

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

ХВОРОБА ПАРКІНСОНА

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Московко Геннадій Сергійович	завідувач кафедри неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, голова робочої групи;
Карабань Ірина Миколаївна	керівник відділу фізіології та патології екстрапірамідної нервової системи ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Гончар Євген В'ячеславович	заступник Міністра охорони здоров'я України;
Хаджинова Наталя Афанасіївна	начальник відділу реалізації політик у сфері медичного забезпечення Міністерства охорони здоров'я України;
Костюк Костянтин Романович	керівник відділення функціональної нейