчивость при изменении положении тела и изменение позы (наиболее часто - сгорбленность);
- укорочение длины шага и шарканье при ходьбе, отсутствие содружественных движений руками при ходьбе.

Симптомы болезни развиваются исподволь. Первыми обычно появляются дрожание, скованность или неловкость в одной из конечностей, реже заболевание первоначально проявляется изменением походки или общей скованностью.

В дебюте заболевания внимание часто привлекает не столько ограничение движений, сколько боли и напряжение в мышцах конечностей или спины (один из нередких ошибочных диагнозов у пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона – плечелопаточный периартрит).

Вначале симптомы возникают только на одной стороне тела, но со временем постепенно становятся двусторонними. Движения становятся все более замедленными, ослабляется мимика. Из-за редкого моргания взгляд кажется пронзительным. Пропадают содружественные движения (например, движения рук при ходьбе). Затрудняются тонкие движения пальцев (например, при застегивании пуговиц, вдевании нитки в иголку, поиске ключей в кармане, игре на музыкальных инструментах). Почерк становится более мелким и менее разборчивым. Больному все труднее изменить позу, например, встать со стула или повернуться в постели с боку на бок. Речь становится приглушенной и монотонной, иногда заикающейся. Меняется походка: шаги становятся более короткими, шаркающими.

На пораженной стороне больной вынужден подтаскивать ногу. Вследствие преобладания тонуса мышц-сгибателей голова и туловище больных наклоняются вперед, руки сгибаются в локтях и прижимаются к туловищу, ноги сгибаются в коленях («поза просителя»).

Дрожание (тремор) обычно возникает в покое, например, в руке, спокойно лежащей на колене, или ноге, когда больной сидит и не опирается на нее. Помимо конечностей, дрожание часто вовлекает нижнюю челюсть и губы, но крайне редко всю голову. Движения большого и указательного пальцев при паркинсоническом дрожании напоминают «скатывание пилюль» или «счет монет».

Дрожание – крайне динамичный симптом и зависит как от эмоционального состояния больного, так и от его движений. Например, тремор в руке уменьшается или пропадает во время ее движения, но усиливается при движениях другой руки или ног (в том числе при ходьбе). Дрожание обычно очень беспокоит больных, поскольку, как они считают, оно привлекает к ним внимание окружающих и «выдает» их болезнь. Однако, в отличие от гипокинезии и ригидности, типичное дрожание покоя практически не препятствует их двигательной активности, поскольку при движении ослабляется или даже полностью исчезает. Только у части больных оно сохраняется при движениях и может затруднять их.

Состояние может существенно колебаться в течение суток или ото дня ко дню, часто в зависимости от психоэмоциональных и, возможно, внешних (погодных) факторов. Из-за стеснительности и чувства неловкости, которые больной испытывает в окружении незнакомых людей (например, в общественном транспорте), чувства тревоги, скованность и дрожание могут усиливаться. Наоборот, при пребывании в кругу семьи, среди добрых знакомых, при возможности заняться любимым делом двигательная активность значительно облегчается. Например, музыканты, страдающие болезнью Паркинсона, отмечают, что их состояние улучшается после призывного постукивания дирижерской палочки по пюпитру перед началом выступления. По словам знаменитого литературоведа и мастера художественного рассказа И.Л. Андроникова, известного своими устными рассказами и также страдавшего болезнью Паркинсона, у него внезапно уменьшались симптомы, как только он попадал под свет софитов на сцене.

## **2. Почему возникает болезнь Паркинсона?**

В последние годы стало известно, что причиной патологии клеток черной субстанции является избыточное накопление белка альфа-синуклеина в силу его повышенной продукции (при немногочисленных генетически обусловленных случаях заболевания) или нарушения его распада. Отложения альфа-синуклеина в клетках

формируют внутриклеточные тельца Леви, что служит одним из важнейших патоморфологических маркеров заболевания, выявляющихся только посмертно.

Примерно в 5 – 10% случаев болезнь Паркинсона имеет семейный характер, и это указывает на то, что в ее основе может лежать генетический дефект, проявляющийся в зрелом возрасте, однако идентифицировать его удалось пока лишь в очень небольшом числе случаев. Предполагают, что случаи болезни, возникающие в отсутствие семейного анамнеза (т.е. родственников, страдающих тем же заболеванием), вызываются пока не идентифицированным внешним фактором, который проявляет свое действие у лиц с наследственной предрасположенностью.

Наследственная предрасположенность может заключаться в недостаточности систем, предупреждающих скопление альфа-синуклеина и других внутриклеточных белков в нервных клетках или их повреждение в ходе окислительных процессов.

Отмечено, что заболевание чаще встречается у некурящих, однако остается неясным, объясняется ли этот факт защитной ролью курения или тем обстоятельством, что у лиц с предрасположенностью к болезни Паркинсона эта безусловно вредная привычка вырабатывается не столь активно. Заболевание часто проявляется после психоэмоционального стресса, однако его роль окончательно не определена.

### **3. Моторные симптомы болезни Паркинсона**

Основным клиническим проявлением болезни Паркинсона служит синдром паркинсонизма, который имеет следующие признаки:

- замедленность всех движений;
- нарушение тонких движений конечностей;
- истощаемость быстрых чередующихся движений кистей и стоп;
- скованность (повышение тонуса) мышц (мышечная ригидность);
- дрожание рук и ног, которое наиболее выражено в покое;
- неустойчивость при вставании, поворотах, изменении программы движений
- изменение позы (наиболее часто - сутулость или сгорбленность, иногда - наклон туловища в одну сторону);
- укорочение длины шага и шарканье при ходьбе, отсутствие содружественных движений руками при ходьбе.

Симптомы болезни развиваются исподволь, нарастают постепенно. Сначала обычно появляются дрожание, скованность или неловкость в одной из конечностей, реже заболевание первоначально проявляется изменением походки или общей скованностью (такое начало характерно для акинетико-ригидной формы).

В дебюте заболевания могут беспокоить боли и напряжение в мышцах конечностей или спины (один из нередких ошибочных диагнозов у пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона – плечелопаточный периартрит).

Вначале симптомы возникают только на одной стороне тела, но со временем постепенно становятся двусторонними. Движения становятся все более замедленными, ослабляется мимика. Из-за редкого моргания взгляд кажется пронзительным, колючим. Пропадают содружественные движения рук при ходьбе. Появляются нарушения мелкой моторики (которые проявляются, например, при застегивании пуговиц, вдевании нитки в иголку, поиске ключей в кармане, игре на музыкальных инструментах). Почерк становится более мелким и менее разборчивым. Больному все труднее изменить позу, например, встать со стула или повернуться в постели с боку на бок. Речь становится приглушенной и монотонной, иногда заикающейся. Меняется походка: шаги становятся более короткими, шаркающими, семенящими. Вследствие преобладания тонуса мышц-сгибателей голова и туловище больных наклоняются вперед, руки сгибаются в локтях и прижимаются к туловищу, ноги сгибаются в коленях («поза просителя»).

Дрожание (тремор) обычно возникает в покое, например, в руке, спокойно лежащей на колене, или ноге, когда больной сидит и не опирается на нее. Помимо конечностей, дрожание часто вовлекает нижнюю челюсть и губы, но крайне редко всю голову. Движения большого и указательного пальцев при паркинсоническом дрожании напоминают «скатывание пилюль» или «счет монет». Дрожание – крайне динамичный симптом и зависит как от эмоционального состояния больного, так и от его движений. Например, тремор в руке уменьшается или пропадает во время ее движения, но усиливается при движениях другой руки или ног (в том числе при ходьбе). Дрожание обычно очень беспокоит больных, поскольку, как они считают, оно привлекает к ним внимание окружающих и «выдает» их болезнь. Однако, в отличие от гипокинезии и ригидности, типичное дрожание покоя практически не препятствует их двигательной активности, поскольку при движении ослабляется или даже полностью исчезает. Только у части больных оно сохраняется при движениях и может затруднять их.

Состояние может существенно колебаться в течение суток или ото дня ко дню, часто в зависимости от психоэмоциональных и, возможно, внешних (погодных) факторов. Из-за стеснительности, тревоги и чувства неловкости, которые больной испытывает в окружении незнакомых людей (например, в общественном транспорте), скованность и дрожание могут усиливаться. Наоборот, при пребывании в кругу семьи, среди добрых знакомых, при занятии любимым делом двигательная активность значительно облегчается. Например, музыканты, страдающие болезнью Паркинсона, отмечают, что их

состояние улучшается после призывного постукивания дирижерской палочки по пюпитру перед началом выступления. По словам знаменитого литературоведа и мастера художественного рассказа И.Л. Андроникова, известного своими устными рассказами и также страдавшего болезнью Паркинсона, у него внезапно уменьшались симптомы, как только он попадал под свет софитов на сцене. Кроме перечисленных нарушений движения, при болезни Паркинсона возникают «немоторные» расстройства со стороны внутренних органов: замедляется деятельность кишечника, что приводит к запорам, а вот мочевого пузыря растормаживается, и мочеиспускания становятся более частыми, прежде всего в ночное время. При вставании или длительном нахождении в вертикальном положении, а иногда после приема пищи может снижаться артериальное давление, что сопровождается ощущением внезапной слабости или головокружением.

Концентрация внимания при интеллектуальной работе может даваться с большим трудом. Требуется дополнительные усилия, чтобы вспомнить нужное слово, которое иногда так и вертится на кончике языка, но никак не «всплывает». Усиливается слюноотделение, в том числе в ночное время – больные нередко уже в дебюте болезни замечают мокрые пятна на подушке.

Человек часто становится более тревожным и раздражительным. Нередко возникают длительные периоды угнетенного настроения – депрессия. Это связано с двумя причинами: во-первых, пациент бывает огорчен тем, что не может действовать так же полноценно, как прежде, ни на работе, ни дома; во-вторых, нарушается активность тех отделов мозга, которые обеспечивают уравновешенное настроение человека. Проявления депрессии разнообразны и включают не только плохое настроение, но и необычно быструю утомляемость, повышенную раздражительность или безразличие к окружающему, изменение аппетита. Возникают затруднения во взаимоотношениях с окружающими. Это, прежде всего, касается взаимоотношений в семье. Больные бывают недовольны и собой, и окружающими людьми. Если же и сам больной, и окружающие его люди знают о таких психологических проявлениях болезни, то только одно это уже помогает снять психологическое напряжение и наладить доброжелательные отношения.

#### **4. Немоторные симптомы болезни Паркинсона**

Для болезни Паркинсона характерны не только нарушения движения (моторные симптомы), но и так называемые немоторные симптомы, к которым относится целый ряд нарушений. Немоторные симптомы при болезни Паркинсона включают в себя психические (когнитивные, аффективные, поведенческие), вегетативные, сенсорные и иные расстройства.



Возникновение немоторных симптомов при этом заболевании связано с тем, что помимо поражения черной субстанции, происходит повреждение нейронов в других отделах головного мозга. Ряд симптомов, такие как запоры, тревога, депрессия, нарушения сна, расстройство обоняния, учащенное мочеиспускание, сексуальная дисфункция, относятся к числу наиболее ранних проявлений заболевания, выявляющихся за несколько лет или даже десятка лет до моторных расстройств. Это связано с тем, что поражение зон головного мозга, которые контролируют данные процессы, происходит на более раннем этапе развития болезни.

Необходимо отметить, что все ниже перечисленные симптомы могут встречаться в различных комбинациях у разных пациентов, что отражает течение заболевания. Описание данных расстройств дано для формирования представления о том, какие могут быть нарушения при болезни Паркинсона. И в том случае, если у Вас или Вашего родственника имеют место похожие нарушения, вероятно, это говорит о том, что они также являются симптомами данной болезни. Информация о наличии немоторных симптомов позволит лечащему врачу лучше подобрать терапию и улучшить состояние пациента.

### **Нарушения сна и бодрствования**

Еще Джеймс Паркинсон в «Эссе о дрожательном параличе» писал: «Сон у больных сильно нарушен. Дрожание конечностей сохраняется во время сна и усиливается до тех пор, пока не приведет к пробуждению пациента... и наконец, у пациентов наблюдается постоянная сонливость и даже небольшая спутанность сознания». По современным данным, нарушения сна и бодрствования являются вторым по распространенности немоторным симптомом болезни Паркинсона и наблюдаются у 60 - 90% пациентов.

*Хроническая бессонница* – это наиболее частое нарушение сна у пациентов с болезнью Паркинсона. *Нарушение засыпания* возникает у каждого третьего пациента с болезнью Паркинсона и чаще всего связано с усилением симптомов паркинсонизма в ночное время или приемом противопаркинсонических средств в вечернее время. У части больных к нарушению засыпания ночью приводят такие расстройства, как тревога и депрессия, нарушение суточных ритмов, синдром беспокойных ног.

*Нарушение поддержания сна* с частыми ночными пробуждениями отмечается почти у многих больных. В норме здоровый человек меняет позу во время сна каждые 20 мин. Из-за того, что в вечернее и ночное время замедленность движений может усиливаться, больные оказываются не в состоянии регулярно менять позу, что приводит к нарастающему дискомфорту и пробуждению. Причиной ночных пробуждений также могут стать усиление мышечной скованности и дрожания, судороги и боли в конечностях,

храп и другие нарушения дыхания во сне. Также может возникать чувство беспокойства, заставляющее совершать движения, чаще всего В ногах. Частые ночные мочеиспускания также может приводить к пробуждениям, после которых бывает сложно заснуть.

Если возникает *раннее утреннее пробуждение*, то обычно это обусловлено депрессией, приемом на ночь алкоголя или седативных средств, нарушениями суточных ритмов (так называемые «жаворонки»), а также усилением двигательных симптомов на фоне ослабления действия вечерней дозы препарата допа и ее производные.

Другой вариант нарушения сна, характерный для болезни Паркинсона – это *расстройство поведения в быстром сне*. Как видно из названия, это нарушение сна возникает именно в фазу быстрого сна, когда человек видит сновидения. При расстройстве поведения в быстром сне возникают яркие, необычные, устрашающие сновидения. Особенностью данного нарушения является то, что пациент, страдающим этим расстройством, во время сновидений начинает совершать те движения, которые ему снятся. Вследствие чего пациент может размахивать во сне руками, совершать движения ногами, как будто он бежит или едет на велосипеде, а также может кричать. Это расстройство возникает примерно в 20 - 50% случаев болезни Паркинсона. Расстройство поведения в быстром сне может представлять опасность для пациента или его родственников в том случае, если во сне он совершает слишком активные движения, которые могут привести к получению травмы или падению с кровати.

*Ночная миоклония* (вздрагивания) — кратковременные мышечные подергивания. Ночная миоклония, как правило, возникает на фоне длительного течения болезни. Предполагается, что ночная миоклония связана с усилением серотонинергической передачи в головном мозге, которая может происходить под влиянием препарата допа и ее производные.

*Синдром беспокойных ног* – это расстройство, характеризующееся неприятными ощущениями в нижних конечностях, которые появляются в покое и вынуждают больного совершать облегчающие их движения и часто приводят к нарушению сна. Жалобы, характерные для синдрома беспокойных ног встречаются примерно у четверти пациентов. Данное расстройство также может возникать у здоровых людей и связано с дефицитом дофамина в головном мозге. Однако у части пациентов возникают ощущения в ногах, похожие на синдром беспокойных ног, но они могут быть связаны с другими причинами. В том числе, имитировать синдром беспокойных ног могут: ухудшение двигательных симптомов в связи с окончанием времени действия противопаркинсонических препаратов, мышечные судороги в ногах, нарушения венозного оттока, боли на фоне полиневропатии (состояния, при котором страдают нервы конечностей, возникающие при сахарном

диабете и других заболеваниях). Важно выделять истинный синдром беспокойных ног и его «имитаторы» для подбора лечения пациенту. При истинном синдроме беспокойных ног неприятные ощущения в ногах возникают в вечернее и ночное время, что ведет к бессоннице, усиливаются в покое и уменьшаются при движениях конечностями.

Синдром беспокойных ног часто сопровождается *синдромом периодических движений конечностей*. Под ним подразумевается состояние, когда во сне возникают периодически повторяющиеся движения, преимущественно вовлекающие нижние конечности и характеризующиеся разгибанием большого пальца, тыльным сгибанием стопы и сгибанием ноги в коленном суставе. В отличие от миоклоний периодические движения конечностей продолжаются более длительное время (до 5 секунд), бывают односторонними, ритмично повторяются каждые 20 — 40 секунд. Выраженные периодические движений конечностями могут стать причиной частых ночных пробуждений.

*Дневная сонливость* – одно из характерных немоторных нарушений болезни Паркинсона, которое в той или иной степени выраженности наблюдается примерно у половины пациентов. Она может иметь характер постоянной сонливости, которая появляется в любое время дня, чаще во второй половине, после обеда, и продолжается в течение нескольких часов, или приступообразной - в виде засыпаний. У части больных засыпания могут происходить внезапно, даже без предшествующей сонливости. Именно такая форма дневной сонливости несет в себе опасность, так как пациент может заснуть «без предупреждения», когда он находится на рабочем месте или за рулем. Дневная сонливость часто связана с тем, что при болезни Паркинсона происходит нарушение работы системы бодрствования, но также она может быть следствием приема некоторых препаратов или нарушения ночного сна. Противопаркинсонические препараты, особенно агонисты дофаминовых рецепторов, такие как ропинирол, прамипексол\*\* и пирибедил\*\* также могут привести к развитию дневной сонливости. Если после начала приема данных препаратов или повышения их дозы у Вас или Вашего родственника появилась выраженная дневная сонливость или внезапные засыпания, то необходимо обратиться к врачу. Дневная сонливость чаще всего вызывает беспокойство у тех пациентов, которые ведут активный образ жизни, продолжают работать и управляют автомобилем. В случае появления дневной сонливости мы рекомендуем отказаться от управления автомобилем до тех пор, пока причина развития сонливости не будет найдена и устранена.

*Синдром апноэ* – это состояние, характеризующееся эпизодами выраженного сужения или закрытия просвета верхних дыхательных путей во время сна, сопровождающимися временной остановкой дыхания и снижением насыщения крови

кислородом. Подобные остановки дыхания могут происходить до 15 - 30 раз и более в течение одного часа, однако обычно их длительность не превышает минуты. Во время остановки дыхания происходит активация головного мозга, вследствие чего человек просыпается, просвет дыхательных путей раскрывается и дыхание восстанавливается. Так как эти пробуждения очень кратковременны, то они не запоминаются, однако могут присутствовать жалобы на храп, чувство удушья во время сна, плохое самочувствие утром после пробуждения, головные боли и дневную сонливость. Мужчины чаще страдают синдромом апноэ, чем женщины. Также к развитию этого состояния склонны люди, имеющие лишний вес и с большим объемом шеи. Синдром апноэ часто сочетается с гипертонической болезнью, сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Синдромом апноэ страдает более 20% населения людей старше 60 лет, однако при болезни Паркинсона он может встречаться даже реже из-за более низкого веса пациентов. Для выявления данного расстройства может потребоваться консультация специалиста по нарушениям сна (сомнолога) и проведение специальных исследований (пульсоксиметрия, кардиореспираторный мониторинг, полисомнография).

*Циркадные ритмы* (от лат. *circa* «около, кругом» + *dies* «день») – это циклические колебания интенсивности различных биологических процессов, связанные со сменой дня и ночи. Период циркадных ритмов обычно близок к 24 часам. Мелатонин является одним из звеньев процесса регуляции циркадных ритмов: в течение дня, свет, попадающий на сетчатку, активизирует ее светочувствительные клетки, информация от которых передается в структуры, где производится мелатонин. Солнечный свет подавляет выработку мелатонина, поэтому в дневное время человеку не хочется спать, и он может активно заниматься своей деятельностью. Когда солнечный свет перестает попадать на сетчатку, начинается выработка мелатонина, который «готовит» организм ко сну. С возрастом циклическая выработка мелатонина нарушается из-за изменения структур головного мозга, которые его производят, помутнения хрусталика, уменьшения времени пребывания на улице. При болезни Паркинсона эти изменения могут быть более значимы, поэтому у пациентов чаще возникает нарушения циркадных ритмов в виде смещения фазы сна на более раннее время («жаворонки») и более позднее – «совы». Когда суточные ритмы сдвигаются в ту или иную сторону или становятся менее упорядоченными, то может возникать сонливость в дневное время и бессонница – ночью.

### **Вегетативные нарушения**

Вегетативная система регулирует такие функции организма, как работа желудка и кишечника, регуляция артериального давления и сокращений сердца, дыхания, мочеиспускания, состояние кожи и так далее. При болезни Паркинсона могут

наблюдаться нарушения в работе сердечно-сосудистой системы, пищеварительной, мочеполовой системе, включая сексуальные расстройства, расстройства потоотделения и выделения слюны. В этом разделе будут описаны наиболее часто встречающиеся и значимые нарушения работы вегетативной системы.

*Ортостатическая гипотензия* (от греч. ortos- «прямой» + stasis «стояние») – это снижение артериального давления после перехода из горизонтального в вертикальное положение. Она проявляется потемнением в глазах, головокружением, чувством общей слабости, предобморочным состоянием, чувством сонливости, обмороками, шаткостью при ходьбе. Иногда ортостатическая гипотензия длительное время может протекать бессимптомно. Когда человек встает, большая часть крови оттекает к нижним конечностям, что приводит к снижению объема кровотока в верхней половине тела и головном мозге и может нарушать его работу из-за дефицита кислорода. Однако в норме этого не происходит из-за того, что сердце начинается быстрее и активнее сокращаться, выбрасывая больше крови, которая поступает в головной мозг. При болезни Паркинсона этот механизм может нарушаться и поэтому отток большей части крови в нижние конечности при вставании не сопровождается физиологическим повышением частоты сердечных сокращений, что ведет к падению артериального давления и появления симптомов недостаточного кровоснабжения мозга кислородом. Для выявления данного нарушения врач просит пациента составить специальный дневник давления, когда производятся два последовательных замера артериального давления: лежа и через 3 минуты в положении стоя. Снижение систолического давления более чем на 20 мм рт. ст. или диастолического давления на 10 мм рт. ст. в течение 3 минут после перехода из горизонтального в вертикальное положение подтверждает наличие ортостатической гипотензии.

**Провоцирующие факторы и стратегия предотвращения ортостатической гипотензии у пациентов с болезнью Паркинсона**

| Провоцирующие факторы            | Стратегия предотвращения  |
|----------------------------------|---|
| Жара                             | Не посещать бани, сауны, не принимать горячих ванн, избегать солнца и жаркого климата                   |
| Дегидратация                     | Увеличить потребления соли и жидкости (если нет гипертензии лежа)                                       |
| Обильная еда, богатая углеводами | Избегать обильных приемов пищи, особенно богатой углеводами. Принимать пищу частыми маленькими порциями |

|   |   |
|---|---|
| Алкоголь  | Избегать употребления алкоголя  |
| Добавление дофаминергических препаратов или других средств, способных снижать давление                    | Исключить самолечение и бесконтрольный прием лекарственных препаратов. Избегать быстрого наращивания доз и приема препарата натошак. Контролировать артериальное давление ежедневно, в одно и то же время, и при появлении новых симптомов. |
| Первый час после еды или приема дофаминергических препаратов  | Посидеть или прилечь на 20 - 30 минут после приема пищи и/или лекарств  |
| Быстрый подъем из положения лежа или сидя, особенно по утрам, или после ванны, дефекации, мочеиспускания. | Никогда не вставать резко (посидеть 5 - 10 минут), садиться при вытирании после ванны или душа, мочиться сидя   |
| Длительное стояние или ходьба   | При стоянии скрещивать ноги (напряжение мышц ягодиц, бедер и голеней). При ощущении симптомов ОГ по возможности: сесть куда-нибудь, или сесть на корточки, или согнуться, наклонившись вперед   |

У пациентов с болезнью Паркинсона ортостатическая гипотензия может возникать как вследствие самого заболевания, так и в результате других причин, в том числе побочных эффектов лекарственных препаратов, употребления алкоголя, перегревания. Также факторами риска для развития ортостатической гипотензии являются: пожилой возраст, женский пол, гипертоническая болезнь, учащенный пульс, сахарный диабет, низкий вес, курение. У большинства пациентов ортостатическая гипотензия сочетается с гипертензией (повышенным артериальным давлением) в горизонтальном положении. Причина данного явления недостаточно изучена. Нельзя забывать, что гипертензия может являться побочным эффектом лекарственных средств, используемых для лечения ортостатической гипотензии. Сочетание ортостатической гипотензии и постоянной или ночной гипертензии представляет из себя клиническую дилемму, потому что клиницисту необходимо выбирать между стойким повышением артериального давления и риском падений, вызванных резким снижением давления.

*Гипотензия после приема пищи* характеризуется теми же клиническими проявлениями, что и ортостатическая гипотензия. Однако часто пациенты могут не замечать связи между приемом пищи и развитием симптомов гипотензии, так как она может возникать отсрочено. Максимальное снижение давления наблюдается в интервале от 35 минут до 1 часа после приема пищи, но гипотензия может возникать и спустя 2 часа.

*Нарушения работы желудочно-кишечного тракта* может наблюдаться еще до развития двигательных проявлений заболевания. Гастроинтестинальная дисфункция включает в себя: повышенное слюноотделение, нарушение глотания, тошноту и рвоту, запоры.

*Нарушения мочеиспускания* проявляются в виде учащенных и внезапных сильных позывов на мочеиспускание, которое заставляют пациента немедленно направиться в уборную, иногда такие позывы могут приводить к недержанию мочи. Также может отмечаться и задержка мочи, нарушение эрекции и эякуляции.

*Кожно-трофические расстройства* наблюдаются примерно у половины пациентов и включают нарушение потоотделение: повышенную потливость или, напротив, сухость кожи, снижение или повышение выработки кожного сала.

*Нарушения реакции зрачков на свет* может приводить к ухудшению зрения в темноте и появлению неприятных ощущений в глазах при ярком свете.

## **5. Как устанавливается диагноз**

Болезнь Паркинсона очень вариабельна в своих проявлениях, поэтому установка диагноза часто представляет собой непростую задачу, с которой может справиться только опытный специалист. Заболевание появляется исподволь и медленно прогрессирует, поэтому на самых ранних этапах симптомы могут быть не заметны. Однако есть определенные критерии, которые позволяют диагностировать эту болезнь.

Критерии включают в себя:

- Гипокинезию – замедленность движений,
- Ригидность – повышение мышечного тонуса,
- Тремор покоя – дрожание конечностей в расслабленном состоянии.

Для поставки диагноза требуется наличие гипокинезии в сочетании либо с ригидностью, либо с тремором покоя. Однако чаще всего присутствуют все три симптома. Если болезнь находится на ранней стадии, то подтверждение диагноза может занять несколько месяцев, когда клинические симптомы станут более явными. Диагностировать болезнь Паркинсона помогают также оценка хода заболевания и эффективности лечения.

Традиционные дополнительные методы исследования, как лабораторные, так и инструментальные, не выявляют специфических изменений при болезни Паркинсона и используются главным образом для исключения других заболеваний.

Учитывая сложность постановки диагноза болезни Паркинсона, особенно при отсутствии достаточного опыта врача, были разработаны Критерии клинической диагностики болезни Паркинсона Международного общества болезни Паркинсона и двигательных расстройств. Данные критерии учитывают весь спектр симптомов, характерных для болезни Паркинсона и указывающих на этот диагноз, а также тех, наличие которых свидетельствуют о другой болезни.

### **6. Заболевания, похожие на болезнь Паркинсона**

Примерно 10 – 15% случаев паркинсонизма вызываются не болезнью Паркинсона, а другими дегенеративными заболеваниями головного мозга. Для этих болезней характерно более обширное вовлечение нервной системы, не ограничивающееся только черной субстанцией, поэтому они проявляются комбинацией паркинсонизма с другими симптомами («паркинсонизм-плюс»). Из этой группы особенно часто встречаются мультисистемная атрофия и прогрессирующий надъядерный паралич.

Для мультисистемной атрофии помимо паркинсонизма характерно раннее развитие тяжелой вегетативной недостаточности, выражающейся в резком снижении давления после приема пищи, особенно после завтрака (постпрандиальная гипотензия), что проявляется слабостью, сонливостью после завтрака, желанием принять горизонтальное положение и подремать, в невозможности удержать артериальное давление в вертикальном положении (ортостатическая гипотензия), что пациент ощущает в виде невестибулярного головокружения, ощущения неустойчивости и слабости, а также в императивных позывах на мочеиспускание, которые требуют очень быстрого осуществления акта мочеиспускания и могут привести впоследствии к недержанию мочи. У некоторых пациентов с мультисистемной атрофией присоединяются отеки на ногах. Иногда ведущим двигательным синдромом является не паркинсонизм, а нарушение координации движений вследствие дегенерации мозжечковых структур. У пациентов рано нарушается речь, она становится неразборчивой, высокотоновой или разноамплитудной. Сногворение и возбуждение во сне в виде размахивания руками, ногами, имитации бега тоже очень характерный и ранний симптом мультисистемной атрофии.

При прогрессирующем надъядерном параличе помимо синдрома паркинсонизма рано развиваются нарушения равновесия, пациенты отмечают появление частых падений (как правило, пациенты падают назад), нарушения движений глаз, расстройства речи



(голос становится очень низким и грубым, с металлическим оттенком), появляются проблемы с глотанием. Одной из ключевых особенностей «паркинсонизма-плюс» или атипичного паркинсонизма, как его еще называют, является отсутствие эффекта или недостаточный эффект от принимаемой противопаркинсонической терапии. На МРТ-снимках головного мозга в боковой проекции при прогрессирующем надъядерном параличе нередко (но не всегда!) выявляется атрофия среднего мозга или симптом «колибри», так как ствол мозга с атрофичным средним мозгом напоминает птичку колибри с тонким длинным клювиком.

При деменции с тельцами Леви синдрому паркинсонизма предшествуют (или развиваются параллельно с ним) когнитивные нарушения (нарушение внимание, мышления, зрительно-пространственных функций), быстро достигающие степени деменции. У пациентов очень рано (иногда до начала приема противопаркинсонических препаратов или вскоре после их назначения) появляются психотические нарушения в виде зрительных галлюцинаций, необычных ощущений присутствия кого-то в комнате, ощущения прохождения «тени». Пациенты нередко отмечают, что «видят» кошку или других мелких зверьков, иногда каких-то людей, карликов. Кроме того, при деменции с тельцами Леви очень часто выявляются выраженные вегетативные нарушения (ортостатическая или постпрандиальная гипотензия, учащенное мочеиспускание, сначала в ночное время, а затем и днем, недержание мочи).

Изредка причиной паркинсонизма бывают интоксикации (например, отравление угарным газом, марганцем, цианидами, метиловым спиртом) или черепно-мозговая травма. Широко распространенный в прошлом постэнцефалитический паркинсонизм, имевший инфекционное происхождение, в последние десятилетия диагностируется исключительно редко.

Компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга позволяет диагностировать сосудистые поражения мозга, гидроцефалию или опухоли, которые также иногда бывают причиной паркинсонизма.

В течение многих лет сосудистый паркинсонизм, возникающий как осложнение инсультов или дисциркуляторной энцефалопатии, ошибочно диагностировали у многих пациентов с болезнью Паркинсона. На самом деле сосудистый паркинсонизм встречается довольно редко (на его долю приходится не более 5 - 6% паркинсонизма), однако его диагностика очень важна, поскольку он требует особого подхода к лечению. Для диагностики сосудистого паркинсонизма должна быть определенная клиническая картина, как правило, отличающаяся от симптомов болезни Паркинсона. Так, при сосудистом паркинсонизме редко наблюдается тремор, симптомы преобладают в ногах, отсутствуют

симптомы возбуждения во сне (сноговорение, размахивание руками и т.п.), отмечается недостаточный эффект препаратов допа и ее производных. На МРТ головного мозга для диагностики сосудистого паркинсонизма обязательно должны присутствовать четкие изменения в структурах, отвечающих за развитие паркинсонизма (черная субстанция среднего мозга, таламус, скорлупа). Без этих признаков диагноз сосудистого паркинсонизма недостоверен.

У больных с паркинсонизмом важно исключить и его возможную лекарственную причину. Лекарственный паркинсонизм обычно вызывается антипсихотическими средствами (такими как хлорпромазин\*\*, галоперидол\*\*, трифлуоперазин\*\*, сульпирид\*\*, тиоридазин\*\* и др.), которые особенно часто используются в психиатрической практике, но может быть так- же вызван метоклопрамидом, применяющимся для лечения тошноты, рвоты и других желудочно-кишечных расстройств, циннаризином, применяемым для улучшения мозгового кровообращения, или гипотензивными препаратами, содержащими резерпин. При лекарственном паркинсонизме после отмены препарата в большинстве случаев симптомы исчезают в течение 4 – 8 нед, но иногда восстановление затягивается на несколько месяцев и даже лет.

Паркинсонизм нередко ошибочно диагностируют у больных с эссенциальным тремором. Эссенциальный тремор (доброкачественное семейное дрожание) – заболевание, основным симптомом которого является дрожание, проявляющееся, в отличие от паркинсонического, не в покое, а при движении (например, при письме, поднесении ложки ко рту или наливании воды в стакан). В отличие от болезни Паркинсона, эссенциальный тремор с самого начала наблюдается в обеих руках, нередко у больных возникает дрожание головы. Эссенциальный тремор встречается в 2 – 4 раза чаще, чем паркинсонизм, нередко возникает в более молодом возрасте, прогрессирует очень медленно, в легких и умеренных случаях не требует лечения. Примерно у половины больных с эссенциальным тремором имеются родственники, страдающие тем же заболеванием.

## **7. Лечение болезни Паркинсона**

Поддержание двигательных функций зависит от двух основных составляющих: успешной лекарственной терапии и адекватной физической активности.

Все лечение должно проводиться под наблюдением Вашего врача, который оценит его эффективность и безопасность. К сожалению, все препараты имеют побочные эффекты, некоторые из них делают тот или иной препарат нежелательным или

противопоказанным именно для Вас. Весь возможный спектр побочных действий отражен во вкладыше-инструкции к препарату.

Чтение этого списка некоторых пациентов повергает в «ступор», однако надо понимать, что по-настоящему опасные препараты не допускаются в клиническую практику, а большинство указанных во вкладыше побочных эффектов встречаются крайне редко. В любом случае польза, которую вы извлекаете из приема препарата, как правило, на порядок выше той опасности, которую создают побочные действия. Конечно, из этого правила есть исключения, о которых хорошо знают врачи, выписывающие Вам тот или иной препарат. И тем не менее, если при знакомстве со вкладышем у Вас появились сомнения в безопасности данного препарата для вас, посоветуйтесь со своим врачом.

В настоящее время выпускаются противопаркинсонические препараты, которые можно принимать один раз в день, что делает лечение более удобным. Тем не менее, многие средства вам придется принимать несколько раз в день, а с учетом необходимости приема сразу нескольких лекарств схема лечения может быть достаточно сложной.

Чтобы не забывать принимать каждый из препаратов в отведенное для него время (а это очень важно для успеха лечения), мы рекомендуем приобрести специальную пластмассовую планшетку с несколькими отделениями (таблетницу) или просто воспользоваться пустыми пузырьками от лекарств. В зависимости от того, как часто врач назначил вам лекарство в течение дня, на каждом пузырьке вы пишете, например: «утро», «день», «вечер», или «8, 12, 16, 20 часов». Лекарства в эти пузырьки Вы или Ваши близкие кладете накануне вечером, практически исключая таким образом неправильный прием лекарств. На напоминание о необходимости приема препаратов в нужное время можно запрограммировать современные «умные» телефоны, планшеты и другие электронные приборы.

У некоторых больных противопаркинсонические препараты вызывают тошноту, а иногда и рвоту. Как правило, тошнота и рвота вызываются не раздражением желудка, как считают многие пациенты, а стимуляцией особого участка мозга – так называемого «рвотного центра», который содержит дофаминовые рецепторы. В течение 2 нед. рецепторы рвотного центра обычно адаптируются к принимаемому вами дофаминергическому средству, и ощущение тошноты проходит. Для уменьшения тошноты в начальный период лечения или после существенного увеличения дозы лекарства следует принимать во время или сразу после еды. В последующем некоторые препараты (в первую очередь леводопу) следует принимать на пустой желудок – при таком приеме их действие усиливается, наступает быстрее и длится дольше. Если тошнота препятствует приему назначенного препарата, врач порекомендует вам принимать в

течение 2 – 3 нед домперидон, который блокирует рецепторы рвотного центра, но при этом не усилит симптомы паркинсонизма.

Других побочных эффектов лекарств, как и тошноты, также не следует бояться, поскольку все они могут быть ликвидированы при изменении дозы лекарства или замене препарата лечащим врачом.

Одним из универсальных приемов, к которым прибегают врачи для уменьшения риска побочных эффектов, является титрование дозы: первоначально тот или иной препарат назначается в минимально возможной дозе, а затем дозу постепенно в течение нескольких недель доводят до эффективной при условии хорошей переносимости препарата. При этом дозу препарата стараются ограничить, добиваясь не полного устранения симптомов, а достаточного функционального улучшения, позволяющего больному продолжить работу или сохранить независимость в быту.

#### **8. Побочные эффекты, появляющиеся при длительном приеме препаратов допа и ее производных**

Вот уже более 50 лет наиболее эффективным средством лечения болезни Паркинсона остается леводопа (L-ДОФА – левовращающий изомер аминокислоты дезоксифенилаланина). По эффективности она опережает любой другой противопаркинсонический препарат и даже нейрохирургическое вмешательство. Она обеспечивает наиболее гарантированный противопаркинсонический эффект, вызывая улучшение практически у 100% пациентов с болезнью Паркинсона. Ее приема не может избежать ни один пациент с болезнью Паркинсона, стремящийся максимально продлить период своей активной жизнедеятельности. Леводопа считается «золотым стандартом» лечения болезни Паркинсона. Она увеличивает продолжительность жизни пациентов. На сегодняшний день убедительных данных о нейротоксическом влиянии препарата допа и ее производные не существует. Более того, нельзя исключить способность небольших доз препарата допа и ее производные оказывать нейропротективное действие.

После приема внутрь леводопа проникает в мозг и превращается там функционирующими нервными клетками в дофамин, возмещая его дефицит. Современные препараты содержат комбинацию препарата допа и ее производные с ингибитором фермента ДОФА-декарбоксилазы, который блокирует метаболизм препарата допа и ее производные в периферических тканях, в результате чего большая часть препарата допа и ее производные попадает в головной мозг и снижается вероятность побочных действий, связанных с периферическим действием препарата. На ранней стадии болезни Паркинсона даже небольшие дозы препарата допа и ее производные зачастую дают серьезный эффект, почти полностью устраняя симптомы паркинсонизма. К

сожалению, через несколько лет после начала лечения леводопой у значительной части больных реакция на препарат меняется: снижается продолжительность действия разовой дозы, появляются насильственные движения (дискинезии). Больной принимает назначенную разовую дозу препарата допа и ее производные, она начинает действовать минут через 40 – у больного наступает период «включения», характеризующийся уменьшением симптомов паркинсонизма, а уже через 3 – 4 ч, а в последующем еще быстрее – уже через 2 – 2,5 ч – эффект препарата ослабевает – наступает период «выключения» со снижением двигательной активности. Иногда «включение» и «выключение» сопровождаются непроизвольными (насильственными) движениями различного характера. В течение дня бывают также застывания при ходьбе, когда на несколько секунд или минут больной не может сдвинуться с места. Для больных с указанным расстройством особенную трудность могут представлять повороты или прохождение через относительно узкий дверной проем. Колебания двигательной активности, возможные в широком диапазоне – от избыточной двигательной активности на пике дозы до резкого ослабления двигательных возможностей в периоде «выключения», в медицинской литературе называются моторными флуктуациями.

Различают несколько видов моторных флуктуаций. Феномен «истощения» конца действия дозы характеризуется постепенным предсказуемым частичным возвращением симптомов паркинсонизма к концу действия очередной дозы препарата допа и ее производные. Многие пациенты по мере истощения эффекта действия разовой дозы препарата допа и ее производные отмечают, кроме того, угнетение настроения, тревожность, потливость, сердцебиение, нарастание болевых ощущений и т.д. («немоторные флуктуации»).

Со временем переход пациента из состояния «включения» в состояние «выключения» становится все более кратким и резким, что обозначается как феномен «включения–выключения».

Иногда период «выключения» наступает внезапно, независимо от времени приема препарата. Помимо вышеупомянутых флуктуаций возможно замедленное развитие «включения» или полное отсутствие «включения», когда прием очередной дозы не сопровождается улучшением клинической симптоматики или наступает недостаточно быстро.

На фоне «включения» (на пике дозы препарата допа и ее производные) могут возникать быстрые «танцующие» (хореоформные) движения, преимущественно вовлекающие верхнюю половину тела («дискинезия пика дозы»). Это своего рода ограничитель, требующий ослабления дофаминергической терапии, поскольку

повышение дозы приведет к усилению дискинезий. В основе данного феномена лежит гиперчувствительность дофаминовых рецепторов. Дистония периода «выключения» представляет собой насильственное, длительное, часто болезненное сведение мышц нижних конечностей, нередко с подошвенным сгибанием или подворачиванием стопы.

Поскольку риск развития флуктуаций и дискинезий зависит от суммарной дозы препаратов допа и ее производных, их принято назначать только при реальном снижении функциональных возможностей больного, которое препятствует его профессиональной или повседневной бытовой активности.

У более молодых больных (до 60 лет) колебания эффекта препарата допа и ее производные развиваются быстрее, поэтому момент назначения препарата допа и ее производные в этой возрастной категории пытаются оттянуть, начиная лечение с других противопаркинсонических препаратов. И только тогда, когда они уже не дают необходимого эффекта и не обеспечивают достаточной подвижности больного, к ним добавляют небольшие дозы препарата допа и ее производные. Вместе с тем, ряд специалистов полагают, что излишнее откладывание назначения препарата допа и ее производные не является оптимальной тактикой в ведении больных, так как нередко сопровождается недостаточным контролем симптомов. Между тем, адекватная коррекция двигательных функций является главным залогом лучших долгосрочных результатов лечения.

Периоды «выключения» и дискинезии бывают мучительными для пациентов, и у них может возникнуть соблазн облегчить свое состояние приемом внеочередной дозы препарата допа и ее производные или другого противопаркинсонического средства. Зачастую по механизму порочного круга это приводит к усугублению нестабильности состояния пациента. В силу этого любые изменения схемы лечения, особенно при флуктуациях, должны быть согласованы с лечащим врачом. Коррекция флуктуаций и дискинезий - сложная задача даже для опытного специалиста, и ее удается решить только при тесном взаимодействии врача и пациента.

Цель коррекции схемы лечения заключается в максимальном увеличении длительности периода «включения» в отсутствие или при минимальной представленности дискинезий. Заполнение пациентом дневника с указанием повседневной активности с интервалом 1 ч может помочь специалисту проанализировать соотношение периода «выключения» с дискинезиями, а также их появление относительно времени приема лекарственных препаратов.

При уменьшении длительности действия препарата допа и ее производные (феномен «истощения» конца дозы) большинство специалистов вначале прибегают к

дроблению дозы препарата допа и ее производные (уменьшению разовой дозы при сокращении интервала между приемами препарата) и переходу с препарата немедленного высвобождения на препарат с длительным высвобождением. Кроме того, действие препарата допа и ее производные можно усилить, улучшая ее всасывание. Для этого препарат принимают как минимум за 60 мин до еды и не ранее чем через 2 ч после приема пищи. Кроме того, уменьшают потребление белка в течение дня (аминокислоты, образующиеся при распаде пищевых белков, конкурируют в кишечнике с леводопой за всасывание).

Застывания, развивающиеся в период «выключения», реагируют на приемы, уменьшающие фазу «выключения». Полезно обучение пациента приемам преодоления застываний путем ходьбы на месте, необычных танцевальных движений, перешагивания через воображаемую черту, проведенную на пути больного, или использования специальной трости с откидывающейся вниз тонкой металлической планкой, перешагивая через которую, пациент может тронуться с места.

Другие рекомендации при застываниях:

- прекратите попытки продолжить движение;
- попытайтесь переминуться с одной ноги на другую;
- слегка согните ноги в коленях, оторвите стопу от пола и шагните вперед;
- посчитайте «раз, два, три» или скомандуйте себе «левой-правой, левой-правой»;
- напевайте ритмичную мелодию;
- представьте звук шагов по мостовой и поднимите ногу для того, чтобы сделать шаг;
- попытайтесь подражать ходьбе идущего впереди человека;
- если у вас есть проблема с преодолением узкого пространства, попытайтесь взглянуть за его пределы: вообразите себе то место, где вы окажетесь, минуя это пространство.

В тех случаях, когда переход от «включения» к «выключению» становится непредсказуемым, возможен возврат к менее частому приему относительно больших доз препаратов допа и ее производных («наслаивание доз»). Это приведет, с одной стороны, к увеличению периода «включения» в дневной период, когда пациенту надо активно действовать; с другой стороны, период «выключения» также увеличится, но передвинется на вечернее время и станет более предсказуемым. Лечение флуктуаций типа «включения–выключения» усложняется, когда период «включения» сопровождается дискинезиями. В этих случаях однозначно удовлетворительного решения может не быть, и сам пациент

должен решить, смириться ли ему с гиперкинезами во время «включения» или страдать от длительного периода «выключения». Обычно пациенты выбирают первое.

Но иногда полностью избавиться от моторных флуктуаций не удастся. Тогда остается приспособиться к ним: все необходимые вам дела вы делаете в часы, когда чувствуете себя лучше, остальные часы проводите за занятием, не требующим движений: чтением, просмотром телепередач, прослушиванием радио.

В отечественной клинической практике у пациентов с болезнью Паркинсона часто применяют лекарственные средства, эффективность которых при этом заболевании убедительно не доказана. Часто это так называемые «сосудистые препараты», нередко вводимые внутривенно капельно. Их назначение часто обосновывается наивными и архаичными представлениями о связи болезни Паркинсона с «плохими сосудами головного мозга», которые у большинства пациентов, даже преклонного возраста, существенно не страдают. Положительный опыт их применения, если он и существует, объясняется не чем иным, как эффектом плацебо.

Эффект плацебо достигается верой пациента во врача, неправильно донесенной или неточно воспринятой информацией, силой традиций, а иногда и отчаянием пациента в методах классической медицины. Специалисты, занимающиеся лечением болезни Паркинсона, прекрасно знают, что значительная часть больных хорошо реагирует на плацебо, но этот эффект никогда не бывает стойким. Важнее всего, чтобы неэффективные препараты и другие методы лечения не препятствовали проведению адекватной терапии заболевания, промедление с которым может иметь неблагоприятные долговременные последствия.

В целом, пациенты с болезнью Паркинсона должны соблюдать осторожность при применении любых лекарственных средств, некоторые из которых несут опасность ухудшения их состояния. Прежде всего это относится к антипсихотическим средствам. То же можно сказать и о ряде препаратов, широко применяющихся в неврологической и терапевтической практике, но способных блокировать дофаминовые рецепторы и усиливать симптомы паркинсонизма: циннаризин (включая комбинированные препараты циннаризина и парацетама\*\*), метоклопрамид\*\*, прометазин. Препараты железа, назначаемые при железодефицитной анемии, могут снижать эффективность препаратов допа и ее производных и нередко требуют увеличения ее дозы.

Будьте осторожны с препаратами, которые вызывают седативный эффект, включая снотворные, особенно если они обладают длительным действием (например, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин\*\*). При их применении сообщайте лечащему врачу о выраженности седативного эффекта, возможном усилении симптомов в дневное время.



С другой стороны, такие «ноотропные» препараты, как пирацетам\*\*, способны у некоторых пациентов вызвать возбуждение.

Наконец, следует иметь в виду, что при оперативных вмешательствах, проводимых по поводу сопутствующих заболеваний, для наркоза нередко используют препараты для общей анестезии – препараты с сильнейшим седативным эффектом, способные вызывать искусственную кому, необходимую для проведения хирургического вмешательства. У пожилых людей они могут спровоцировать спутанность сознания. Некоторые хирургические операции могут быть проведены под действием менее опасных препаратов, при некоторых состояниях можно обойтись без хирургического вмешательства. Спросите лечащего врача об альтернативных способах лечения, прежде чем выбрать хирургическое вмешательство.

Список препаратов, способных вызвать ухудшение у пациентов с болезнью Паркинсона, весьма обширен, поэтому имеет смысл перед началом регулярного приема нового препарата, даже если он выписан по поводу иного заболевания, посоветоваться с неврологом.

Быстрый прогресс в изучении патогенеза болезни Паркинсона, а также развитие новейших медицинских технологий (в частности, методика подсаживания стволовых клеток, способных занять место гибнущих клеток, или генетическая терапия) позволяют надеяться, что в ближайшее десятилетие будет найден способ существенно замедлить прогрессирование этого заболевания.

## **10. Правила визита к врачу**

Для извлечения максимальной пользы от визита к врачу попробуйте придерживаться следующих несложных рекомендаций.

- Большинство врачей приветствует, если вы познакомитесь с информацией, касающейся вашего заболевания. Это поможет вам участвовать в принятии решений по поводу терапии, вы сможете более точно сформулировать свои жалобы.
- Заранее составьте список вопросов к врачу, которые у вас возникли.
- Не откладывайте надолго визит к врачу, который вас наблюдает, особенно если чувствуете ухудшение или осложнения лечения.
- На каждый визит берите с собой все лекарственные препараты, которые вы сейчас принимаете.
- Не принимайте перед визитом к врачу какого-либо дополнительного средства - врачу важно видеть, как работает та схема терапии, на которой вы находитесь в данное время.
- Во время визита будьте откровенны с врачом.

- Не бойтесь задавать вопросы и обсуждать с врачом те симптомы, которые, на ваш взгляд, не связаны с болезнью Паркинсона.
- Записывайте ответы на ваши вопросы, рекомендации врача, чтобы не забыть.
- Важно понимать, что вы не остаетесь один на один с вашим заболеванием: существует много специалистов, способных вам помочь.

## 11. Нейрохирургическое лечение

Нейрохирургическое лечение в настоящее время проводится по двум основным показаниям:

- тяжелые дезадаптирующие флуктуации и дискинезии, не улучшающиеся оптимальным лекарственным лечением;
- выраженное дрожание, резистентное к лекарственным средствам.

При болезни Паркинсона возможны следующие варианты нейрохирургического вмешательства:

- Электростимуляция глубоких структур мозга
- Стереотаксическая таламотомия и паллидотомия
- Таламотомия фокусированным ультразвуком

*Электростимуляция глубоких структур головного мозга* во всем мире рассматривается как высокоэффективный метод лечения развернутых и поздних стадий болезни Паркинсона. В качестве основных мишеней при расстройствах движений используются субталамическое ядро, внутренний сегмент бледного шара и ядра таламуса.

Нейростимуляция осуществляется с помощью автономных имплантируемых систем и обеспечивает неструктурное, обратимое изменение активности структур головного мозга. После имплантации электродов в вещество головного мозга их концы проводятся под кожей в область шеи, где присоединяются к импульсному генератору. Для управления параметрами стимуляции используется ручной пульт – программатор. Во время проведения хирургического вмешательства пациент остается в сознании. Для хирурга важно сохранять контакт с пациентом, чтобы иметь возможность обсудить с ним его ощущения. Сам головной мозг не имеет болевых рецепторов и, соответственно, болевых ощущений у пациента не возникает. Продолжительность оперативного вмешательства составляет несколько часов. Большинство пациентов после подобного вмешательства остаются на противопаркинсонической терапии, однако ее доза уменьшается.

Многочисленные исследования подтвердили, что электростимуляция глубоких структур головного мозга обладает хорошим профилем безопасности, особенно у лиц

младше 75 лет. Однако, как и любое другое оперативное вмешательство, подобная процедура сопровождается некоторым процентом осложнений, который минимален в случаях, когда работает опытная команда хирургов. Эффективность нейростимуляции определяется тремя основными моментами: 1) отбором пациентов для хирургического лечения; 2) точной имплантацией электрода в выбранную мишень; 3) индивидуальной программой электростимуляции и адаптированной к ней медикаментозной терапией.

При *деструктивных стереотаксических операциях* производится разрушение определенной структуры мозга, отвечающей за тот или иной симптом заболевания, что ведет к уменьшению симптомов болезни. Таламотомия используется для уменьшения одностороннего тремора. Показанием к паллидотомии является появление односторонних дискинезий на противоположной стороне.

*Фокусированный ультразвук* – это современная малоинвазивная медицинская технология, используемая для ультразвуковой термодеструкции вещества головного мозга без разреза мягких тканей и костей черепа. Более 1000 ультразвуковых лучей фокусируются в конкретно заданной точке в веществе головного мозга, например, в базальных ганглиях, и создают в ней тепловую деструкцию. На протяжении всей процедуры пациент находится в сознании, а на 3-тесловом магнитно-резонансном томографе производится запись МР-термографии. Это позволяет непрерывно поддерживать нейровизуализационную и клиническую обратную связь с пациентом. Сама процедура продолжается около 3 - 4 часов, а максимальный эффект развивается спустя 2 - 3 месяца.

В настоящее время этот метод применяется при болезни Паркинсона только в случае резистентного к терапии тремора. Технология фокусированного ультразвука имеет ограничение в применении, в частности, она не подходит для использования у пациентов с высокой плотностью костной ткани, что препятствует прохождению ультразвука через кости черепа.

Основное преимущество данного метода - это отсутствие хирургического вмешательства и всех вытекающих отсюда последствий: нет риска инфицирования, нет имплантантов, нет необходимости в программировании, а также нет постоянных переживаний пациента о том, исправно ли работает стимулятор. Все это позволяет значительно сократить длительность пребывания в больнице и облегчает послеоперационный восстановительный период в целом.

Главным недостатком фокусированного ультразвука, как и других деструктивных операций, является необратимость его эффекта, что при двустороннем воздействии на

структуры-мишени в головном мозге сопряжено с высоким риском развития нарушений ходьбы и речи. В связи с этим, воздействие проводится только с одной стороны.

Фокусированный ультразвук является альтернативой традиционному нейрохирургическому лечению, так как может быть использован у пациентов, которым оно противопоказано из-за сердечно-сосудистых заболеваний или проблем со свертываемостью крови.

## **Как научиться жить с болезнью Паркинсона**

### **1. Ваше отношение к диагнозу**

Когда опытный невролог приходит к заключению о том, что у Вас болезнь Паркинсона, ни Вам, ни Вашим близким не следует впадать в отчаяние. Конечно, эту болезнь пока невозможно радикально вылечить. Она неизбежно ограничивает Вашу активность и на работе, и дома. Она требует непрерывного лечения, в том числе постоянного приема лекарственных средств. Но в наши дни, когда имеется много разных противопаркинсонических препаратов, существует возможность контролировать ее симптомы. Своевременное и правильно подобранное лечение способно сохранить на многие годы Вашу профессиональную и бытовую активность.

Для того чтобы Вы могли выбрать правильную линию поведения, можем предложить Вам следующие советы.

- Выберите лучшего, по Вашему мнению, врача и во всем ему доверять. Выполнять все указания врача в отношении лечения. Если возникают какие-то вопросы в отношении лечения, следует консультироваться с врачом о том, как быть дальше. В настоящее время почти в каждом регионе нашей страны работают врачи, специализирующиеся на лечении Вашего заболевания, которые всегда смогут дать нужный совет.

- Ни в коем случае не занимайтесь самолечением! Возьмите за правило применять только такое лечение, которое назначил или одобрил Ваш врач. Вы всегда можете обсудить с врачом различные варианты лечения и вместе определить тактику терапии.

- Организуйте свою работу и наладьте взаимодействие со своими близкими так, чтобы Вы чувствовали себя по возможности максимально уверенным и независимым. Подумайте, что Вы сможете сделать в новых условиях, когда болезнь ограничила вашу обычную двигательную активность, что может помочь вам раскрыть свои возможности. Учитесь спокойно реагировать на неуместное любопытство окружающих.

- Общение с людьми, имеющими те же проблемы, что у Вас, поможет вам справиться с трудностями. Старайтесь не идти на поводу у трудностей и преодолевать их.

- Создайте определенный распорядок дня, учитывающий Ваше состояние, и регулярно придерживайтесь его. Максимальный уровень активности должен приходиться на время лучшего самочувствия, как правило это первая половина дня. Вечером позвольте себе расслабиться и отдохнуть.

- Очень важен достаточный и качественный сон, поэтому старайтесь спать не менее 7 - 8 часов за ночь. Ложиться спать и вставать утром лучше в одно и то же время.

- Выполняйте рекомендованный комплекс физических упражнений. Старайтесь не сокращать, а наоборот, расширять свою двигательную активность. Это не только поддержит ваши физические возможности, но и, как показывают научные исследования, может затормозить прогрессирование заболевания.

## **2. Повседневная активность**

Под повседневной активностью понимают любые формы деятельности человека в течение дня. Она включает в себя деятельность на работе, любые виды работы по дому, разные формы общественной деятельности, знакомство с интересующими вас сферами искусства и событиями общественной жизни, ну и, конечно, внутрисемейные и другие межличностные отношения на работе и в быту.

Слово «активность» подразумевает, что вся повседневная деятельность осуществляется вами по собственному желанию, согласно плану, который вы определите для себя сами, но в соответствии с вашими реальными возможностями.

Нет одинаковых больных, одинаковых проявлений болезни и объема физических возможностей. Один болеет еще в трудоспособном возрасте и продолжает работать, другой болеет в пожилом возрасте, и, возможно, кроме болезни Паркинсона у него есть и другие болезни, которые требуют лечения. Соответственно, объем повседневной активности у разных больных неодинаков. У работающих больных он больше, у пожилых неработающих – меньше.

Пожилые пациенты больше нуждаются в советах и психологической поддержке, поэтому наши советы обращены главным образом к пожилым больным, которые сопротивляются трудностям хронического заболевания, и к их родственникам, помогающим преодолевать эти трудности. Для изложения советов и рекомендаций, как лучше организовать повседневную активность и преодолеть возможные затруднения, наиболее удобно мысленно проследить весь ваш день с утра до вечера.

### **Вы проснулись**

Последнюю дозу лекарств вы приняли еще вчера вечером, а утром действие лекарства ослабло, и вам трудно двигаться. Поэтому с вечера на прикроватной тумбочке или столике должна быть приготовлена утренняя доза лекарств и стакан с водой, чтобы ее запить. Для того чтобы принять лекарство, вы должны сесть. Если вы лежите на спине, согните ноги в коленях, упритесь стопами, поднимите таз и повернитесь на бок на ту сторону кровати, куда вы собираетесь сесть. Затем спустите ноги с постели, одновременно опираясь рукой, садитесь на край кровати. В положении сидя вам будет нетрудно принять лекарства.

Ваши лекарства могут подействовать не сразу. Поэтому если нет уверенности, что силы к вам вернулись, не торопитесь вставать. Посидите, подождите, когда начнут действовать лекарства. Вы можете начать надевать домашнюю одежду еще сидя. Одежда должна быть простой, легкой, застегивающейся на крупные пуговицы или застежку-молнию, а может быть вообще без застежек.

Наденьте домашние тапочки. Лучше, если они на резиновой подошве. Чтобы тапочки не соскакивали с ноги, у них должна быть «пятка». Такие тапочки легче надеть, пользуясь «язычком».

### **Вы встаете с постели**

Вы уже оделись. Лекарство начинает действовать. Вы можете вставать.

У здорового человека с этим нет проблем, потому что руки, ноги, туловище автоматически двигаются согласованно и здоровый человек не задумывается, как делать движения – просто встал и пошел.

При болезни Паркинсона согласованность и автоматизм движений уменьшаются, поэтому больному приходится думать о том, как совершить те или иные движения.

Для того чтобы встать с постели, нужно отодвинуть стопы кзади, под край кровати. Стопы нужно установить «на ширину плеч». Затем вы наклоняете туловище вперед, кладете ладони на колени и, упираясь руками в колени, плавно встаете. Кстати, точно таким же образом вы можете вставать и со стула.

### **Утренний туалет и гигиена**

Поднявшись с постели, вы направляетесь в туалет. Если у вас в последнее время после утреннего приема лекарств не сразу появляется уверенная ходьба и надежное равновесие, то на пути Вашего следования к туалету (да и на пути в другие помещения) на стенах должны быть приделаны скобки (наподобие ручек от двери) или поручни, за которые вы можете держаться при ходьбе. Такая предосторожность поможет предупредить падение, ушибы и травмы.

Чтобы вы могли уверенно сесть на унитаз, на стенах в туалете тоже должны быть приделаны скобы. Они же облегчают вам потом вставание с унитаза.

Для того чтобы умыться, Вы закрываете глаза. Не видя окружающих предметов, вы можете потерять равновесие, пошатнуться и упасть. Поэтому и в этом случае скоба рядом с умывальником не помешает.

При умывании не просто плескайте воду в лицо, а протирайте лицо, шею, уши, надплечье с некоторым усилием. Такое умывание становится и лечебной гимнастикой, и легким самомассажем. Некоторые врачи рекомендуют пользоваться электрической зубной щеткой, а мы советуем простую зубную щетку, причем желательно, чтобы Вы чистили зубы поочередно то левой, то правой рукой. В этом случае гигиеническая процедура превращается в нетрудную лечебную гимнастику.

Мужчина кроме умывания должен еще и побриться. Если у вас получается привычное бритье с намыливанием щек и безопасной бритвой, так и продолжайте. Однако бритье электрической бритвой имеет некоторые преимущества: не нужно намыливать лицо, бриться можно сидя и не обязательно в ванной комнате. Конечно, это следует делать в те часы и дни, когда Вы чувствуете себя лучше.

В ванной комнате рядом с ванной и на дно самой ванны нужно положить резиновые коврики – тогда Вы не поскользнетесь. Чтобы войти в ванну, следует держаться за скобы на стенах.

Принимать ванну лучше сидя, так Вам будет удобнее намылить тело. При болезни Паркинсона нарушается терморегуляция и можно легко перегреться, поэтому температура воды не должна быть высокой.

После того как вы помылись, вытереться полотенцем лучше не выходя из ванны. Потом, держась за скобы, Вы выходите из ванны и надеваете легкую домашнюю одежду.

После принятия ванны следует отдохнуть полчаса или больше. В зависимости от ваших привычек вы можете отдыхать в постели, на диване, в кресле. Глубокое низкое кресло Самое неподходящее место для отдыха: в нем можно уснуть в неудобной позе, из него бывает трудно подняться.

### **Выход из дома за покупками**

Если пациент ведет домашнее хозяйство самостоятельно или имеет силы помочь своей семье, то он должен позаботиться о своевременном приобретении продуктов. Правильное планирование приобретения скоропортящихся продуктов и продуктов длительного хранения особенно важно при самостоятельном ведении хозяйства.

Нет ничего зазорного, если вы будете записывать себе в блокноте, что нужно купить сегодня, завтра и т.д.

Если вы выходите за продуктами ежедневно, то вам следует определить тот вес, который вы без труда можете донести до дома – обычно это 2 – 3 кг.

Если обстоятельства сложились так, что вам приходится за один раз купить больше продуктов, то нужно обзавестись специальной сумкой на колесиках.

### **Прием пищи**

Каждый из приемов пищи должен быть приурочен ко времени дня, когда вы чувствуете себя бодрее. Старайтесь принимать пищу каждый день в одно и то же время, так как время приема многих препаратов зависит от приема пищи. Главным образом это касается препаратов допа и ее производных. Всасывание препарата допа и ее производные в желудке зависит от скорости эвакуации его содержимого (перехода пищи в кишечник) и значений кислотности желудочного сока. Наличие пищи в желудке замедляет и ухудшает всасывание препарата допа и ее производные и ее эффективность снижается. Поэтому препараты допа и ее производные желателно принимать за 45 - 60 минут до еды или через полтора-два часа после нее.

Обстановка кухни должна быть удобной и доступной. Надо максимально облегчить процесс приготовления пищи. Все продукты заранее должны быть готовы к употреблению, вам остается лишь что-то нарезать и что-то подогреть.

Стол, за которым вы едите, должен располагаться недалеко от места подогревания пищи. Не следует ходить с горячим блюдом через всю комнату и тем более в другое помещение. На столе все должно быть подготовлено заранее: посуда, продукты, которые вы любите употреблять во время еды (хлеб, специи, вода, соки, фрукты и т.д.).

Ешьте не торопясь, содержимое каждой следующей ложки направляйте в рот только после того, как проглотили содержимое предыдущей ложки или сделали глоток воды. Во время еды могут возникнуть проблемы, связанные с пережевыванием и проглатыванием пищи (кусочек застревает в горле). Это связано с тем, что из-за паркинсонизма глотательные мышцы также ослаблены и хуже справляются со своей функцией.

### **Советы для облегчения глотания:**

- во время еды сидите прямо;
- при глотании немного наклоните голову вперед;
- ешьте маленькими порциями, не берите в рот следующую порцию, если предыдущая проглочена не до конца;
- отведите на прием пищи достаточно времени и не разговаривайте во время еды;
- жидкость отпивайте маленькими глотками;
- при необходимости употребляйте измельченную пищу;



- сконцентрируйтесь на движениях языка;
- после каждого проглатывания еды пейте немного жидкости;
- лучше есть чаще и понемногу;
- если возникает желудочно-пищеводный рефлюкс, из-за которого желудочный сок поднимается в пищевод (изжога, отрыжка), после еды не рекомендуется лежать.

Для глотания важна консистенция пищи. Сухие или жареные продукты проглатываются и перевариваются труднее, чем отварные продукты, кремы и пюре. Из одних и тех же продуктов можно приготовить самые разные блюда.

Если процессу еды мешают дрожание рук и неуклюжесть движений, можно использовать доступные вспомогательные средства:

- для питья используйте соломинку и стакан с крышкой или утяжеленный стакан;
- пользуйтесь крепящимися к столу тарелками, задний край которых выше;
- покрытие стола должно быть шероховатым;
- если пища состоит из маленьких кусочков, пользуйтесь ложкой вместо вилки;
- ручки кружек и рукоятки ножей-вилочек обмотайте чем-либо, чтоб они стали шире, их будет удобнее держать;
- для удобства можно пользоваться кружкой с двумя ручками.

Если Вы устали во время еды, то вам следует отдохнуть полчаса. Если усталости нет или Вы уже отдохнули, то не спеша помойте посуду и приведите в порядок разделочный стол и стол, за которым Вы едите; после этого также можно полчаса отдохнуть.

Не следует забывать, что состав принимаемой вами пищи может влиять на усвояемость и эффективность принимаемых противопаркинсонических средств. Посоветуйтесь с Вашим врачом или консультантом-диетологом, какая пища более подходит при наличии хронического заболевания, которое уменьшает Вашу двигательную активность, при том что Вы должны регулярно принимать противопаркинсонические препараты, которые сами по себе изменяют аппетит и влияют на деятельность кишечника.

### **Уборка квартиры**

Вы должны правильно оценить свои силы – что Вы можете сделать при уборке сами так, чтобы это не повредило вашему состоянию: вытереть пыль, пропылесосить полы, ковры и другие предметы (например, диван), сделать влажную уборку или помыть пол.

Можем дать вам один совет: не нужно делать так, как это иногда делают здоровые люди: ставить себе цель убрать всю квартиру за полдня или за один день. Когда вы живете один, никогда не нужно делать сразу генеральную уборку. Не стесняйтесь для самого себя

составить расписание уборки и делать ее по частям каждый день недели. Это будет полезной для вас формой ЛФК.

Однако Вы сами должны оценить свои силы и не приниматься за такую уборку, которая Вам не по силам.

### **Стирка белья**

Нужно обзавестись стиральной машиной, которая все сделает за Вас. Но выстиранное и отжатое белье нужно развешивать для окончательной просушки, а потом его еще надо и гладить. Если Вы не чувствуете в себе уверенности, что сможете сделать это сами, то следует попросить помощи. Машина стирает белье, а помощники его развешают и погладят. Также сейчас доступны сушильные машины, в которые белье помещается сразу после стирки. После использования некоторых из них можно даже не гладить белье.

### **Прогулки**

Не стоит объяснять, что прогулки на свежем воздухе в размеренном и привычном для Вас темпе укрепляют Вас, повышают настроение и заряжают бодростью. Многие заболевания имеют необъяснимые загадки, есть своя и у болезни Паркинсона: у многих больных, как только они переступают порог дома и выходят на улицу, улучшается ходьба, и они с удовольствием вышагивают километры на таких прогулках. Поэтому мы считаем прогулки обязательным элементом повседневной двигательной активности.

В ряде случаев прогулки можно сочетать с закупкой необходимых продуктов или выполнением иных хозяйственных или повседневных забот (заплатить за квартиру, приобрести какие-нибудь хозяйственные товары).

### **Двигательная активность в остальное время дня**

Выше мы уже перечислили столько вариантов двигательной активности, что на все остальное остается мало времени. Тем не менее, сидеть у телевизора или радиоприемника, шелестеть страницами газет и книг – не самое лучшее времяпрепровождение для больного с затруднением движений. Чем больше времени в день приходится на двигательную активность, тем лучше. Не думайте, что врач не понимает, что больному вся эта активность дается с большим напряжением воли и сил. Но мы всегда настаиваем, чтобы больной выполнял максимум нагрузки по домашним обязанностям, если это, конечно, не ухудшает его состояния.

Напомним, что усталость после такой работы – это не ухудшение здоровья, и она проходит после отдыха. Поэтому вместо того, чтобы сидеть в кресле или лежать на диване, все полезное время (время, когда сильнее действуют лекарства) следует употреблять с практическим смыслом: стереть влажной тряпкой или губкой пыль с

мебели или подоконников, подмести (протереть) пол на кухне, в ванной и туалете. Ну а если у вас достаточно сил, то пропылесосьте комнаты.

Если остается время после выполнения этих домашних и бытовых работ, следует выполнить упражнения ЛФК.

### **Поездка в гости и прием гостей**

Для любого человека важно общение с родственниками и друзьями. Поэтому Ваше стремление к такому общению и желание его осуществить ваш врач хорошо понимает. Однако, к сожалению, при поездках могут возникнуть затруднения. В связи с этим хотелось бы предложить несколько советов.

- Поездки в гости возможны только в тех случаях, если Вы можете хорошо переносить транспорт, если хватит сил на общение с родственниками и знакомыми в течение нескольких часов.
- Поскольку продолжительность поездки предсказать трудно, возьмите с собой очередную порцию лекарств и небольшую бутылку с водой, чтобы их запить.
- Не стесняйтесь принимать лекарства в назначенное для этого время, где бы вы ни находились.

Выходя на люди, Вы должны помнить, что люди так устроены, что все необычное у них вызывает любопытство. Поэтому они могут разглядывать, как Вы двигаетесь. Наш совет – не обращайтесь на это никакого внимания.

Если Вам трудно ездить в гости, приглашайте родственников и знакомых к себе домой. Конечно, их приход должен совпадать с часами Вашего хорошего состояния.

### **Приготовление ко сну**

Вечернее самочувствие у всех больных разное. Одни так устают за день, что мечтают скорее добраться до постели. Другие могут чувствовать себя достаточно активными, если для них было правильно подобрано время приема вечерней дозы.

В соответствии с обычным для вас вечерним самочувствием вы отводите определенное время для приготовления ко сну. Вы должны приготовить лекарства на следующий день, разложить их по числу приемов в пузырьки с соответствующими надписями. Совершите вечерний туалет и гигиенические процедуры и ложитесь спать. Во сне человек обычно неосознанно меняет положение тела в постели, при этом у него не затекают руки и ноги. При болезни Паркинсона такое изменение положения затруднено. Испытывая дискомфорт, больной просыпается и не сразу может объяснить себе причину пробуждения.

Первое, что следует сделать, – это повернуться на другой бок: упереться стопами, поднять таз, повернуть колени и туловище на другой бок. Иногда для облегчения

поворотов в кровати возле стены делают специальные приспособления (скобы, планки и др.), ухватившись за которые, вы легче совершите поворот.

У вас может возникнуть желание утолить жажду, поэтому на прикроватной тумбочке должен быть приготовлен стакан с водой. Чтобы не разбить стакан и не разлить воду, рядом с вами должен быть выключатель электрического света. Также вместо стакана можно использовать пластиковую бутылку.

Если среди ночи возникает желание посетить туалет, то путь к нему должен быть хорошо освещен.

Если вам трудно ночью дойти до туалета или вы очень боитесь упасть, то с вечера рядом с кроватью на простой стул или низкую устойчивую табуретку следует поставить судно, которым вы воспользуетесь ночью. После туалета ложитесь спать и спите до утра.

Следующим утром вас ждет новый день. Вы должны провести его не хуже, чем сегодняшний.

#### **Советы больным с болезнью Паркинсона, которым предстоит многочасовая поездка в автомобиле, поезде, самолете**

- Вам необходимо обсудить с вашим неврологом особенности вашей поездки.
- Вы должны получить от вашего врача выписку с информацией о течении и особенностях вашей болезни, о том, какие дозы лекарств вы обычно принимаете, при необходимости – рекомендации по коррекции возможных побочных эффектов.
- Если вам ничего не известно о лекарственном снабжении в месте вашего будущего пребывания, лучше взять с собой запас лекарств на 1 – 2 мес.
- Если вам ничего не известно о том, сможете ли вы поесть в ходе поездки в буфете, кафе, ресторане, необходимо взять небольшой запас еды и питья в дорогу.
- В дорогу надевайте удобную одежду и обувь.
- Маленькая надувная подушка позволит вам путешествовать с комфортом и в автомобиле, и в самолете, и в поезде.
- Если вам предстоит длительное путешествие, постарайтесь отдохнуть в течение суток до полета и в течение суток по прибытии.
- Постарайтесь принять больше жидкости за день до вылета и после прибытия. Это позволит вам меньше пить в день полета и сократить количество визитов в туалет.
- Если вам никто не помогает в поездке:
  - Вы должны заранее представить и оценить услуги такси и носильщика;
  - на такси вам следует прибыть в медицинскую комнату аэро- или железнодорожного вокзала;

– сотрудники медицинской комнаты вместе с другим персоналом помогут вам занять место в вагоне поезда или салоне самолета;

– когда вы расположились в купе или на борту самолета, то проинформируйте проводника или стюардессу о своем заболевании, о своих трудностях с передвижением, о том, что вам может потребоваться посторонняя помощь при приеме пищи или посещении туалета.

- По прибытии Вы должны поставить в известность людей из вашего будущего окружения о вашей болезни, трудностях, необходимости принимать лекарства.

- В самые ближайшие дни после приезда Вы должны встретиться с неврологом, который будет в дальнейшем вас наблюдать. Мы надеемся, что вы встретите компетентного специалиста и он будет продолжать оказывать вам квалифицированную помощь, но надеемся также, что вы настороженно отнесетесь к его рекомендациям, если он потребует полностью изменить привычное для вас лечение.

#### **Ваше поведение при эпизодах ухудшения состояния в течение дня или в течение нескольких дней**

Даже у здорового человека самочувствие в разные дни бывает то лучше, то хуже. Такое тем более бывает у больных хроническими заболеваниями, в том числе и болезнью Паркинсона. Причины такого изменения бывают различны: резкие метеорологические колебания и изменения геомагнитного поля Земли, душевные травмы и сильные переживания по этому поводу, внезапно возникшие сопутствующие заболевания – простуда, грипп, появление или обострение заболеваний внутренних органов, нарушение привычной схемы приема лекарств или недостаточность действия назначенных вам прежде препаратов.

Имея многолетний опыт наблюдения и лечения больных с болезнью Паркинсона, мы знаем, что сами больные, как правило, могут точно определить причины временного ухудшения состояния. Тем не менее, в каждом отдельном случае будет лучше, если вы посоветуетесь с врачом.

При длительном наблюдении больного с хроническим заболеванием мы считаем очень важным, чтобы вас наблюдал один и тот же врач. Обычно это врач, который ведет поликлиническую практику. Сотрудники нашей кафедры и Центра систематически ведут дополнительное наблюдение поликлинических больных.

Если у вашего врача в поликлинике возникают сомнения в правильности назначенного лечения, он может направить вас в наш Центр для консультации. Совместными усилиями вашего врача, наших сотрудников и с учетом ваших собственных представлений о причине ухудшения или неудовлетворительного состояния в

определенные часы дня будет сделана оценка вашего лечения и предприняты меры для ликвидации таких ухудшений.

### **Диета при болезни Паркинсона**

В дневной рацион должны входить зерновые и молочные продукты, фрукты, овощи и мясо/рыба. Клетчатка, содержащаяся в овощах и фруктах, нужна для работы системы пищеварения и помогает профилактике запоров, которые часто сопутствуют болезни Паркинсона. Белки могут ухудшать всасывание препарата допа и ее производные, однако исключить белковые продукты из рациона невозможно – пища должна быть полноценной.

Если Вы принимаете леводопу, то рекомендуется составить меню питания таким образом, чтобы в первой половине дня преобладали продукты с низким содержанием белков (хлеб, булка, зерновые, овощи, фрукты, углеводы). Мясо, рыбу, яйца и творог, богатые белками, желательно оставить на вечер. Таким образом леводопа будет лучше усваиваться в активное дневное время, а ужин будет содержать достаточное количество белков.

Из зерновых предпочтительнее рис, кукуруза и гречка с низким содержанием клейковины. Углеводы можно потреблять в любом виде, особенно фрукты и овощи, и как основное блюдо, и как гарнир, но сладкое в умеренном количестве.

Жиры делятся на животные и растительные; предпочтение желательно отдавать растительным (растительное масло, особенно оливковое). Количество животных жиров и холестерина в рационе должно быть относительно невелико (сливочное масло, свиное сало).

Важно употреблять достаточное количество жидкости. Это помогает бороться с запорами, снижает вероятность падения артериального давления, облегчает усвоение организмом лекарств и пищи. Суточное количество жидкости должно быть достаточным, не менее 6 – 8 стаканов в день помимо пищи. Однако потребление жидкости в вечернее время следует ограничить, чтобы ночью не ходить часто в туалет. Кофе и черный чай стимулируют деятельность почек и выведение жидкости из организма, снижая запас жидкости в организме. При болезни Паркинсона лучше пить растительные отвары и чаи (мята, лимон, ромашка и пр.). Крепкие алкогольные напитки нежелательны, так как алкоголь действует губительно на нервную систему и может взаимодействовать с некоторыми препаратами (в том числе антидепрессантами).

Витамины можно принимать зимой и весной. Что касается приема пищевых добавок, существуют аргументы и за, и против, однако предпочтительнее натуральные продукты. Существуют данные, указывающие на то, что дефицит витамина D негативно сказывается на течении болезни Паркинсона. Поэтому мы советуем всем пациентам

больше употреблять в пищу продуктов, в котором содержится достаточное его количество (жирные сорта рыбы, рыбий жир, сливочное масло, сыр и другие жирные молочные продукты, яичный желток, икра). Дополнительный прием препаратов витамина D необходимо проводить под наблюдением врача, предварительно стоит сдать анализ на его содержание в крови. Как недостаток, так и избыток витамина D является вредным и даже опасным для человека.

### **Падения**

Падение может быть результатом ухудшения движений при болезни Паркинсона, неустойчивого равновесия. Однако у пожилого человека падение может произойти при колебаниях артериального давления, перебоях сердечного ритма, при внезапном головокружении и дурноте.

Причиной могут быть и случайные факторы: неровности на дороге (ямки, бугорки), скользкие поверхности пола или дороги, плохое освещение, плохое зрение или невнимательность при ходьбе или попытке встать или сесть. Совершенно очевидно, что случайных факторов можно избежать, соблюдая осторожность и проявляя внимание к своей ходьбе. Участвовавшие падения при ухудшении болезни Паркинсона могут потребовать изменения проводимого лечения.

При падении постарайтесь сохранить спокойствие, не торопитесь встать, сначала «придите в себя». Попробуйте оценить полученные травмы, нет ли переломов, слушаются ли вас руки и ноги, нет ли сильного головокружения или перебоев в работе сердца. Если есть возможность получить помощь окружающих, то не стесняйтесь обратиться к ним с такой просьбой. Если никого вокруг нет, попробуйте встать сами: сначала на четвереньки, потом на стопу одной ноги, потом, опираясь руками на колено, встаньте и распрямитесь. Все это легче проделать, если вы опираетесь на какой-нибудь прочно стоящий предмет: дома – крепкий стул, стол, диван, на улице - скамейка, забор, дерево.

Для того чтобы врач правильно оценил ситуацию, связанную с падением, вам нужно припомнить получше и сообщить, не было ли случайных причин падения (оступился, споткнулся, поскользнулся), может быть, падению предшествовало головокружение, перебои или боль в сердце. Все это поможет правильнее установить причину падения и избежать его в дальнейшем. Повторяющиеся падения требуют от вас максимальной осторожности при ходьбе, пользуйтесь палочкой, помощью окружающих.

Одной из причин падений при болезни Паркинсона является потеря равновесия, при этом тело больного неудержимо «несет» вперед, в сторону или же он начинает пятиться назад. Кроме того, падения нередко следуют за внезапными застываниями –

эпизодами прекращения движения с невозможностью сделать шаг или же неэффективным топтанием на месте. Как правило, такие застывания возникают либо в начале ходьбы, либо при изменении программы движений – при поворотах, при прохождении через узкое пространство, например, дверной проем, при вхождении в лифт, при переступании через порог. Такие падения особенно опасны на лестнице или в темном подъезде. Зная свои трудности, будьте особенно внимательны при поворотах, вставании из положения сидя и при ходьбе по лестнице.

Еще одна причина падений кроется в вегетативной недостаточности, когда артериальное давление пациента не может удержаться на оптимальных цифрах и резко снижается при переходе в вертикальное положение или при длительном стоянии или ходьбе. Такое состояние называется ортостатическая гипотензия, которая проявляется слабостью, сонливостью, невращательным головокружением и чувством дурноты в положении стоя, желанием присесть или прилечь для облегчения симптомов, а в некоторых случаях приводит к падению и даже обмороку! Для подтверждения наличия ортостатической гипотензии проводится проба с измерением давления лежа и стоя (ортостатическая проба). Следует помнить, что поле приема некоторых противопаркинсонических препаратов, снотворных и успокаивающих средств, диуретиков, а также после еды давление снижается, и симптомы ортостатической гипотензии могут усиливаться. Поэтому следует исключить или минимизировать прием препаратов с гипотензивным эффектом, и выходить на улицу только при хорошем самочувствии, в те периоды в течение дня, когда цифры давления более стабильны.

#### **Рекомендации по выполнению физических упражнений:**

1) Комбинируйте упражнения на физическую выносливость и функциональную мобильность - тренинг силы мышц разгибателей колена и бедра при вставании со стула, силы мышц подошвенного сгибания голеностопного сустава при подъеме по лестнице, выносливость при ходьбе в изменении направления.

2) Предпочтительно выполнять высокоамплитудные движения в положении лежа, сидя, стоя или при ходьбе.

3) Предлагая отдельные упражнения с отягощением, необходимо применять силовые упражнения, воздействующие на большие группы мышц и вовлекающих большинство суставов.

4) Выполнение упражнений эффективно с использованием биологически обратной связи.



5) Комплекс упражнений должен быть сформирован в зависимости от поставленных целей, но учитывая необходимость в повседневной жизни выполнять определенные действия:

- вставать и садиться на стул
- ложиться и вставать с кровати
- переворачиваться в кровати
- ходьба большими шагами с махами руками с большой амплитудой (скандинавская ходьба)
- ходьба с препятствиями и преодолению их
- ходьба с резкими остановками и сменой направления ходьбы, в том числе назад
- ходьба и удержание равновесия при выполнении двух задач, например, при разговоре, переноске предмета или повороте головы налево или направо
- повороты на больших и суженных пространствах:

6) Ведите дневник падений. Это обеспечит оптимальный выбор цели и метода реабилитации, место реабилитации, применение двойной задачи, наличие страха падений, ортостатической гипотензии и моторных флуктуаций и дискинезий, необходимость вспомогательных средств.

7) Постепенно увеличивайте интенсивность и частоту повторов физических упражнений:

- по шкале Борга оценивайте толерантность к физической нагрузке от 13 баллов (умеренная интенсивность) до 14 баллов или 17 баллов (высокая интенсивность)
- по частоте пульса: интенсивность физических упражнений и процент от максимальной ЧСС (максимальная частота сердечных сокращений рассчитывается по формуле  $220 - \text{возраст человека}$ ),
  - тренировка средней интенсивности при ЧСС 40 - 60% от максимальной
  - тренировка высокой интенсивности при ЧСС 40 - 80% от максимальной
- по частоте подходов: увеличение нагрузки, скорости и числа подходов с 1 до 3 по 8 - 15 повторений на каждый поход (при интенсивности одного повтора ЧСС 60 - 80% от максимальной или, если это невозможно, максимум четыре повтора)

8) Выполняйте комплекс физических упражнений под контролем врача по медицинской реабилитации.

**Рекомендации при применении тредмил-тренинга (беговой дорожки):**

- 1) Необходимо сосредоточиться на цикле шага, увеличивая длину шага.
- 2) Сконцентрируйте внимание и используйте биологически обратную связь

3) Можно применять двойную когнитивную задачу, попросив пациента сосредоточиться на длине шага

4) Рассмотрите возможность размещения зеркала перед беговой дорожкой, чтобы обеспечить визуальную обратную связь о положении тела.

5) Постепенно увеличивайте интенсивность и частоту повторов физических упражнений:

- по шкале Борга оценивайте толерантность к физической нагрузке от 13 баллов (умеренная интенсивность) до 14 баллов или 17 баллов (высокая интенсивность)

- по частоте пульса: интенсивность физических упражнений и процент от максимальной ЧСС (максимальная частота сердечных сокращений рассчитывается по формуле 220 минус возраст человека),

тренировка средней интенсивности при ЧСС 40 - 60% от максимальной

тренировка высокой интенсивности при ЧСС 40 - 80% от максимальной

- Скорость ходьбы на тредмил-тренинге должна соответствовать от 60% до 80% таковой по шкале 6MWD

#### **Рекомендации при выполнении гимнастики тай-чи:**

1) Сочетайте глубокое дыхание с медленными и ритмичными движениями

2) Используйте баланс на одной ноге, смещение веса, контролируемое смещение центра масс, шаги в разных направлениях и сложные последовательности движений

3) Стремитесь выполнять большую амплитуду движений

#### **Рекомендации по моторному обучению**

1) Определите для себя цель и место занятий

2) Стремитесь к многократному повторению с учетом ваших личных физических возможностей

3) Дополняйте зрительными и слуховыми стимулами (подсказками)

4) Постепенно увеличивайте сложность выполнений движений, а также когнитивную вовлеченность, например, при обучении двойным когнитивным задачам

5) Сконцентрируйте внимание на обучении, выполняйте целенаправленно и осознанно

6) Чередуйте обучение и отдых

7) Рассмотрите возможность создания мысленных образов во время обучения

Однако, проблемы моторного обучения может быть очевидными даже на ранних стадиях заболевания в связи с появлением регуляторных когнитивных нарушений, которые снижают рабочую память, внимание, планирование, переключение программ,

многозадачность и инициирование действий. Кроме того, тревога, депрессия или усталость влияют на способность к моторному обучению.

Эффективность моторного обучения с двойной когнитивной задачей еще не оценивалось в исследованиях. В связи с этим, рекомендации не имеют доказательную базу. Тем не менее, экспериментальные наблюдения показали, что при обучении пациенты без когнитивных нарушений должны уделять приоритетное внимание процессу ходьбы уменьшая внимание к двойной когнитивной задаче. Это важно, поскольку в повседневной жизни трудно избежать двойных когнитивных задач. Более того, экспериментальные наблюдения показали улучшение ходьбы с двойной когнитивной задачей после моторного обучения в виде тренинга ходьбы с двойной когнитивной задачей с использованием зрительных стимулов, а именно применение тредмил-тренинга с виртуальными зрительными препятствиями и с использованием концентрации внимания на длине шага в сопровождении слухового стимула или без него. Во время тренинга ходьбы пациенты должны стремиться улучшить скорость ходьбы и длину шага, применяя зрительные или слуховые стимулы, одновременно выполняя различные двойные двигательные или когнитивные задачи.

#### **Примеры выполнения когнитивных задач:**

- На скорость речи: например, попросите пациента назвать города, начинающиеся с определенной буквы.
- На выбор и принятие решений: например, попросите пациента изменить направление ходьбы вправо, когда вы говорите слово «желтый», и остановиться, когда вы говорите – «красный»
- На рабочую память: например, попросите пациентов поделить на три, начиная с 90
- На ментальное отслеживание: например, расскажите пациенту историю, и попросите его посчитать, сколько раз было произнесено определенное слово
- На скорость реакции: например, попросите пациента описать определенный маршрут или как были проведены прошлые выходные во время ходьбы, перенос подноса со стаканами, наполненными водой, сбор предметов с пол

#### **Рекомендации по обучению компенсаторным стратегиям**

##### 1) Примеры сигнальных ориентиров:

- Зрительный: ходьба по полоскам на полу
- Слуховой: ходьба под ритм метронома или любимую музыку пациента, например, с помощью смартфона
- Тактильные: ходьба в ритме вибрации вибрирующего браслета.

## 2) Ориентир частота шагов:

- определите среднюю частоту шагов по шкале
- для увеличения дистанции ходьбы (особенно за пределами дома) при отсутствии застываний: ориентир частоты шагов от 10% и выше средней частоты шагов
- для улучшения устойчивости ходьбы во время сложных действий, в основном в доме: ориентир частоты шагов от 15% и ниже средней частоты шагов
- Для улучшения застываний при ходьбе: ориентир частоты шагов до 10% ниже средней частоты шагов

## 3) Примеры стратегий концентрации внимания

- Думать о большой длине шага
- Применять сигнальный ориентир при ходьбе
- Делать широкий поворот при ходьбе
- Подъем коленей высоко вверх при ходьбе

## 4) Примеры стратегий концентрации внимания для инициации движения:

- Покачивание слева направо перед началом ходьбы
- Комбинирование покачивания с визуализацией большой длины шага
- Сделайте шаг назад перед тем, как начать идти
- Резкий подъем рук вперед («указывая направление»)
- При повороте в кровати: раскачивая туловище с согнутыми коленями слева направо перед переворотом
- При вставании со стула: раскачивание туловища вперед и назад перед тем, как встать со стула.

## **Рекомендации по стратегии сложных последовательных движений**

### 1) Определите для себя цель и место занятий

2) Стремитесь к многократному повторению с учетом ваших личных физических возможностей

### 3) Дополняйте зрительными и слуховыми стимулами (подсказками)

4) Тренируйтесь в месте, где существуют ограничения повседневной активности (чаще в домашней обстановке)

### 5) Что нужно учитывать:

- Соблюдать отработанную активность; анализировать ограничения в движениях
- Определите наиболее оптимальные (обычно от четырех до шести) компоненты движения.
- Проанализировать последовательность компонентов: используя стимулы, сопровождая визуализацией.

- Иметь физическую возможность выполнять выбранные компоненты последовательных движений

- Необходимо отрепетировать выбранные компоненты последовательных движений вслух

- Необходимо применять визуализацию компонентов последовательных движений

- Необходимо выполняя выполнить компоненты последовательных движений с концентрацией внимания.

### **При когнитивных нарушениях, болевом синдроме и утомляемости**

Необходимо учитывать наличие когнитивных нарушений, болевого синдрома и утомляемости при проведении реабилитации и при необходимости корректировать базовую терапию.

### **При когнитивных нарушениях**

• Важна мотивация, определяйте достижимые цели и обеспечивая положительную обратную связь.

• На ранних стадиях заболевания можно выполнять двойные когнитивные задачи, а на поздних – ограничьте, выполняя задачи последовательно

• Давайте информацию кратко

• Применять для поддержания когнитивных функций занятия с целью улучшения регуляторных функций

### **При болевом синдроме:**

• Информировать пациента о причине болевого синдрома

• Отрегулируйте метод, нагрузку, частоту и продолжительность упражнений, чтобы избежать усиление болевого синдрома

### **При утомляемости:**

• Объясните пациентам, что такое усталость, а что нет, при выполнении упражнений

• Отрегулируйте метод, нагрузку, частоту и продолжительность упражнений, чтобы избежать усталости.

## **Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

### **Приложение Г1 Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона международного общества расстройств движений (MDS UPDRS)**

**Оригинальное название:** Unified Parkinson's Disease Rating Scale Movement Disorder Society (MDS-UPDRS)

**Источник:** Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, Stern MB, Tilley BC, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, Van Hilten JJ, LaPelle N. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Movement Disorders*. 2007;22(1):41-47.

**Тип:** шкала оценки

**Назначение:** выявление и оценка тяжести моторных и немоторных нарушений, повседневной активности и осложнений терапии

#### **Часть 1. Немоторные аспекты повседневной жизни (nM-EDL)**

**Введение:** Данная часть шкалы оценивает влияние немоторных симптомов болезни Паркинсона (БП) на повседневную активность пациентов. Она содержит 13 вопросов. Часть 1А (6 вопросов) выполняется исследователем (врачом) и ориентирована на оценку сложного поведения.

Часть 1В представлена Опросником, включающим 7 вопросов, для самооценки пациентом немоторных проявлений повседневной активности.

Часть 1А:

При выполнении части 1А врач должен руководствоваться следующими правилами:

1. Обозначьте в верхней части бланка, от кого получены ответы: от пациента, ухаживающего лица или и пациента и ухаживающего лица в равной пропорции.
2. Ответы на вопросы должны отражать период предыдущей недели, включая день сбора информации.
3. Все оценки должны иметь целое значение (не допускаются оценки в полбалла или пропущенные пункты). Если по какому-либо пункту оценка не может быть произведена (например, пациент не ходит), в соответствующем пункте должно быть обозначено НО (невозможно оценить).

4. Ответы должны отражать обычный уровень функции и **при опросе пациента необходимо использовать слова «обычно», «чаще всего», «большую часть времени».**

5. Каждый вопрос сопровождается пояснительным текстом (инструкциями для пациента или ухаживающего лица), который Вы должны им зачитать. После этого Вы можете задать дополнительные вопросы для оценки симптома, указанного в инструкции для исследуемого.

**Вы НЕ ДОЛЖНЫ ЗАЧИТЫВАТЬ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ пациенту или ухаживающему лицу,** поскольку они содержат медицинскую терминологию. Основываясь на опросе и клиническом анализе, вы должны выбрать для оценки наилучший полученный ответ.

6. У пациента могут быть коморбидные заболевания или другие медицинские состояния, влияющие на его функции. Вы совместно с пациентом должны оценить проблему в том виде, в котором она существует, не пытаясь разграничить влияние БП или другого заболевания.

**Пример направленного расспроса при различных вариантах ответов для части 1А.**

Предложенные стратегии предназначены для получения наиболее точных ответов:

**После прочтения инструкции пациенту Вы должны оценить всю функцию в целом, выясняя в ходе обсуждения, является ли она нормальной или нарушенной. Если ваши вопросы не выявили нарушения данной функции, то следует поставить 0 и перейти к следующему вопросу.**

Если вопросы выявили нарушение данной функции, оцените выраженность этого нарушения относительно оценки, соответствующей середине диапазона возможных оценок степени тяжести (соответствует оценке 2, или легкой выраженности расстройства): состояние пациента может соответствовать этому уровню, быть легче или тяжелее. **Не зачитывайте пациенту формулировки вариантов оценки, поскольку в них использована медицинская терминология. Вы должны задать пациенту достаточно вопросов, чтобы выбрать подходящую оценку.**

Перебирая варианты оценки относительно выбранного ориентира, необходимо найти наиболее точный вариант ответа, исключив при этом выше- и нижеуказанные варианты.

Схема

**MDS UPDRS Часть 1. Немоторные аспекты повседневной жизни (nM-EDL)**

## **Часть 1А: Сложные виды поведения (заполняется исследующим) Источник информации:**

Пациент Ухаживающее лицо Пациент и ухаживающее лицо в равной степени

Зачитывается пациенту: Я собираюсь задать Вам 6 вопросов о том, что с вами происходит или, может быть, не происходит. Некоторые вопросы касаются частых проблем, другие – более редких для Вас. Если у Вас есть проблема в одной из этих сфер, пожалуйста, выберите наиболее точный ответ, отражающий то, как Вы себя чувствовали БОЛЬШУЮ ЧАСТЬ ВРЕМЕНИ В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДНЕЙ НЕДЕЛИ. Если Вас данная проблема не беспокоит, Вы можете просто ответить НЕТ. Я намерен как можно тщательнее обследовать Вас, поэтому буду задавать вопросы о проблемах, которые Вы, возможно, не испытываете.

### **1.1 КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ**

Инструкции для исследующего: Оцените все типы изменения когнитивных функций, включая замедленность когнитивной деятельности, нарушение мышления, снижение памяти, нарушение внимания и ориентации. Оцените их влияние на повседневную жизнедеятельность с точки зрения пациента и/или ухаживающего лица.

Инструкции для пациента (и ухаживающего лица): За последнюю неделю возникали ли у Вас проблемы, связанные с невозможностью вспомнить что-то, поддержать разговор, удерживать внимание, четко мыслить или ориентироваться в доме или в городе?

(Если ДА, исследователь попросит пациента или ухаживающее лицо дать поясняющую информацию).

0. Норма: Нет когнитивных нарушений.

1. Очень легкие: Признаются пациентом или ухаживающим лицом, но не препятствуют способности пациента поддерживать нормальный уровень активности и взаимодействие с окружающими.

2. Легкие: Клинически выявляемая когнитивная дисфункция с незначительным влиянием на способность пациента поддерживать нормальный уровень активности и взаимодействие с окружающими.

3. Умеренные: Когнитивный дефицит ограничивает, но не исключает способность пациента поддерживать нормальный уровень активности и взаимодействие с окружающими.

4. Тяжелые: Когнитивная дисфункция делает невозможным поддержание пациентом нормального уровня активности и взаимодействие с окружающими.

### **1.2. ГАЛЛЮЦИНАЦИИ И ПСИХОЗ**



Инструкции для исследующего: Оцените наличие как иллюзий (искаженное восприятие реальных стимулов), так и галлюцинаций (спонтанные ложные восприятия). Примите во внимание все основные сенсорные модальности (зрительная, слуховая, тактильная, обонятельная, вкусовая). Оцените как несформированные (ложные ощущения присутствия или прохождения), так и сформированные (четко детализированные) восприятия. Оцените критику пациента к галлюцинациям, наличие бреда или параноидного мышления.

Инструкции для пациента (и ухаживающего лица): За последнюю неделю видели ли Вы, слышали или ощущали то, что реально не существовало?

*(Если ДА, исследующий просит пациента или ухаживающее лицо дать поясняющую информацию).*

0. Норма: Нет галлюцинаций или психотического поведения.

1. Очень легкие: Иллюзии или несформированные галлюцинации, но пациент относится к ним с критикой.

2. Легкие: Сформированные галлюцинации, не связанные с внешними стимулами, без утраты критики.

3. Умеренные: Сформированные галлюцинации с утратой критики.

4. Тяжелые: Бред или параноидные расстройства.

### **1.3 ДЕПРЕССИЯ**

Инструкции для исследующего: Обратите внимание на сниженный фон настроения, печаль, безнадежность, ощущение пустоты и утрату чувства удовлетворения. Оцените наличие этих проявлений и их длительность за последнюю неделю а также их влияние на способность пациента поддерживать повседневную активность и вступать во взаимодействие с окружающими. Инструкции для пациента (и ухаживающего лица): За последнюю неделю чувствовали ли Вы подавленность, грусть, безнадежность, неспособность наслаждаться? Если ДА, сохранялись ли эти проявления дольше 1 дня? Затрудняли ли эти проявления выполнение Ваших повседневных дел и общение с людьми?

*(Если ДА, исследующий просит пациента или ухаживающее лицо дать поясняющую информацию).*

0. Норма: Нет депрессии.

1. Очень легкая: Эпизоды угнетенного настроения, каждый из которых продолжается не более 1 дня; без нарушения способности пациента поддерживать нормальный уровень активности и взаимодействия с окружающими.

2. Легкая: Угнетенное настроение сохраняется более 1 дня, но без нарушения способности пациента поддерживать нормальный уровень активности и взаимодействия с окружающими.

3. Умеренная: Угнетенное настроение ограничивает, но не устраняет полностью поддержание пациентом нормального уровня активности и взаимодействия с окружающими.

4. Тяжелая: Угнетенное настроение делает невозможным поддержание пациентом нормального уровня активности и взаимодействия с окружающими.

#### **1.4 ТРЕВОГА**

Инструкции для исследующего: Выявите наличие нервозности, внутреннего напряжения, беспокойства или тревоги (включая панические атаки) за последнюю неделю, определите их продолжительность и влияние на способность пациента осуществлять повседневную активность и взаимодействие с окружающими. Инструкции для пациента (и ухаживающего лица): За последнюю неделю испытывали ли Вы нервозность, беспокойство или внутреннее напряжение? Если ДА, то продолжались ли эти ощущения дольше 1 дня? Затрудняли ли эти проявления выполнение Ваших повседневных дел или общение с людьми? (Если ДА, исследующий просит пациента или ухаживающее лицо дать поясняющую информацию).

0. Норма: Нет тревожных ощущений.

1. Очень легкая: Тревожные ощущения сохраняются одномоментно не более 1 дня; не нарушают способность пациента поддерживать нормальный уровень повседневной активности и вступать во взаимодействие с окружающими.

2. Легкая: Тревожные ощущения сохраняются более 1 дня, но не нарушают способность пациента поддерживать нормальный уровень активности и взаимодействия с окружающими.

3. Умеренная: Тревожные ощущения ограничивают, но исключают способность пациента поддерживать нормальный уровень активности и взаимодействия с окружающими

4. Тяжелая: Тревожные ощущения делают невозможным поддержание нормального уровня активности и взаимодействия с окружающими.

#### **1.5 АПАТИЯ**

Инструкции для исследующего: Обратите внимание на спонтанную активность, настойчивость, мотивацию и инициативность. Оцените влияние сниженного уровня этих характеристик на повседневную активность и взаимодействие с окружающими.

Исследующий должен попытаться дифференцировать проявления апатии от похожих симптомов, наиболее вероятно связанных с депрессией.

*Инструкции для пациента (и ухаживающего лица): За последнюю неделю отмечали ли Вы отсутствие желания делать что-либо или проводить время с другими людьми?*

*(Если ДА, врач просит пациента или ухаживающее лицо дать поясняющую информацию).*

0: Норма: Нет апатии.

1. Очень легкая: Признается пациентом или ухаживающим лицом, но не влияет на способность пациента поддерживать нормальный уровень активности и взаимодействия с окружающими.

2. Легкая: Апатия нарушает отдельные виды активности и взаимодействия с окружающими.

3. Умеренная: Апатия нарушает большинство видов активности и взаимодействий с окружающими.

4. Тяжелая: Пассивность и отстраненность, полная утрата инициативы.

#### **1.6 ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА ДОФАМИНОВОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ**

Инструкции для исследующего: Оцените вовлеченность пациента в различные виды деятельности, включая необычное или чрезмерное пристрастие к азартным играм (например, казино или лотереи), необычные или чрезмерные сексуальные желания или интересы (например, внезапный интерес к порнографии, мастурбации, повышенные сексуальные требования к партнеру), другие повторяющиеся занятия (хобби, разбирание предметов на части, сортировка и раскладывание по порядку) или дополнительный прием лекарств без назначения врача, не связанный с медицинскими причинами (как проявление пристрастия к препарату). Оцените влияние данной патологической активности/поведения на жизнедеятельность пациента, жизнь его семьи и социальные взаимоотношения (включая необходимость занять деньги или другие финансовые затруднения, например, связанные с тратой денег на кредитной карте, крупные семейные конфликты, отвлечение от работы, пропуск приема пищи, недостаточный сон в связи с данной деятельностью).

*Инструкции для пациента (и ухаживающего лица):*

*Испытывали ли Вы за последнюю неделю необычно сильные желания, которые было сложно контролировать? Чувствовали ли Вы потребность делать что-либо или думать о чем-либо и Вам было трудно это прекратить?*

(В качестве примера приведите пациенту пристрастие к азартным играм, озабоченность поддержанием чистоты, использованию компьютера, прием избыточного количества лекарств, повышенный интерес к еде или сексу).

Используйте примеры, применимые к данному пациенту)

0. Норма: Нет проблем.

1. Очень легкие: Проблемы присутствуют, но обычно не являются причиной каких-либо затруднений для пациента, его семьи или ухаживающих лиц.

2. Легкие: Проблемы присутствуют и служат причиной некоторых затруднений в жизни пациента и его семьи.

3. Умеренные: Проблемы присутствуют и являются причиной значительных затруднений в жизни пациента и его семьи.

4. Тяжелые: Проблемы присутствуют и нарушают нормальную деятельность пациента и его взаимодействие с окружающими или сохранять сложившиеся стандарты жизни пациента и его семьи.

Оставшиеся вопросы в части I (Немоторные аспекты повседневной жизни): [Нарушения сна, Дневная сонливость, Боль и другие сенсорные ощущения, Нарушения мочеиспускания, Запоры, Головокружение при вставании, Усталость] включены в Опросник для пациента, наряду со всеми вопросами Части II (Моторные аспекты повседневной жизни).

### **Опросник для пациента**

#### **Инструкция:**

Данный опросник позволит узнать о том, что Вы испытываете в повседневной жизни. В нем 20 вопросов. Мы постарались не упустить ничего, и некоторые из вопросов могут не иметь к Вам никакого отношения ни в данный момент, ни вообще. Если у Вас нет какой-либо из проблем, просто пометьте 0, что означает НЕТ. Пожалуйста, прочтите каждый из вопросов внимательно и изучите все предложенные варианты ответов прежде, чем отметить тот, который наиболее соответствует Вашему состоянию.

Нам необходимо узнать Ваше обычное состояние за последнюю неделю, включая сегодняшний день. У некоторых пациентов состояние может меняться в течение дня. Однако на каждый вопрос нужно дать только один вариант ответа, пожалуйста, выберите тот, который лучше отражает Ваше состояние **большую часть времени**.

У Вас могут присутствовать другие заболевания, помимо болезни Паркинсона. Не пытайтесь отделить их влияние от влияния болезни Паркинсона. Просто выберите лучший вариант ответа на каждый из вопросов.

При ответе используйте только баллы 0, 1, 2, 3, 4 и ничего другого. Не оставляйте пропусков.

Ваш доктор или медсестра могут помочь разъяснить суть вопроса, но отвечать на них должен сам пациент, либо самостоятельно, либо с помощью ухаживающего лица.

Кто заполнял опросник? (выберите наиболее точный вариант)

Пациент Ухаживающее лицо Пациент и ухаживающее лицо в равной степени

## **Часть 1: Немоторные аспекты повседневной жизни (nM-EDL)**

### **1.7 НАРУШЕНИЯ СНА**

Было ли Вам трудно заснуть ночью или проспать всю ночь за последнюю неделю?

Насколько отдохнувшим Вы себя чувствуете утром после сна?

0. Норма: Нет нарушений.

1. Очень легкие: Нарушения сна присутствуют, но обычно не мешают спать на протяжении всей ночи.

2. Легкие: Нарушения сна вызывают некоторые затруднения, мешающие спать всю ночь.

3. Умеренные: Нарушения сна вызывают значительные затруднения, мешающие спать в течение всей ночи, но я обычно сплю больше половины ночи.

4. Тяжелые: Я обычно не сплю большую часть ночи.

### **1.8 ДНЕВНАЯ СОНЛИВОСТЬ**

Трудно ли было Вам оставаться бодрствующим в течение дня за последнюю неделю?

0. Норма: Нет дневной сонливости.

1. Очень легкая: Дневная сонливость проявляется, но я могу этому сопротивляться и остаюсь в бодрствующем состоянии.

2. Легкая: Иногда я засыпаю, когда остаюсь один и пребываю в расслабленном состоянии, например, при чтении или просмотре телевизора.

3. Умеренная: Я иногда засыпаю в неподходящий момент, например, при приеме пищи или разговоре с другими людьми.

4. Тяжелая: Я часто засыпаю в в неподходящий момент, например, при приеме пищи или разговоре с другими людьми.

### **1.9 БОЛЬ И ДРУГИЕ СЕНСОРНЫЕ ОЩУЩЕНИЯ**

Возникали ли у Вас за последнюю неделю неприятные ощущения в теле, например, боль, тяжесть, покалывание, болезненные мышечные спазмы?

0. Норма: Нет неприятных ощущений.

1. Очень легкие: У меня есть неприятные ощущения, однако это не мешает мне заниматься чем-либо или контактировать с другими людьми.

2. Легкие: Эти ощущения приносят мне некоторые неудобства, когда я занимаюсь чем-либо или контактирую с другими людьми.

3. Умеренные: Эти ощущения создают значительные проблемы, но они не заставляют меня прекратить заниматься чем-либо или отказаться от контактов с другими людьми.

4. Тяжелые: Эти ощущения заставляют меня прекратить заниматься чем-либо или отказаться от контактов с другими людьми.

### **1.10 НАРУШЕНИЯ МОЧЕИСПУСКАНИЯ**

Возникали ли у Вас за последнюю неделю проблемы с контролем над мочеиспусканием? Например, внезапные позывы на мочеиспускание, слишком частое мочеиспускание или упускание мочи?

0. Норма: Нет нарушений.

1. Очень легкие: У меня бывает учащенное или внезапное мочеиспускание, которое бывает трудно сдерживать, однако эти проблемы не затрудняют мою повседневную активность.

2. Легкие: Проблемы с мочеиспусканием вызывают некоторые затруднения в моей повседневной активности, однако у меня не бывает упускания мочи.

3. Умеренные: Проблемы с мочеиспусканием вызывают значительные затруднения в моей повседневной активности, в том числе связанные с упусканием мочи.

4. Тяжелые: Я не могу контролировать мочеиспускание и использую памперсы или мочеприемник либо у меня катетер в мочевом пузыре.

### **1.11 ЗАПОРЫ**

Возникали ли у Вас обычно за последнюю неделю трудности с опорожнением кишечника?

0. Норма: Запоры отсутствуют.

1. Очень легкие: У меня бывают запоры, и мне необходимы дополнительные усилия для опорожнения кишечника, однако это не нарушает моей активности или комфорта.

2. Легкие: Запоры несколько затрудняют мою жизнедеятельность или служат источником дискомфорта.

3. Умеренные: Запоры в значительной степени затрудняют мою жизнедеятельность и служат источником дискомфорта, но не заставляют воздержаться от какой-либо активности.

4. Тяжелые: При опорожнении кишечника я вынужден прибегать к физической помощи другого лица.

### **1.12 ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ ПРИ ВСТАВАНИИ**

Ощущали ли Вы за последнюю неделю обморочное состояние, головокружение или неустойчивость, когда Вы вставали после нахождения в положении сидя или лежа?

0. Норма: Нет ощущения головокружения или неустойчивости при вставании.

1. Очень легкое: При вставании возникают ощущения головокружения или неустойчивости, однако они не затрудняют мою повседневную жизнь.

2. Легкое: Ощущения головокружения или неустойчивости заставляют меня придерживаться за что-либо, но мне не требуется сесть или лечь.

3. Умеренное: Ощущения головокружения или неустойчивости заставляют меня сесть или лечь, чтобы не упасть или потерять сознание.

4. Тяжелое: Я падаю или теряю сознание в связи с головокружением или ощущением неустойчивости.

### **1.13 УСТАЛОСТЬ**

Чувствовали ли Вы постоянную усталость за последнюю неделю? Причем это ощущение не связано с сонливостью или печальным настроением.

0. Норма: Нет усталости.

1. Очень легкая: Усталость присутствует, но не затрудняет выполнение действий или контакты с другими людьми.

2. Легкая: Усталость вызывает некоторые затруднения при выполнении действий или контактах с другими людьми.

3. Умеренная: Усталость вызывает значительные затруднения при выполнении действий или контактах с другими людьми.

4. Тяжелая: Усталость заставляет меня прекратить всякую активность или контакты с другими людьми.

## **Часть II МОТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ПОВСЕДНЕВНОЙ ЖИЗНИ**

### **2.1 Речь**

Отмечали ли Вы обычно за последнюю неделю проблемы с речью?

0. Норма: Нет проблем.

1. Очень легкие нарушения: Моя речь недостаточно громкая, четкая или внятная, однако другим людям не приходится меня переспрашивать.

2. Легкие нарушения: Моя речь вынуждает других людей иногда переспрашивать меня, но не каждый день.

3. Умеренные нарушения: Из-за невнятности моей речи другим людям приходится каждый день меня переспрашивать, хотя большая часть речи понятна.

4. Тяжелые нарушения: Большая часть речи или вся речь целиком остается непонятной.

## **2.2. СЛЮНА И СЛЮНОТЕЧЕНИЕ**

Ощущали ли Вы обычно за последнюю неделю выделение избыточного количества слюны в период бодрствования или сна?

0. Норма: Нет проблем.

1. Очень легкое: У меня слишком много слюны, но она не стекает изо рта.

2. Легкое: У меня некоторое слюнотечение во время сна, но его нет, когда я бодрствую.

3. Умеренное: У меня некоторое слюнотечение во время бодрствования, но мне обычно не нужны салфетки или платок.

4. Тяжелое: У меня настолько сильное слюнотечение, что мне требуется регулярно пользоваться салфетками или платком для защиты моей одежды.

## **2.3 ЖЕВАНИЕ И ГЛОТАНИЕ**

Возникали ли у Вас обычно за последнюю неделю проблемы с проглатыванием таблеток или приемом пищи? Нуждаетесь ли Вы в измельчении таблеток, приеме более мягкой измельченной или протертой пищи во избежание поперхивания?

0. Норма: Нет проблем.

1. Очень легкие нарушения: Я отмечаю замедленность жевания или необходимость дополнительных усилий при глотании, но не давлюсь и не нуждаюсь в специальном образом приготовленной пище.

2. Легкие нарушения: Мне приходится делить мои таблетки или специально готовить пищу из-за проблем с жеванием или глотанием, но я не давился не разу за последнюю неделю.

3. Умеренные нарушения: я давился по крайней мере один раз за последнюю неделю.

4. Тяжелое: Мне необходимо зондовое питание из-за проблем с жеванием и глотанием.

## **2.4 ПРИЕМ ПИЩИ**

Возникали ли у Вас обычно за последнюю неделю затруднения с приемом пищи или использованием столовых приборов? Например, трудности при удержании еды пальцами, пользовании ножом, вилок, ложкой или палочками.

0. Норма: Нет проблем.

1. Очень легкие нарушения: Прием пищи замедлен, но я не нуждаюсь в помощи и ем аккуратно.



2. Легкие нарушения: Прием пищи замедлен, и я иногда роняю пищу, мне может потребоваться помощь при некоторых действиях, например, при разрезании мяса.

3. Умеренные нарушения: Мне необходима помощь при выполнении многих действий, связанных с приемом пищи, но некоторые я выполняю сам.

4. Тяжелые нарушения: Мне необходима помощь при всех или почти при всех действиях, связанных с приемом пищи.

## **2.5 ОДЕВАНИЕ**

Испытывали ли Вы обычно за последнюю неделю трудности с одеванием? Например, одевались ли Вы медленно, требовалась ли Вам помощь, чтобы застегнуть пуговицы или «молнию», надеть или снять одежду или украшения?

0. Норма: Нет проблем.

1. Очень легкие нарушения: Я одеваюсь медленно, но не нуждаюсь в помощи.

2. Легкие нарушения: Я одеваюсь медленно, и мне нужна помощь при выполнении некоторых действий (например, при застегивании пуговиц или надевании браслета).

3. Умеренные нарушения: Мне нужна помощь при выполнении многих действий при одевании.

4. Тяжелые нарушения: Мне нужна помощь при выполнении большинства или всех действий, связанных с одеванием.

## **2.6 ГИГИЕНА**

Отмечали ли Вы обычно за последнюю неделю замедленность или необходимость посторонней помощи при умывании, принятии ванны, бритье, чистке зубов, причесывании или выполнении других действий, связанных с личной гигиеной?

0. Норма: Нет проблем.

1. Очень легкие нарушения: Я все делаю медленно, но не нуждаюсь в посторонней помощи.

2. Легкие нарушения: я нуждаюсь в посторонней помощи при выполнении некоторых гигиенических процедур.

3. Умеренные нарушения: Мне нужна помощь в выполнении многих гигиенических процедур.

4. Выраженные нарушения: Мне нужна помощь при выполнении большинства или всех гигиенических процедур.

## **2.7 ПОЧЕРК**

Отмечали ли Вы обычно за последнюю неделю, что люди испытывают трудности при чтении написанного Вами?

0. Норма: Нет проблем.

1. Очень легкие нарушения: Я пишу медленно, неловко, неуклюже, но все слова понятны.

2. Очень легкие нарушения: Некоторые слова непонятны и их сложно прочитать.

3. Умеренные нарушения: Много слов непонятны и трудно читаемы.

4. Тяжелые нарушения: Большинство слов или все слова не поддаются прочтению.

## **2.8. ЗАНЯТИЯ ХОББИ И ДРУГОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ**

Испытывали ли Вы обычно за последнюю неделю трудности при занятии своим хобби или других действиях, которые Вам хотелось бы выполнить?

0. Норма: Нет проблем.

1. Очень легкие нарушения: Я немного медлителен, но легко справляюсь с этими занятиями.

2. Легкие нарушения: У меня возникают некоторые трудности при этих занятиях.

3. Умеренные нарушения: У меня возникают значительные трудности при этих занятиях, но с большинством из них я справляюсь.

4. Тяжелые нарушения: Я не справляюсь со всеми этими занятиями или большинством из них.

## **2.9 ПОВОРОТЫ В ПОСТЕЛИ**

Испытывали ли Вы обычно за последнюю неделю затруднения при повороте в постели?

0. Норма: Нет проблем.

1. Очень легкие нарушения: У меня возникают некоторые затруднения при повороте в постели, но мне не требуется помощь.

2. Легкие нарушения: У меня возникают значительные затруднения при повороте в постели, и иногда требуется посторонняя помощь.

3. Умеренные нарушения: Чтобы повернуться в постели, мне часто требуется посторонняя помощь.

4. Тяжелые нарушения: Я не могу повернуться в постели без посторонней помощи.

## **2.10 ТРЕМОР**

Испытывали ли Вы обычно за последнюю неделю дрожание?

0. Норма: Нет, у меня не бывает дрожания.

1. Очень легкий: Дрожание возникает, но не затрудняет каких-либо действий.

2. Легкий: Дрожание затрудняет только некоторые действия.

3. Умеренный: Дрожание затрудняет многие из моих повседневных действий.

4. Тяжелый: Дрожание затрудняет все или почти все действия.

## **2.11 ВСТАВАНИЕ С ПОСТЕЛИ, СИДЕНИЯ АВТОМОБИЛЯ ИЛИ ГЛУБОКОГО КРЕСЛА**

Испытывали ли Вы обычно за последнюю неделю затруднения при вставании с постели, сидения автомобиля или глубокого кресла?

0. Норма: Нет проблем.

1. Очень легкие нарушения: Я встаю медленно или неуклюже, но обычно могу сделать это с первой попытки.

2. Легкие нарушения: Чтобы встать, мне требуется больше одной попытки или я изредка нуждаюсь в помощи.

3. Умеренные нарушения: Чтобы встать, мне время от времени нужна помощь, но в большинстве случаев я могу сделать это самостоятельно.

4. Тяжелые нарушения: Мне нужна помощь в большинстве случаев или всегда.

## **2.12 ХОДЬБА И ПОДДЕРЖАНИЕ РАВНОВЕСИЯ**

Испытывали ли Вы обычно за последнюю неделю трудности с удержанием равновесия и ходьбой?

0. Норма: Нет проблем.

1. Очень легкие нарушения: Я немного замедлен или могу подтягивать ногу, но при ходьбе я никогда не использую вспомогательных средств.

2. Легкие нарушения: Я иногда использую вспомогательные средства при ходьбе, но не нуждаюсь в посторонней помощи.

3. Умеренные нарушения: Я обычно использую вспомогательные средства [трость или ходунки] при ходьбе, чтобы не упасть, но обычно не нуждаюсь в посторонней помощи.

4. Тяжелые нарушения: Мне обычно требуется поддержка другого человека, чтобы не упасть во время ходьбы.

## **2.13 ЗАСТЫВАНИЯ**

Отмечали ли Вы обычно за последнюю неделю, что при ходьбе Вы внезапно останавливаетесь или застываете, как будто стопы приклеились к полу?

0. Норма: Нет проблем.

1. Очень легкие: У меня возникают кратковременные застывания, но я могу легко начать движение снова; я не нуждаюсь в помощи другого человека или во вспомогательных средствах (трости или ходунках) в связи с застываниями.

2. Легкие: У меня возникают застывания, и мне бывает трудно начать движение вновь, но я не нуждаюсь в посторонней помощи или во вспомогательных средствах (трости или ходунках) в связи с застываниями.

3. Умеренные: При застывании мне бывает очень трудно начать движение вновь, и из-за этого я иногда вынужден прибегать к помощи другого человека или к вспомогательным средствам.

4. Тяжелые: Из-за застываний большую часть времени или постоянно мне необходимы вспомогательные средства или посторонняя помощь.

Это конец опросника. В ходе опроса мы Вас могли спросить о проблемах, которых у Вас никогда не было и никогда не будет. Не у всех пациентов появляются все эти проблемы, но они возможны, поэтому каждому пациенту важно ответить на все задаваемые вопросы.

Благодарим Вас за Ваше время и внимательное заполнение опросника.

### **Часть III**

### **ИССЛЕДОВАНИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ**

Введение: Данная часть шкалы предназначена для оценки двигательных симптомов БП. При выполнении части III MDS-UPDRS исследующий должен руководствоваться следующими инструкциями:

В верхней части бланка нужно отметить, принимает ли пациент препараты для лечения симптомов болезни Паркинсона, и, если он принимает препарат допа и ее производные, - время от момента приема последней дозы.

Кроме того, если пациент принимает препараты для лечения симптомов болезни Паркинсона, сделайте отметку о клиническом состоянии пациента, используя следующие определения:

«Включение» - типичное функциональное состояние на фоне действия препарата при хорошей реакции на него.

«Выключение» - типичное функциональное состояние при отсутствии адекватной реакции на прием препарата.

Исследующий должен «оценивать то, что видит своими глазами». Очевидно, что сопутствующие медицинские проблемы, такие как инсульт, паралич, артрит, контрактуры и ортопедическая патология, например, протезирование тазобедренного или коленного суставов и сколиоз, могут нарушать выполнение отдельных пунктов при исследовании двигательных функций. В ситуациях, когда провести тест абсолютно невозможно (например, при ампутации, пlegии или гипсовой повязке на конечности), воспользуйтесь отметкой «НО» (невозможно оценить). В остальных случаях оценивайте выполнение каждого теста так, как оно осуществляется пациентом в контексте сопутствующих заболеваний. Все пункты должны быть оценены целым числом (не допускаются оценки в полбалла или пропущенные пункты).

Для тестирования по каждому из пунктов предоставляются отдельные инструкции. Они должны неукоснительно соблюдаться. Исследующий, описывая задание пациенту, показывает, как его выполнять и оценивает функцию сразу после этого. Пункты, оценивающие Общую спонтанность движений и Тремор покоя (3.14 и 3.17) намеренно помещены в конце шкалы, так как клиническая информация, необходимая для их оценки, будет получена в ходе всего исследования.

В конце укажите, имелись ли дискинезии (дистония или хорей) в момент осмотра, и если да, то затрудняли ли они оценку моторных функций.

3а. Принимает ли пациент препараты для лечения симптомов болезни

Паркинсона?

Нет Да

3б. Если пациент принимает препараты для лечения симптомов болезни Паркинсона, укажите клинический статус пациента, используя следующие определения:

Включение: Включение - типичное функциональное состояние пациента на фоне действия препарата при хорошей реакции на него.

Выключение: Выключение - типичное функциональное состояние пациента при отсутствии адекватной реакции на прием препарата.

3с. Принимает ли пациент леводопу Нет Да

3с.1. Если ДА, сколько минут прошло после последнего приема препарата допа и ее производные:

### **3.1 РЕЧЬ**

Инструкции для исследующего: Послушайте спонтанную речь пациента и при необходимости вовлекайте его в беседу. Предлагаемые темы: расспросите пациента о его работе, увлечениях, физической нагрузке, о том, как он добрался до лечебного учреждения. Оцените громкость, модуляцию (просодию), четкость речи, отметьте наличие невнятности, палилалии (повторения слогов) и тахифемии (ускоренная речь со слиянием соседних слогов).

0. Норма: Нет нарушений.

1. Очень легкое нарушение: Ослабление модуляции, дикции или громкости, но все произносимые слова по-прежнему легко разобрать.

2. Легкое нарушение: Ослабление модуляции, дикции или громкости, но при этом лишь отдельные слова непонятны, а смысл фраз в целом легко уловить.

3. Умеренное нарушение: Понимание речи затруднено до такой степени, что некоторые фразы, но не большинство из них, невозможно разобрать.

4. Тяжелое нарушение: Большинство фраз невозможно разобрать полностью или частично.

### **3.2. ВЫРАЗИТЕЛЬНОСТЬ ЛИЦА**

Инструкции для исследующего: В течение 10 секунд наблюдайте за пациентом, сидящим в покое, не вступая в разговор, а также во время беседы. Отметьте частоту мигания, маскообразность лица или утрату его выразительности, спонтанную улыбку и смыкание губ.

0. Норма: Нормальная выразительность лица.

1. Очень легкое нарушение: Едва заметная маскообразность лица, проявляющаяся только снижением частоты мигания.

2. Легкое нарушение: Помимо снижения частоты мигания, маскообразность лица проявляется также в нижней половине лица, а именно ослаблением движений рта, например, меньшей спонтанной улыбчивостью, но рот не полуоткрыт.

3. Умеренное нарушение: Маскообразное лицо, рот в покое полуоткрыт в течение некоторого времени.

4. Тяжелое нарушение: Маскообразное лицо, рот в покое полуоткрыт большую часть времени.

### **3.3. РИГИДНОСТЬ**

Инструкции для исследующего: Ригидность определяется по замедлению пассивных движений в крупных суставах, когда пациент находится в расслабленном состоянии, а исследующий совершает движения в его конечностях и шее. Вначале проверка проводится без провоцирующих приемов. Исследование и оценка мышечного тонуса в шее и в каждой конечности проводятся отдельно. При исследовании руки движения в лучезапястных и локтевых суставах проверяются одновременно. При исследовании ноги движения в тазобедренных и коленных суставах проверяются одновременно. Если ригидность не выявляется, используйте провоцирующие приемы, например, постукивание пальцами, сжатие/разжатие кисти в кулак или постукивание пяткой в той конечности, которая не проверяется. Попросите пациента как можно больше расслабиться, когда проверяете ригидность.

0. Норма: Нет ригидности.

1. Очень легкая: Ригидность выявляется только при провоцирующем приеме.

2. Легкая: Ригидность выявляется без провоцирующих приемов, но полный объем движений легко достигается.

3. Умеренная: Ригидность выявляется без провоцирующих приемов, полный объем движений достигается с усилием.

4. Тяжелая: Ригидность выявляется без провоцирующих маневров, полный объем движений не достигается.

шея

правая рука

левая рука

правая нога

левая нога

### **3.4 ПОСТУКИВАНИЕ ПАЛЬЦАМИ**

Инструкции для исследуемого: Каждая рука проверяется отдельно. Продемонстрируйте задание, но не продолжайте показ в то время, когда пациент будет его выполнять. Попросите пациента постучать указательным пальцем по большому 10 раз как можно быстрее и с максимально возможной амплитудой. Каждая сторона оценивается отдельно, при этом учитываются скорость, амплитуда, задержки и остановки движений, уменьшение их амплитуды во времени.

0. Норма: Нет нарушений

1. Очень легкое нарушение: Любое из следующего: а) нарушена ритмичность движений с одной или двумя остановками или задержками постукивающих движений, б) очень легкая замедленность, с) снижение амплитуды к концу серии из 10 движений.

2. Легкое нарушение: Любое из следующего: а) 3-5 остановок при постукивании; б) легкая замедленность, с) снижение амплитуды к середине серии из 10 движений.

3. Умеренное нарушение: Любое из следующего: а) более 5 коротких остановок или, по крайней мере, одна длительная остановка текущего движения (застывание), б) умеренная замедленность, с) снижение амплитуды, начинающееся после первого постукивания.

4. Тяжелое нарушение: Не способен выполнить или с большим трудом выполняет задание из-за замедленности, остановок или снижения амплитуды движений.

правая рука

левая рука

### **3.5 КИСТЕВЫЕ ДВИЖЕНИЯ**

Инструкции для исследуемого: Каждая рука проверяется отдельно. Продемонстрируйте задание, но не продолжайте показ в то время, когда пациент будет его выполнять. Попросите пациента крепко сжать кисть в кулак, при этом предплечье должно быть согнуто в локте таким образом, чтобы ладонь пациента была обращена к исследуемому. Пациент должен разжать кисть 10 раз как можно более полно и как можно быстрее. Если пациент не сжимает кисть в кулак крепко и не разжимает ее полностью, ему

следует напоминать об этом. Каждая сторона оценивается отдельно, при этом учитываются скорость, амплитуда, задержки и остановки движений, уменьшение их амплитуды во времени.

0. Норма: Нет нарушений.

1. Очень легкое нарушение : Любое из следующего: а) нарушена ритмичность движения с одной или двумя остановками или задержками движений, б) очень легкая замедленность, с) снижение амплитуды к концу серии движений.

2. Легкое нарушение: Любое из следующего: а) 3-5 остановок при выполнении движений, б) легкая замедленность, с) снижение амплитуды к середине серии движений.

3. Умеренное нарушение: Любое из следующего: а) более 5 коротких остановок или по крайней мере одна длительная остановка текущего движения (застывание), б) умеренная замедленность, с) снижение амплитуды после первого сжимания-разжимания кисти в кулак.

4. Тяжелое нарушение: Не способен выполнить или с большим трудом выполняет задание из-за замедленности, остановок или снижения амплитуды движений.

правая рука

левая рука

### **3.6 ПРОНАЦИЯ-СУПИНАЦИЯ КИСТЕЙ**

Инструкции для исследующего: Каждая рука проверяется отдельно. Продемонстрируйте задание, но не продолжайте показ в то время, когда пациент будет его выполнять. Попросите пациента вытянуть руку перед собой ладонью вниз, затем поворачивать ладонь попеременно вверх и вниз 10 раз с максимально возможной скоростью и амплитудой. Исследуйте каждую сторону отдельно, обращая внимание на скорость, амплитуду, задержки и остановки движений, постепенное снижение их амплитуды

0. Норма: Нет нарушений.

1. Очень легкое нарушение: Любое из следующего: а) нарушена ритмичность движения с одной или двумя остановками или задержками движений, б) очень легкая замедленность, с) снижение амплитуды к концу серии движений.

2. Легкое нарушение: Любое из следующего: а) 3 - 5 остановок при выполнении движений, б) легкая замедленность, с) снижение амплитуды к середине серии движений.

3. Умеренное нарушение: Любое из следующего: а) более 5 коротких остановок или, по крайней мере, одна длительная остановка текущего движения [застывание], б) умеренная замедленность, с) снижение амплитуды после первого выполнения пронации-супинации.



4. Тяжелое нарушение: Не способен или с большим трудом способен выполнить задание из-за замедленности, остановок или снижения амплитуды движений.

правая рука

левая рука

### **3.7. ПОСТУКИВАНИЕ НОСКОМ СТОПЫ**

Инструкции для исследуемого: Пациент должен находиться в кресле с прямой спинкой и подлокотниками, опираясь стопами о пол. Каждая стопа исследуется отдельно. Продемонстрируйте задание, но не продолжайте показ в то время, когда пациент будет его выполнять. Попросите пациента в удобном для него положении, оперевшись стопой о пятку, постучать носком 10 раз с максимально возможной амплитудой и скоростью. Исследуйте каждую сторону отдельно, обращая внимание на скорость, амплитуду, задержки и остановки движений, постепенное снижение их амплитуды

0. Норма: Нет нарушений.

1. Очень легкое нарушение: Любое из следующего: а) нарушена ритмичность движения с одной или двумя остановками или задержками движений, б) очень легкая замедленность, с) снижение амплитуды к концу серии из 10 движений.

2. Легкое нарушение: Любое из следующего: а) 3 - 5 остановок при выполнении движений, б) легкая замедленность, с) снижение амплитуды к середине серии движений.

3. Умеренное нарушение: Любое из следующего: а) более 5 коротких остановок или, по крайней мере, одна длительная остановка текущего движения (застывание), б) умеренная замедленность, с) снижение амплитуды после первого постукивания.

4. Тяжелое нарушение: Не способен или с большим трудом способен выполнить задание из-за замедленности, остановок или снижения амплитуды движений.

правая нога

левая нога

### **3.8 ПОДВИЖНОСТЬ НОГ**

Инструкции для исследуемого: Пациент должен находиться в кресле с прямой спинкой и подлокотниками в удобном для него положении, опираясь стопами о пол. Каждая нога исследуется отдельно. Продемонстрируйте задание, но не продолжайте показ в то время, когда пациент будет его выполнять. Попросите пациента поставить стопу на пол в удобной позе и затем топтать ею, поднимая и опуская стопу 10 раз с максимально возможной амплитудой и скоростью. Оцените каждую сторону отдельно, обращая внимание на скорость, амплитуду, задержки и остановки движений, постепенное снижение их амплитуды.

0. Норма: Нет нарушений.

1. Очень легкое нарушений: Любое из следующего: а) нарушена ритмичность с одной или двумя остановками или задержками движений, б) очень легкая замедленность, с) снижение амплитуды к концу задания.

2. Легкое нарушение: Любое из следующего: а) 3 - 5 остановок при выполнении движений, б) легкая замедленность, с) снижение амплитуды к середине задания.

3. Умеренное нарушение: Любое из следующего: а) более 5 коротких остановок или, по крайней мере, одна длительная остановка текущего движения [застывание], б) умеренная замедленность, с) снижение амплитуды после первого движения.

4. Тяжелое нарушение: Не способен или с большим трудом способен выполнить задание из-за замедленности, остановок или снижения амплитуды движений.

правая нога

левая нога

### **3.9 ВСТАВАНИЕ С КРЕСЛА**

Инструкции для исследующего: Пациент должен сидеть в кресле с прямой спинкой и подлокотниками, оперевшись стопами о пол, а спиной – о спинку кресла (если рост пациента не слишком низкий). Попросите пациента, скрестить руки, охватить ими грудную клетку и затем встать. Если ему это не удалось, попросите его повторить попытку, но не более 2 раз. Если попытки по-прежнему безуспешны, позвольте пациенту подвинуться вперед к краю сиденья и подняться с перекрещенными руками. В этой ситуации допускается лишь одна попытка. При ее безуспешности позвольте пациенту подняться с кресла, отталкиваясь руками от подлокотников кресла. Допускается максимум 3 подобных попытки. При их безуспешности помогите пациенту подняться. После того, как пациент поднялся, оцените его позу согласно пункту 3.13.

0. Норма: Нет нарушений. Способен встать быстро, без задержки.

1. Очень легкое нарушение: Встает медленнее, чем в норме, или для того, чтобы встать, нуждается более чем в одной попытке или должен подвинуться вперед к краю сиденья; но встает, не отталкиваясь от подлокотников.

2. Легкое нарушение: Поднимается без затруднений, но лишь при отталкивании от подлокотников кресла.

3. Умеренное нарушение: Поднимается лишь при отталкивании от подлокотников кресла, но падает назад, или вынужден сделать несколько попыток, отталкиваясь от подлокотников кресла, но способен встать без посторонней помощи.

4. Тяжелое нарушение: Не способен встать без посторонней помощи.

### **3.10 ПОХОДКА**

Инструкции для исследующего: Лучше всего исследовать ходьбу, попросив пациента отойти от исследующего и вернуться обратно, и наблюдая за ним таким образом, чтобы одновременно были хорошо видны правая и левая сторона тела. Пациент должен пройти как минимум 10 метров, затем повернуться и возвратиться к исследующему. Данный пункт предусматривает оценку множества параметров: длины шага, высоты подъема стопы, опоры на пятку при ходьбе, поворотов, амплитуды движений рук, но не застывания. Оценка застываний при ходьбе проводится в следующем пункте (3.11). Обратите внимание на позу для пункта 3.13

0. Норма: Нет нарушений.

1. Очень легкое нарушение: Ходит самостоятельно, походка изменена минимально.

2. Легкое нарушение: Ходит самостоятельно, но походка изменена значительно.

3. Умеренное нарушение: Требуются вспомогательные приспособления для обеспечения безопасности ходьбы [трость, ходунки], но не помощь другого человека.

4. Тяжелое нарушение: Не может ходить совсем или ходит только с посторонней помощью.

### **3.11 ЗАСТЫВАНИЯ ПРИ ХОДЬБЕ**

Инструкции для исследующего: При исследовании ходьбы оцените также наличие любых эпизодов застываний. Обратите внимание на задержки и топтание, особенно при поворотах и достижении конца задания. Если это безопасно, пациент НЕ ДОЛЖЕН использовать сенсорные приемы для преодоления застываний во время осмотра

0. Норма: Нет застываний.

1. Очень легкие: Застывания происходят в начале движения, при повороте или прохождении через дверной проем с однократной остановкой в любой из этих ситуаций, но затем пациент может продолжить движение плавно, без застываний при ходьбе по прямой.

2. Легкие: Застывания в начале движения, при поворотах или прохождении через дверной проем более чем с одной остановкой в любой из этих ситуаций, но затем пациент может продолжить движение плавно без застываний при ходьбе по прямой.

3. Умеренные: Однократные застывания при ходьбе по прямой.

4. Тяжелые: Многократные застывания при ходьбе по прямой.

### **3.12 ПОСТУРАЛЬНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ**

Инструкции для исследующего: Для проверки реакции на внезапное изменение положения тела, пациента, который должен стоять прямо с открытыми глазами и ногами, раздвинутыми на удобное расстояние и расположенными параллельно друг другу, быстро и сильно толкают за плечи. Таким образом исследуют ретропульсию. Станьте за спиной

пациента и объясните, что произойдет. Предупредите, что он может сделать шаг назад, чтобы избежать падения. За спиной исследуемого должна быть прочная стена, до которой должно быть не менее 1 - 2 м, чтобы была возможность оценить число ретропульсивных шагов. Первый толчок, более слабый, проводят в качестве примера и не оценивают. Второй раз исследующий толкает на себя пациента за плечи резко и интенсивно с такой силой, чтобы сместить центр тяжести пациента и чтобы пациент ДОЛЖЕН был сделать шаг назад. Исследующий должен быть готов поддержать пациента, но при этом находиться сзади на таком расстоянии, чтобы пациент мог сделать несколько шагов, чтобы восстановить равновесие самостоятельно. Не позволяйте пациенту слишком сильно наклонять туловище вперед в ожидании толчка. При оценке примите во внимание число шагов назад или падение. Удержание равновесия с помощью одного или двух шагов считается нормой, выполнение теста оценивается как патологическое, начиная с трех шагов. Если пациент не смог понять тест, исследующий может повторить его. Оценивая тест, исследующий должен принимать во внимание физическую несостоятельность пациента, а не недостаточное понимание или неготовность пациента к тесту. Оцените позу пациента при стоянии для пункта 3.13.

0. Норма: Нет нарушений. Восстанавливает равновесие с помощью 1 или 2 шагов.

1. Очень легкое нарушение: Совершает 3 - 5 шагов, но восстанавливает равновесие самостоятельно.

2. Легкое нарушение: Совершает более 5 шагов, но восстанавливает равновесие самостоятельно.

3. Умеренное нарушение: При стоянии равновесие поддерживается, но при подталкивании постуральные реакции отсутствуют, и пациент падает, если не подхватывается исследующим.

4. Тяжелое нарушение: Очень неустойчив, теряет равновесие спонтанно или при легком подталкивании за плечи.

### **3.13 ПОЗА**

Инструкции для исследуемого: Поза оценивается у пациента, стоящего прямо после поднятия с кресла, при ходьбе, а также при проверке постуральных рефлексов. Если Вы отметили неправильную позу, попросите пациента выпрямиться и оцените, улучшилась ли поза (см. пункт 2 ниже). Оценивают наихудшую позу, наблюдаемую в указанных трех ситуациях. Принимаются во внимание наклон как кпереди, так и в стороны.

0. Норма: Нет нарушений.

1. Очень легкое нарушение: Поза не вполне прямая, но может считаться нормальной для пожилого человека.

2. Легкое нарушение: Четкое изменение позы в виде наклона кпереди, сколиоза или наклона в какую-либо сторону, но по просьбе может выпрямиться и принять нормальную позу.

3. Умеренное нарушение: Согбенная поза, сколиоз или наклон в какую-либо сторону, которые не могут быть скорректированы пациентом произвольно.

4. Тяжелое нарушение: Крайнее изменение позы в виде сгибания, сколиоза или бокового наклона.

### **3.14 ОБЩАЯ СПОНТАННОСТЬ ДВИЖЕНИЙ (ТУЛОВИЩНАЯ БРАДИКИНЕЗИЯ)**

Инструкции для исследующего: Данная оценка носит общий характер и определяется замедленностью, задержкой, малой амплитудой, обеднением движений в целом, включая ослабление жестикуляции и скрещивание ног, которые могут выявляться в течение всего осмотра. Оценка основывается на общем впечатлении исследующего после наблюдения за спонтанными жестами пациента при сидении, вставании и ходьбе.

0. Норма: Нет нарушений.

1. Очень легкое нарушение: Очень легкие общая замедленность и обеднение спонтанных движений.

2. Легкое нарушение: Легкие общая замедленность и обеднение спонтанных движений.

3. Умеренное нарушение: Умеренные общая замедленность и обеднение спонтанных движений.

4. Тяжелое нарушение: Тяжелые общая замедленность и обеднение спонтанных движений.

### **3.15 ПОСТУРАЛЬНЫЙ ТРЕМОР РУК**

Инструкции для исследующего: В данном пункте необходимо учитывать любой тремор, отмечающийся в указанной позе, включая тремор покоя, возобновляющийся при удержании позы. Каждая рука оценивается отдельно. При оценке принимается во внимание максимальная наблюдаемая амплитуда дрожания. Попросите пациента вытянуть прямые руки перед собой ладонями вниз. Кисти должны быть выпрямлены, а пальцы удобно для пациента разведены, так чтобы они не касались друг друга. Понаблюдайте за этой позой 10 секунд.

0. Норма: Нет тремора.

1. Очень легкий: Тремор присутствует, но его амплитуда менее 1 см.

2. Легкий: Тремор присутствует, его амплитуда как минимум 1 см, но менее 3 см.
3. Умеренный: Тремор присутствует, его амплитуда как минимум 3 см, но менее 10 см.

4. Тяжелый: Тремор с амплитудой 10 см и более.

правая рука

левая рука

### **3.16 КИНЕТИЧЕСКИЙ ТРЕМОР РУК**

Инструкции для исследующего: В данном пункте оценивается тремор, выявляемый с помощью пальценосовой пробы. Вначале пациента просят вытянуть руку вперед, а затем поочередно дотрагиваться до своего носа и до пальца исследующего. Проба выполняется каждой рукой не менее трех раз. Пальценосовая проба должна выполняться достаточно медленно, чтобы не пропустить дрожание, которое может становиться незаметным при очень быстром движении руки. Затем проба повторяется другой рукой. Каждая рука оценивается отдельно. Тремор может отмечаться во время всего движения или появляться лишь при достижении одной из целей (носа или пальца). При оценке принимается во внимание максимальная наблюдаемая амплитуда дрожания.

0. Норма: Нет тремора.

1. Очень легкий: Тремор присутствует, но его амплитуда менее 1 см.

2. Легкий: Тремор присутствует, его амплитуда как минимум 1 см, но менее 3 см.

3. Умеренный: Тремор присутствует, его амплитуда как минимум 3 см, но менее 10 см.

4. Тяжелый: Тремор с амплитудой 10 и более см.

Правая рука

Левая рука

### **3.17 АМПЛИТУДА ТРЕМОРА ПОКОЯ**

Инструкции для исследующего: Данный и следующий пункты намеренно помещены в конец исследования, чтобы была возможность понаблюдать за тремором покоя, который может появиться в любой момент во время сидения в неподвижном положении, а также может отмечаться в частях тела, остающихся неподвижными при ходьбе или выполнении других заданий. В качестве окончательной принимается оценка максимальной наблюдаемой амплитуды. Принимайте во внимание только амплитуду тремора, а не его стойкость или перемежающийся характер. Во время исследования пациент должен спокойно сидеть в кресле в течение 10 секунд, удобно опираясь на стопы, а его руки должны покоиться на подлокотнике кресла (не на коленях). Никаких других заданий в это время не выполняется. Тремор покоя оценивается отдельно для каждой из

четырёх конечностей, а также для губ/подбородка. В качестве окончательной принимается оценка максимальной амплитуды дрожания, отмеченной в любой момент обследования.

Оценка тремора конечностей

0. Норма: Нет тремора.

1. Очень легкий: Максимальная амплитуда тремора  $\leq 1$  см.

2. Легкий: Максимальная амплитуда более 1 см, но менее 3 см.

3. Умеренный: Максимальная амплитуда 3 - 10 см.

4. Тяжелый: Максимальная амплитуда более 10 см.

Оценка тремора губ или подбородка

0. Норма: Нет тремора.

1. Очень легкий: Максимальная амплитуда тремора  $\leq 1$  см.

2. Легкий: Максимальная амплитуда  $> 1$  см, но  $\leq 2$  см.

3. Умеренный: Максимальная амплитуда  $> 2$ , но  $\leq 3$  см.

4. Тяжелый: Максимальная амплитуда  $> 3$  см.

Правая рука Левая рука

Правая нога Левая нога

Губы или подбородок

### **3.18 ПОСТОЯНСТВО ТРЕМОРА ПОКОЯ**

Инструкции для исследующего: Данный пункт предполагает оценку постоянства тремора покоя в течение всего исследования, когда та или иная часть тела пребывает в покое. При этом для тремора покоя всех локализаций ставится одна оценка. Ее целесообразно выставить в конце осмотра, так как она предполагает обобщение информации, полученной в течение всего обследования.

0. Норма: Нет тремора.

1. Очень легкий: Тремор покоя присутствует  $\leq 25\%$  от всего периода осмотра.

2. Легкий: Тремор покоя присутствует в течение 26%-50% от всего периода осмотра.

3. Умеренный: Тремор покоя присутствует в течение 51%-75% от всего периода осмотра.

4. Тяжелый: Тремор покоя присутствует более 75% от всего периода осмотра.

### **ВЛИЯНИЕ ДИСКИНЕЗИИ НА ОЦЕНКУ ПО III ЧАСТИ UPDRS**

А. Отмечались ли дискинезии (хорея или дистония) во время осмотра?

НЕТ

ДА

В. Если да, то повлияли ли эти движения на Вашу оценку?

НЕТ

ДА

### **ШКАЛА ХЕН И ЯРА**

Стадия 0 Асимптомная

Стадия 1 Только односторонняя симптоматика

Стадия 2 Двусторонняя симптоматика без нарушения равновесия

Стадия 3 Легкая или умеренная симптоматика, некоторая поструральная неустойчивость; нуждается в помощи для восстановления равновесия при толчковом тесте, но физическая независимость сохранена.

Стадия 4 Тяжелая симптоматика, но все еще способен ходить и стоять без поддержки.

Стадия 5 Без посторонней помощи прикован к инвалидному креслу или постели

### **Часть IV МОТОРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ**

Введение и инструкции: В данном разделе исследующий на основе анамнестической и объективной информации оценивает два типа моторных осложнений: дискинезии и моторные флуктуации (включающие дистонию периода «выключения»). Воспользуйтесь всей информацией, полученной от пациента, ухаживающего лица, а также во время осмотра, чтобы ответить на 6 вопросов, отражающих функциональное состояние пациента за последнюю неделю, включая сегодняшний день. Как и в других разделах, для оценки используйте только целые числа (не допускается выставление дробного числа баллов) и не оставляйте пропусков. Если оценка по данному пункту невозможна, укажите НО (невозможно оценить). Вам придется выбирать некоторые варианты ответа, выраженные в процентах, а для этого Вам понадобится оценить продолжительность периода бодрствования в часах и использовать это число как знаменатель при определении относительной длительности периода «выключения» и дискинезий. При оценке дистонии периода «выключения» знаменателем будет служить общая длительность «выключения».

Операциональные определения для исследующего.

Дискинезии: произвольные случайные движения.

Дискинезии пациенты часто описывают как «неритмичные подергивания», «раскачивание», «мышечные сокращения». Необходимо подчеркнуть для пациента различие между дискинезиями и тремором (это частая ошибка пациентов при оценке дискинезий).

Дистония: деформирующая поза, часто с вращательным компонентом.



Дистонию пациенты часто описывают как «спазмы», «сведение», «изменение позы».

Моторные флуктуации: Вариабельная реакция на препараты:

Моторные флуктуации пациенты часто описывают как: «истощение эффекта», «сокращение эффекта», «эффект американских горок», «включение-выключение», «непредсказуемый эффект препарата».

«Выключение»: типичное функциональное состояние пациента, не реагирующего на принятый препарат или типичная функциональная реакция пациента на прекращение приема противопаркинсонических средств.

«Выключение» пациенты часто описывают как «плохой период», «период ухудшения», «период дрожания», «период замедленности», «период, когда мои лекарства не действуют».

«Включение»: типичное функциональное состояние, наступающее после приема препарата у хорошо реагирующего на него пациента.

«Включение» пациенты часто описывают как «хорошее время», «время для прогулок», «время, когда мои лекарства действуют».

#### **А. ДИСКИНЕЗИИ (за исключением дистонии периода «выключения»)**

##### **4.1 ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ДИСКИНЕЗИЙ**

Инструкции для исследующего: Определите, сколько часов в течение дня пациент обычно находится в бодрствующем состоянии и сколько длится дискинезии. Вычислите, сколько это будет в процентах. Если дискинезии отмечаются в момент приема у врача, вы можете указать на них пациенту или ухаживающему лицу как на пример, позволяющий им понять, что они должны оценивать. Вы можете также воспользоваться своими актерскими способностями и показать, как выглядят дискинезии, наблюдавшиеся у пациента ранее, или имитировать произвольные движения, типичные для других пациентов. Исключите из этого вопроса болезненную дистонию раннего утра или ночного времени.

##### Инструкция для пациента (и ухаживающего лица).

*За прошедшую неделю, в среднем сколько часов в день Вы спали, включая ночной и дневной сон? Итак, если Вы спали \_\_\_ часов, в бодрствующем состоянии Вы провели \_\_\_ часов. Из общего количества часов, проведенных в состоянии бодрствования, сколько часов в сумме у Вас отмечались подергивания, мышечные сокращения, раскачивания и другие произвольные движения? Не включайте время, когда у Вас отмечался тремор (ритмичные попеременные дрожательные движения) или болезненные спазмы стопы либо спазмы в ранние утренние и ночные часы. Об этих симптомах я Вас*

*спросу позже. Сосредоточьтесь только на указанных типах подергивания, раскачиваний и неритмичных движений. Суммируйте все часы во время бодрствования, в течение которых у Вас обычно отмечались эти движения. В сумме получилось \_\_\_\_ часов (используйте это число для Ваших подсчетов).*

0. Норма: Нет дискинезий.
1. Очень легкие: Не более 25% времени бодрствования.
2. Легкие: 26-50% времени бодрствования.
3. Умеренные: 51-75% времени бодрствования.
4. Тяжелые: Более 75% времени бодрствования.

#### **РАССЧЕТ**

1. Общая продолжительность бодрствования, \_\_\_\_ часов
2. Общая продолжительность дискинезий \_\_\_\_ часов
3. %дискинезий= $(2/1) \times 100$  \_\_\_\_

#### **4.2 ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ДИСКИНЕЗИЙ**

Инструкции для исследующего: Определите степень, в которой дискинезии влияют на повседневные функции пациента, включая повседневную деятельность и взаимодействие с окружающими. Используйте ответы пациента и ухаживающего лица на Ваши вопросы и Ваши собственные наблюдения во время осмотра пациента для наиболее точной оценки.

Инструкции для пациента (и ухаживающего лица): За последнюю неделю отмечали ли Вы обычно затруднения при тех или иных действиях или контакте с окружающими, которые были бы связаны с подергиваниями и другими произвольными движениями? Вынудили ли они Вас воздержаться от тех или иных действий или от контактов с другими людьми?

0. Норма: Нет дискинезий или они не оказывают влияния на жизнедеятельность пациента или взаимодействие с окружающими.

1. Очень легкие: Дискинезии влияют на отдельные виды активности; тем не менее, пациент обычно осуществляет все виды активности и взаимодействие с окружающими во время эпизодов дискинезий.

2. Легкие: Дискинезии влияют на многие виды активности; тем не менее, пациент обычно осуществляет все виды активности и взаимодействие с окружающими во время эпизодов дискинезий.

3. Умеренные: Дискинезии влияют на пациента в такой степени, что пациент обычно не в состоянии осуществлять некоторые виды деятельности или обычно

воздерживаются от некоторых видов взаимодействия с окружающими во время эпизодов дискинезий.

4. Тяжелые: Функциональное влияние дискинезий столь велико, что пациент обычно не осуществляет большинство видов деятельности или воздерживается от большинства взаимодействий с окружающими во время эпизодов дискинезий.

## **В. МОТОРНЫЕ ФЛУКТУАЦИИ**

### **4.3 ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ СОСТОЯНИЙ «ВЫКЛЮЧЕНИЯ»**

Инструкции для исследующего: На основе общего времени бодрствования (пункт 4.1) определите количество часов, проведенных в состоянии «выключения» и их долю в процентах. Если пациент находится в состоянии «выключения» при посещении лечебного учреждения, Вы можете обращаться к этому состоянию, как к примеру. Вы можете также опираться на Ваши предыдущие наблюдения типичных периодов «выключения» у данного пациента. Кроме того, Вы можете воспользоваться своими актерскими способностями и изобразить состояние пациента во время периода «выключения», которое Вы наблюдали у него ранее либо показать типичные симптомы «выключения» у других пациентов. Укажите типичную продолжительность «выключения» в часах, поскольку Вам эта цифра понадобится при выполнении пункта 4.6.

Инструкции для пациента (и ухаживающего лица): *Некоторые пациенты с болезнью Паркинсона отмечают хороший эффект препаратов в течение всего периода бодрствования, и мы называем это периодом «включения». У других пациентов, принимающих свои препараты, тем не менее, возникают периоды ухудшения, замедленности или усиления дрожания. Врачи называют эти состояния периодами «выключения». Как Вы мне уже сказали ранее, за прошедшую неделю Вы обычно проводили в состоянии бодрствования \_\_\_\_\_ часов ежедневно. Из этого времени бодрствования сколько часов суммарно у Вас обычно длилось состояние ухудшения, или «выключения» \_\_\_\_\_?*

*(Используйте это число для Ваших подсчетов).*

0. Норма: Нет периодов «выключения».

1. Очень легкие: Не более 25% времени бодрствования.

2. Легкие: 26 - 50% времени бодрствования.

3. Умеренные: 51 - 75% времени бодрствования.

4. Тяжелые: Более 75% времени бодрствования.

## **РАССЧЕТ**

1. Общая продолжительность бодрствования

2. Общая продолжительность «выключения»

3. % «выключения»= $(2/1) \times 100$  \_\_\_\_\_

#### **4.4 ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ФЛУКТУАЦИЙ**

Инструкции для исследующего: Определите степень влияния моторных флуктуаций на повседневные функции пациента, включая различные виды повседневной деятельности и взаимодействие с окружающими. Оценка данного вопроса основана на различиях между состояниями «включения» и «выключения». Если «выключений» не возникает, ставится оценка 0. Оценка 0 также выставляется у больных с легкими флуктуациями, если они не влияют на жизнедеятельность пациента. Для получения наиболее точной оценки опирайтесь на ответы пациента и ухаживающего лица на Ваши вопросы, а также Ваши собственные наблюдения при посещении пациентом лечебного учреждения.

*Инструкции для пациента (и ухаживающего лица): Вспомните периоды ухудшения, или «выключения», которые возникали у Вас за последнюю неделю. Отмечали ли Вы во время этих периодов большие затруднений при осуществлении тех или иных действий или при контактах с окружающими, чем в остальное время дня, когда Ваши препараты действовали хорошо? Существуют ли действия, с которыми Вы обычно справляетесь в «хорошие периоды», но в «плохие периоды» Вы испытываете затруднения при их выполнении или вынуждены отказаться от их выполнения?*

0. Норма: Нет флуктуаций или они не оказывают влияния на жизнедеятельность пациента и его взаимодействие с окружающими.

1. Очень легкие: флуктуации влияют на отдельные виды активности, но во время состояния «выключения» пациент обычно осуществляет все виды активности и взаимодействия с окружающими, доступные в периоды «включения».

2. Легкие: флуктуации влияют на многие виды активности, но во время состояния «выключения» пациент обычно осуществляет все виды активности и взаимодействия с окружающими, доступные в периоды «включения».

3. Умеренные: флуктуации влияют на активность пациента в такой степени, что он обычно не осуществляет некоторые виды деятельности или некоторые взаимодействия с окружающими, доступные в периоды «включения».

4. Тяжелые: Функциональное влияние флуктуаций столь велико, что во время состояния «выключения» пациент обычно не осуществляет большинство видов деятельности или большинство взаимодействий с окружающими, доступных во время периодов «включения».

#### **4.5 СЛОЖНОСТЬ МОТОРНЫХ ФЛУКТУАЦИЙ**

Инструкции для исследующего: Определите степень предсказуемости периодов «выключения», их зависимость от дозы, времени дня, приема пищи или других факторов. Используйте информацию, полученную от пациента и ухаживающих лиц, а также Ваши собственные наблюдения. Спросите пациента, возникают ли эти эпизоды, по его мнению, в определенное время - всегда, большую часть времени (в этом случае необходимо дальнейшее уточнение, чтобы отличить легкую степень от очень легкой), только иногда, либо они абсолютно непредсказуемы? Оценка в процентах позволит Вам найти правильный ответ.

Инструкции для пациента (и ухаживающего лица): У некоторых пациентов периоды ухудшения или «выключения» возникают в определенное время в течение дня или связаны с определенным видом деятельности (например, приемом пищи или физической нагрузкой). За последнюю неделю, могли ли Вы обычно предвидеть, когда у Вас возникнут периоды ухудшения? Иными словами, возникали ли у вас периоды ухудшения всегда в определенное время? Возникали ли они чаще всего в определенное время? Возникали они лишь иногда в определенное время? Или периоды ухудшения были абсолютно непредсказуемы?

0. Норма: Нет моторных флуктуаций.

1. Очень легкие: Периоды «выключения» предсказуемы всегда или почти всегда (более 75% времени).

2. Легкие: Периоды «выключения» предсказуемы большую часть времени (51-75%).

3. Умеренные: Периоды «выключения» предсказуемы некоторую часть времени (26-50%).

4. Тяжелые: Эпизоды «выключений» редко бывают предсказуемыми (не более 25%).

## **С. ДИСТОНИЯ «ВЫКЛЮЧЕНИЯ»**

### **4.6 БОЛЕЗНЕННАЯ ДИСТОНИЯ ПЕРИОДА «ВЫКЛЮЧЕНИЯ»**

Инструкции для исследующего: У пациентов с моторными флуктуациями определите, какую часть времени эпизода «выключения» обычно занимает болезненная дистония? Вы уже определили, сколько времени занимает период «выключения» (пункт 4.3). Оцените, сколько часов из общей длительности «выключения» связано с дистонией и высчитайте, какую долю они составляют в процентах. Если «выключения» отсутствуют, поставьте оценку 0.

Инструкции для пациента (и ухаживающего лица): Отвечая на один из вопросов, который я задавал ранее, Вы сказали, что в целом период «выключения», когда Ваше состояние ухудшается из-за того, что болезнь Паркинсона плохо контролируется,

составляет \_\_\_ часов. Во время этих эпизодов ухудшения, или «выключения», как долго у Вас обычно отмечаются болезненные спазмы или сведения мышц? Из общего длительности периода «выключения»( \_\_\_ часов), сколько часов занимают эти болезненные спазмы, если суммировать все эпизоды в течение дня?

0. Норма: Нет дистонии или периода «выключения».

1. Очень легкая:  $\leq 25\%$  времени «выключения».

2. Легкая: 26 - 50% времени «выключения».

3. Умеренная: 51 - 75% времени «выключения».

4. Тяжелая: Более 75% времени «выключения».

### РАССЧЕТ

1. Общая длительность «выключения» (в часах) \_\_\_

2. Общая длительность «выключения» с дистонией (в часах) \_\_\_\_

3. % времени «выключения» с дистонией  $= (2/1) \times 100$ : \_\_\_\_\_

### Заключительное обращение к пациенту: ПРОЧИТАЙТЕ ПАЦИЕНТУ

На этом заканчивается проводимая мной оценка Вашего заболевания. Мои вопросы и задания заняли некоторое время, но я хотел бы, чтобы обследование было максимально полным, и все возможности были бы учтены. Поэтому я спрашивал о тех проблемах, которых у Вас никогда не было и которых, возможно, у Вас никогда не будет. Не у всех пациентов возникают все эти проблемы, но поскольку они могут возникнуть, важно спросить о них каждого пациента. Спасибо за Ваше время и внимание при проведении исследования с помощью этой шкалы.

### Шаблон:

| Имя или пациента | номер | Лечебное учреждение | Дата | Инициалы исследователя |
|------------------|-------|---------------------|------|------------------------|
|------------------|-------|---------------------|------|------------------------|

### Лист оценки шкалы MDS UPDRS

|         |                       |                            |       |                                     |  |
|---------|-----------------------|----------------------------|-------|-------------------------------------|--|
| 1.A     | Источник информации   | Пациент                    | 3.3 b | Ригидность – правая рука            |  |
|         |                       | Ухаживающее лицо           | 3.3 c | Ригидность – левая рука             |  |
|         |                       | Пациент и ухаживающее лицо | 3.3 d | Ригидность – правая нога            |  |
| Часть I |                       |                            | 3.3 e | Ригидность – левая нога             |  |
| 1.1     | Когнитивные нарушения |                            | 3.4 a | Постукивание пальцами – правая рука |  |
| 1.2     | Галлюцинации и        |                            | 3.4 b | Постукивание пальцами –             |  |

|          |  |  |        |   |  |
|----------|--|--|--------|---|--|
|          | психоз                                       |  |        | левая рука                              |  |
| 1.3      | Депрессия                                    |  | 3.5 а  | Кистевые движения - правая рука         |  |
| 1.4      | Тревога                                      |  | 3.5 b  | Кистевые движения - левая рука          |  |
| 1.5      | Апатия                                       |  | 3.6 а  | Пронация Супинация - правая рука        |  |
| 1.6      | Проявления синдрома дофаминовой дисрегуляции |  | 3.6 b  | Пронация Супинация левая рука           |  |
| 1.6 а    | Кто заполнял опросник                        | Пациент<br>Ухаживающее лицо<br>Пациент и<br>ухаживающее лицо | 3.7 а  | Постукивание носком стопы – правая нога |  |
| 1.7      | Нарушения сна                                |  | 3.7 b  | Постукивание носком стопы- левая нога   |  |
| 1.8      | Дневная сонливость                           |  | 3.8 а  | Подвижность ноги – правая нога          |  |
| 1.9      | Боль и другие сенсорные проявления           |  | 3.8 b  | Подвижность ноги – левая нога           |  |
| 1.10     | Нарушения мочеиспускания                     |  | 3.9    | Вставание с кресла                      |  |
| 1.11     | Запоры                                       |  | 3.10   | Походка                                 |  |
| 1.12     | Головокружение при вставании                 |  | 3.11   | Застывания при ходьбе                   |  |
| 1.13     | Усталость                                    |  | .12    | Постуральная устойчивость               |  |
| Часть II |  |  | 3.13   | Поза                                    |  |
| 2.1      | Речь   |  | 3.14   | Общая спонтанность движений             |  |
| 2.2      | Слюна и                                      |  | 3.15 а | Постуральный тремор –                   |  |

|      |                                  |                                |          |  |           |
|------|----------------------------------|--------------------------------|----------|--|-----------|
|      | слюнотечение                     |                                |          | правая рука                                |           |
| 2.3  | Жевание и глотание               |                                | 3.15 b   | Постуральный тремор – левая рука           |           |
| 2.4  | Прием пищи                       |                                | 3.16 a   | Кинетический тремор – правая рука          |           |
| 2.5  | Одевание                         |                                | 3.16 b   | Кинетический тремор – левая рука           |           |
| 2.6  | Гигиена                          |                                | 3.17 a   | Амплитуда тремора покоя правая рука        |           |
| 2.7  | Почерк                           |                                | 3.17 b   | Амплитуда тремора покоя левая рука         |           |
| 2.8  | Хобби и другие виды деятельности |                                | 3.17 c   | Амплитуда тремора покоя правая нога        |           |
| 2.9  | Повороты в постели               |                                | 3.17 d   | Амплитуда тремора покоя левая нога         |           |
| 2.10 | Тремор                           |                                | 3.17 e   | Амплитуда тремора покоя губ/нижней челюсти |           |
| 2.11 | Вставание с постели              |                                | 3.18     | Постоянство тремора покоя                  |           |
| 2.12 | Ходьба и равновесие              |                                |          | Есть ли дискинезии?                        | Нет<br>Да |
| 2.13 | Застывания                       |                                |          | Влияют ли эти движения на оценку?          | Нет<br>Да |
| 3a   | Принимает ли пациент препараты?  | Нет<br>Да                      |          | Стадия по Хену и Яру                       |           |
| 3b   | Клинический статус пациента      | Период вкл __<br>Период выкл _ | Часть IV |  |           |
| 3c   | Принимает ли пациент леводопу?   | Нет __ Да __                   | 4.1      | Продолжительность дискинезий               |           |
| 3c1  | Если да, сколько минут прошло от |                                | 4.2      | Функциональное влияние дискинезий          |           |



|           |                              |  |     |   |  |
|-----------|------------------------------|--|-----|---|--|
|           | последнего приема препарата? |  |     |   |  |
| Часть III |                              |  | 4.3 | Продолжительность периода «выключения»    |  |
| 3.1       | Речь                         |  | 4.4 | Функциональное влияние флуктуаций         |  |
| 3.2       | Выразительность лица         |  | 4.5 | Сложность моторных флуктуаций             |  |
| 3.3       | Ригидность - шея             |  | 4.6 | Болезненная дистония периода «выключения» |  |

**Пояснения:** Данная шкала широко используется в качестве скринингового метода диагностики и оценки выраженности моторных и немоторных нарушений, нарушений повседневной активности, осложнений терапии.

## Приложение Г2. Краткая шкала оценки психического статуса

**Оригинальное название:** Mini Mental State Examination (MMSE)

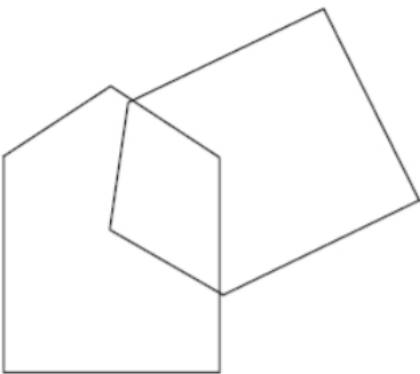
**Источник:** Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of psychiatric research. 1975;12 (3): с. 189–198

**Тип:** шкала оценки

**Назначение:** выявление (скрининг) и оценка тяжести когнитивного расстройства

**Шаблон:**

| Когнитивная сфера   | Оценка (баллы) |
|---|----------------|
| 1. Ориентировка во времени: Назовите дату (число, месяц, год, день недели)                                      | 0 – 5          |
| 2. Ориентировка в месте: Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, комната)                           | 0 – 5          |
| 3. Восприятие: Повторите три слова: яблоко, стол, монета  | 0 – 3          |
| 4. Концентрация внимания: Серийный счет («от 100 отнять 7») - пять раз Либо: Произнесите слово «земля» наоборот | 0 – 5          |
| 5. Память: Припомните 3 слова (см. п. 3)  | 0 – 3          |
| 6. Речь: Называние (ручка и часы) Повторите предложение: «Никаких если, и или но»                               | 0 – 2          |
| 7. 3-этапная команда: «Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите   | 0 – 1          |

|  |        |
|--|--------|
| его вдвое и положите на стол»  |        |
| 8. Чтение: «Прочтите и выполните» а) Закройте глаза б) Напишите предложение                              | 0 – 3  |
| 9. Срисуйте рисунок<br> | 0 – 3  |
| ОБЩИЙ БАЛЛ:  | 0 – 30 |

### **Инструкция к Краткой шкале оценки психического статуса**

1. Ориентировка во времени. Максимальный балл (5) дается, если больной самостоятельно и правильно называет число, день недели, месяц, год и время года. Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на 1 балл.

2. Ориентировка в месте. Задается вопрос «Где мы находимся?» Если больной отвечает не полностью, задаются дополнительные вопросы. Больной должен назвать страну, область, город, учреждение, в котором происходит обследование, этаж. Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на 1 балл.

3. Восприятие. Дается инструкция: «Повторите и постарайтесь запомнить три слова: яблоко, стол, монета». Слова должны произноситься максимально разборчиво со скоростью одно слово в секунду. За каждое правильно воспроизведенное слово начисляется 1 балл. Следует предъявлять слова столько, сколько это необходимо, чтобы испытуемый правильно их повторил, однако оценивается в баллах лишь первое повторение.

4. Концентрация внимания. Просят последовательно вычитать из 100 по 7. Достаточно пяти вычитаний. Каждая ошибка снижает оценку на 1 балл. Если пациент не способен выполнить это задание, его просят произнести слово «земля» наоборот. Каждая ошибка снижает оценку на 1 балл.

5. Память. Пациента просят вспомнить слова, которые заучивались в п. 3. Каждое правильно названное слово оценивается в 1 балл.

6. Речевые функции.

А. Показывают ручку и спрашивают: «Что это такое?», аналогично – часы. Каждый правильный ответ оценивается в 1 балл.

Б. Пациента просят повторить вышеуказанную сложную в грамматическом отношении фразу. Правильное повторение оценивается в 1 балл.

В. Устно дается команда, которая предусматривает последовательное выполнение трех вышеуказанных действий. Каждое действие оценивается в 1 балл.

Г. Дается письменная инструкция (например, «Закройте глаза»), пациента просят прочитать ее и выполнить. Инструкция должна быть написана достаточно крупными печатными буквами на чистом листе бумаги.

Д. Пациент должен самостоятельно написать осмысленное и грамматически законченное предложение.

Е. Пациенту дается образец (два перекрещенных прямоугольника с равными углами), который он должен перерисовать на чистой нелинованной бумаге. Если при перерисовке возникают пространственные искажения или несоединение линий, выполнение команды считается неправильным. При этом не учитываются искажения фигур, обусловленные тремором.

Общий балл по шкале составляет максимум 30 баллов. 25 - 30 баллов – недементные когнитивные расстройства или норма 24 балла и менее – деменция (ориентировочно 20 - 24 балла - деменция легкой степени выраженности; 11 - 19 баллов - деменция умеренной степени выраженности; 0 - 10 баллов - тяжелая деменция).

**Пояснения:** Данная шкала широко используется в качестве скринингового метода диагностики выраженных когнитивных нарушений, однако она имеет свои недостатки. Недопустима высокая частота применения шкалы у одного и того же больного в связи с возможной обучаемостью вопросам. Шкала является мало чувствительной для диагностики когнитивного дефицита у лиц с низким и очень высоким уровнем образования. Также шкала обладает недостаточной чувствительностью при диагностике додементных когнитивных нарушений. Стоит учитывать, что шкала позволяет оценить тяжесть когнитивных расстройств только ориентировочно, в частности это касается диагностики деменции, при верификации которой ключевым моментом является подтверждение нарушений функционального статуса и повседневной активности.

### **Приложение Г3. Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA)**

**Оригинальное название:** The Montreal Cognitive Assessment (MoCA-test)

**Источник:** [www.mocatest.org](http://www.mocatest.org)

**Тип:** шкала оценки

**Назначение:** выявление (скрининг) и оценка тяжести когнитивного расстройства

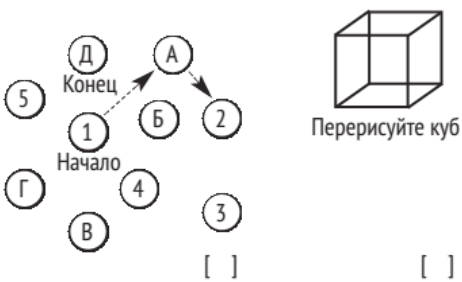
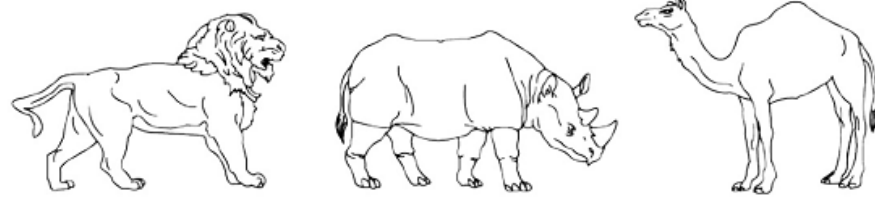
**Шаблон:**

ФИО: \_\_\_\_\_

Образование: \_\_\_\_\_

Дата рождения: \_\_\_\_\_

Дата обследования: \_\_\_\_\_

|   |  |                    |         |            |         |            |         |       |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |                   |
|---|--|--------------------|---------|------------|---------|------------|---------|-------|--|--|--|--|--|--------|--|--|--|--|--|-------------------|
| <p><b>Оптико-пространственная деятельность/исполнительные функции</b></p>   | <p><b>Нарисуйте часы, которые показывают десять минут двенадцатого (3 пункта)</b></p>  | <p><b>Балл</b></p> |         |            |         |            |         |       |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |                   |
|    | <p>[ ] [ ] [ ]<br/>Контур Цифры Стрелки</p>  | <p>____/5</p>      |         |            |         |            |         |       |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |                   |
| <p><b>Название</b></p>  <p>[ ] [ ] [ ]</p>        |  | <p>____/3</p>      |         |            |         |            |         |       |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |                   |
| <p><b>Память</b><br/>Пациент повторяет прочитанные слова. Даются 2 попытки. Повторить вопрос через 5 минут.</p>                       | <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Лицо</td> <td>Вельвет</td> <td>Церковь</td> <td>Маргаритка</td> <td>Красный</td> </tr> <tr> <td>1 раз</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2 раза</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> |                    | Лицо    | Вельвет    | Церковь | Маргаритка | Красный | 1 раз |  |  |  |  |  | 2 раза |  |  |  |  |  | <p>нет баллов</p> |
|   | Лицо   | Вельвет            | Церковь | Маргаритка | Красный |            |         |       |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |                   |
| 1 раз   |  |                    |         |            |         |            |         |       |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |                   |
| 2 раза  |  |                    |         |            |         |            |         |       |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |                   |
| <p><b>Внимание</b><br/>Прочитайте ряд цифр (1 цифра/с). Повторить в прямом порядке 2 1 8 5 4. Повторить в обратном порядке 7 4 2.</p> |  | <p>____/2</p>      |         |            |         |            |         |       |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |                   |
| <p>Прочитайте ряд букв. Пациент должен хлопнуть рукой по столу на каждой букве А. Более 2 ошибки – 0 б.</p>                           |  | <p>____/1</p>      |         |            |         |            |         |       |  |  |  |  |  |        |  |  |  |  |  |                   |

|  |                        |                |              |         |            |         |                              |
|--|------------------------|----------------|--------------|---------|------------|---------|------------------------------|
| Ф Б А В М Н А А Ж Л Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж А М О Ф А А Б  |                        |                |              |         |            |         |                              |
| Серия вычитаний из 100 по 7<br>[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65   |                        |                |              |         |            |         | ___/3                        |
| <b>Речь</b><br>Повторить: Я не знаю ничего, кроме того что Ваня сегодня дежурит.<br>Кошка всегда пряталась под диван, когда собака была в комнате. |                        |                |              |         |            |         | ___/2                        |
| <b>Скорость</b><br>За одну минуту назовите как можно больше слов на букву «Л». (N≥11)  |                        |                |              |         |            |         | ___/1                        |
| <b>Абстрактное мышление</b><br>Сходство между предметами, например, банан и апельсин – фрукты.<br>поезд и велосипед<br>часы и линейка              |                        |                |              |         |            |         | ___/2                        |
| <b>Отсроченное воспроизведение</b>   | Без подсказки          | Лицо           | Вельвет      | Церковь | Маргаритка | Красный | Баллы без подсказки<br>___/5 |
| Необязательно для заполнения   | Подсказка категории    |                |              |         |            |         |                              |
|  | Выбор из предложенного |                |              |         |            |         |                              |
| <b>Ориентировка</b>  | Число<br>День недели   | Месяц<br>Место | Год<br>Город |         |            |         | ___/6                        |

Сумма баллов \_\_\_\_/30. Прибавьте 1 балл, если образование ≤ 12 лет.

### Методика обследования и оценка результатов

Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA) разработана для быстрого скрининга мягких когнитивных нарушений. Она оценивает различные когнитивные функции: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, оптико-пространственную деятельность, концептуальное мышление, счет и ориентированность. Обследование пациента при помощи MoCA занимает приблизительно 10 минут. Максимальное количество баллов – 30;

Норма – 26 и больше.

#### 1. Черчение ломаной линии:

**Методика:** Обследуемого просят: «Нарисуйте линию от цифры к букве в порядке увеличения. Начните здесь (указать на (1)) и проведите линию от 1 к А, а затем к 2 и так далее. Закончите здесь (указать на (Д)).»

**Оценка:** Поставьте один балл, если обследуемый правильно соединяет знаки в следующем порядке: 1-А-2-Б-3-В-4-Г-5-Д так, чтобы линии не пересекались. Любая ошибка, не исправленная немедленно самостоятельно, оценивается как 0.

#### 2. Оптико-пространственная деятельность (куб):

**Методика:** Дают следующие инструкции, указывая на куб: «Аккуратно перерисуйте эту фигуру на пустом пространстве под ней».

**Оценка:** За правильно перерисованную фигуру ставят один балл:

- фигура должна быть трехмерной;
- должны быть нарисованы все линии;
- не должно быть лишних линий;
- линии должны быть относительно параллельны и незначительно отличаться по длине (принимается рисунок прямоугольной призмы).

Задание не засчитывается, если не выполнено какое-либо из вышеуказанных условий.

### **3. Оптико-пространственная деятельность (часы):**

**Методика:** Указывая на правую треть графы, дают следующие инструкции: «Нарисуйте часы. Расставьте все цифры и нарисуйте стрелки так, чтобы часы показывали десять минут двенадцатого».

**Оценка:** За выполнение каждого из условий дают 1 балл:

- контур (1 б): циферблат должен быть круглым, возможно с погрешностями формы (например, слегка незамкнутым);
- цифры (1 б): должны быть все цифры циферблата и не должно быть лишних; цифры должны располагаться в правильном порядке и приблизительно в соответствии с квадрантами циферблата; допускаются римские цифры; цифры могут располагаться снаружи циферблата;
- стрелки (1 б): должно быть две стрелки, показывающие правильное время; часовая стрелка должна быть отчетливо короче минутной; стрелки должны сходиться внутри контура циферблата и пересекаться близко к его центру.

Балл за пункт не засчитывается, если не выполнено какое-либо из вышеуказанных условий.

### **4. Называние:**

**Методика:** Слева направо указывают на рисунок и просят: «Назовите это животное».

**Оценка:** За каждый ответ дают балл: (1) лев, (2) носорог, (3) верблюд.

### **5. Память:**

**Методика:** Называют 5 слов со скоростью одно слово в секунду и дают следующие инструкции: «Это тест для проверки памяти. Я прочитаю набор слов, которые нужно запомнить сейчас и вспомнить через некоторое время. Слушайте внимательно. После того как я закончу, назовите слова, которые вы запомнили. Порядок не имеет значения». Ставят отметку в графе под каждым словом, которое обследуемый называет при первой попытке. После того как обследуемый заканчивает перечислять слова (говорит, что не может вспомнить больше), список слов читают второй раз и дают следующие указания:

«Я прочитаю те же слова второй раз. Постарайтесь запомнить и назвать как можно больше слов, включая те, которые вы назвали в первый раз». Ставят знак в графе, соответствующей каждому слову, которое обследуемый называет при второй попытке.

В конце второй попытки обследуемому говорят: «Я попрошу вас назвать эти же слова в конце обследования».

**Оценка:** За первую и вторую попытку не дают баллов.

#### **6. Внимание:**

Называние чисел в прямом порядке:

**Методика:** Дают следующие указания: «Я назову несколько чисел, а потом вы должны повторить их за мной». Называют пять чисел со скоростью одно число в секунду.

Называние чисел в обратном порядке:

**Методика:** Дают следующие указания: «Сейчас я назову еще несколько чисел, а потом вам нужно будет их назвать в обратном порядке». Называют три числа со скоростью одно число в секунду.

**Оценка:** Дают один балл за каждую правильно повторенную последовательность (N.B.: правильный ответ для чисел в обратном порядке – 2-4-7).

#### **Реакция**

**Методика:** Читают последовательность букв со скоростью одна буква в секунду и дают следующие указания: «Я прочитаю ряд букв. Каждый раз, когда я буду называть букву А, нужно будет один раз хлопнуть рукой по столу. Когда я буду называть другие буквы, хлопать по столу не нужно».

**Оценка:** Дают 1 балл, если задание выполнено без ошибок или с одной ошибкой (ошибка – хлопок не на ту букву или отсутствие хлопка на букву А).

#### **Последовательное вычитание по 7:**

**Методика:** Дают следующие указания: «Сейчас отнимите от ста семь, а затем продолжайте вычитать из полученного числа по 7, пока я вас не остановлю». При необходимости повторите указания.

**Оценка:** Задание оценивают тремя баллами. При отсутствии правильного вычитания дают 0 баллов, за одно правильное вычитание – 1 балл, 2 балла дают при 2 – 3 правильных вычитаниях, 3 – при 4 – 5 правильных вычитаниях. Подсчитайте все правильные вычитания по 7, начиная с 100. Каждое вычитание оценивают независимо, то есть, если обследуемый делает ошибку, но продолжает правильно вычитать из результата 7, дают балл за каждое правильное действие.

Например, обследуемый может отвечать: «92-85-78-71-64», но даже учитывая, что 92 – неправильный результат, все последующие действия выполнены правильно. Такой результат будет оценен в 3 балла.

### **7. Повторение предложений:**

**Методика:** Дают следующие указания: «Я прочитаю предложение. Повторите его за мной слово в слово (пауза). Я не знаю ничего, кроме того что Ваня сегодня дежурит». После ответа говорят: «А теперь я прочитаю другое предложение. Повторите его за мной слово в слово (пауза). Кошка всегда пряталась под диван, когда собака была в комнате».

**Оценка:** Дают 1 балл за каждое правильно повторенное предложение. Повторять нужно точно. Внимательно следите за ошибками, например похожими словами (того - всего), и заменами/добавлениями («что она сегодня дежурит», «спряталась» вместо «пряталась», изменение числа и т.п.).

### **8. Скорость:**

**Методика:** Дают следующие указания: «Назовите как можно больше слов, которые начинаются с определенной буквы, которую я вам сейчас назову. Можете называть любые слова, за исключение имен собственных (например, Марина, Москва), чисел или однокоренных слов (например, дом, домик, домовой). Через минуту я вас остановлю. Вы готовы? (Пауза) Теперь называйте как можно больше слов на букву К. (60 сек) Стоп».

**Оценка:** Один балл дают, если обследуемый называет 11 или более слов за минуту. Запишите результат обследуемого.

### **9. Абстрактное мышление:**

**Методика:** Просят объяснить, чем похожи предметы в каждой паре. Начинают с примера: «Скажите, чем похожи апельсин и банан». Если обследуемый дает определенный ответ, ему задают следующий вопрос: «А еще чем они похожи?». Если обследуемый не дает ответа «фрукты», говорят: «Да, а еще все это фрукты». Ничего больше не объясняют.

После пробы говорят: «А сейчас скажите, чем похожи поезд и велосипед?». После ответа дайте следующее задание: «А чем похожи часы и линейка?». Не давайте дополнительных указаний и подсказок.

**Оценка:** Оцениваются только 2 задания после пробного. Дают 1 балл за каждый правильный ответ. Принимаются следующие ответы:

Поезд - велосипед = средства передвижения, транспорт, на них можно ездить;

Линейка – часы = измерительные приборы, используются для измерения.

**Не принимаются ответы:** поезд - велосипед = у них есть колеса; линейка – часы = на них есть цифры.



## 10. Отсроченное воспроизведение:

**Методика:** Дают следующие указания: «Я называл вам слова и просил вас их запомнить. Назовите из этих слов те, которые вы помните». Поставьте галочку в графах, соответствующих словам, которые были названы самостоятельно без подсказки.

**Оценка:** За каждое названное **без подсказки** слово дают 1 балл.

### Не обязательно:

После самостоятельного вспоминания подсказывают смысловую категорию для всех слов, которые не были названы. Отмечают галочкой соответствующую графу, если обследуемый вспоминает слово при помощи категории или выбирает из нескольких предложенных. Такие подсказки дают для всех слов, которые не были названы. Если обследуемый не вспоминает слово после категориальной подсказки, ему дают выбрать из нескольких слов, например, «Как вы думаете, какое это было слово: НОС, ЛИЦО или РУКА?»

| слово      | категория     | выбор                     |
|------------|---------------|---------------------------|
| ЛИЦО       | часть тела    | нос, лицо, рука           |
| ВЕЛЬВЕТ    | вид материала | бархат, хлопок, вельвет   |
| ЦЕРКОВЬ    | строение      | церковь, школа, больница  |
| МАРГАРИТКА | цветок        | роза, маргаритка, тюльпан |
| КРАСНЫЙ    | цвет          | красный, синий, зеленый   |

**Оценка:** Слова, названные с подсказкой, не оцениваются баллами. Подсказки используют только для клинической оценки. Они позволяют получить дополнительную информацию о виде расстройства памяти. При нарушениях вспоминания можно улучшить результат подсказкой. При нарушениях запоминания (кодирования) результат не улучшается с подсказкой.

## 11. Ориентировка:

**Методика:** Дают следующие указания: «Назовите сегодняшнюю дату». Если обследуемый не дает полный ответ, ему помогают: «Скажите год/месяц/число/день недели». Затем просят: «Назовите название места, где мы находимся, и этого города».

**Оценка:** За каждый правильный ответ дают балл. Обследуемый должен назвать точные дату и место (название клиники, больницы, поликлиники). Не засчитывается ответ с ошибкой в дате или дне недели на один день.

**Сумма баллов:** К сумме баллов добавляют один балл, если обследуемый имеет 12 лет образования или меньше. Максимальное количество баллов – 30. В норме количество баллов – 26 и выше.

**Пояснения:** Данная шкала широко используется в качестве скринингового метода диагностики выраженных когнитивных нарушений. Шкала обладает чувствительностью при диагностике додементных когнитивных нарушений.

#### **Приложение Г4. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)**

**Оригинальное название:** Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

**Источник:** Prisnie JC, Fiest KM, Coutts SB, Patten SB, Atta CA, Blaikie L, et al. Validating screening tools for depression in stroke and transient ischemic attack patients. *Int J Psychiatry Med.* (2016) 51:262–77.

**Тип:** шкала оценки

**Назначение:** первичное выявление (скрининг) депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики

**Шаблон:**

**ФИО** \_\_\_\_\_

**Дата:** \_\_\_\_\_

#### **Часть I**

1. Я испытываю напряжение, мне не по себе.

3 - все время

2 - часто

1 - время от времени, иногда

0 - совсем не испытываю

2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться.

3 - определенно это так, и страх очень велик

2 - да, это так, но страх не очень велик

1 - иногда, но это меня не беспокоит

0 - совсем не испытываю

3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове.

3 - постоянно

2 - большую часть времени

1 - время от времени и не так часто

0 - только иногда

4. Я легко могу присесть и расслабиться.

0 - определенно, это так

1 - наверно, это так

2 - лишь изредка это так

3 - совсем не могу

5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь.

0 - совсем не испытываю

1 - иногда

2 - часто

3 - очень часто

6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться.

3 - определенно, это так

2 - наверно, это так

1 - лишь в некоторой степени это так

0 - совсем не испытываю

7. У меня бывает внезапное чувство паники.

3 - очень часто

2 - довольно часто

1 - не так уж часто

0 - совсем не бывает

## **Часть II**

1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство.

0 - определенно, это так

1 - наверное, это так

2 - лишь в очень малой степени это так

3 - это совсем не так

2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное.

0 - определенно, это так

1 - наверное, это так

2 - лишь в очень малой степени это так

3 - совсем не способен

3. Я испытываю бодрость.

3 - совсем не испытываю

2 - очень редко

1 - иногда

0 - практически все время

4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно.

3 - практически все время

2 - часто

1 - иногда

0 - совсем нет

5. Я не слежу за своей внешностью.

3 - определенно, это так

2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно

1 - может быть, я стал меньше уделять этому времени

0 - я слежу за собой так же, как и раньше

6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения.

0 - точно так же, как и обычно

1 - да, но не в той степени, как раньше

2 - значительно меньше, чем обычно

3 - совсем так не считаю

7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы.

0 - часто

1 - иногда

2 - редко

3 - очень редко

**Инструкция.** Каждому утверждению шкалы HADS соответствуют 4 варианта ответа. Пациента просят выбрать тот ответ, который соответствует его состоянию в течение последних 7 дней, затем баллы суммируются отдельно для каждой части.

**Интерпретация:**

- 0 - 7 баллов - норма: отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии.

- 8 - 10 баллов - субклинически выраженная тревога/депрессия.

- 11 баллов и выше - клинически выраженная тревога/депрессия.

**Примеры:**

- Пример 1. По шкале тревоги (слева) получилось 11 баллов, по шкале депрессии (справа) - 3 балла. Можно сделать вывод, что имеет место клинически выраженная тревога, а уровень депрессии находится в пределах нормы.

- Пример 2. По шкале тревоги получилось 15 баллов, по шкале депрессии - 9 баллов. Можно сделать вывод о том, что имеет место клинически выраженная тревога и субклинически выраженная депрессия.

- Пример 3. По шкале тревоги получилось 6 баллов, по шкале депрессии - 1 балл. Можно сделать вывод о том, что уровни тревоги и депрессии находятся в пределах нормы.

**Инструкция для пациента:**

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Выберите тот ответ, который соответствует вашему состоянию.

**Пояснения:** Данная шкала широко используется в качестве скринингового метода депрессии и тревоги в условиях общей медицинской практики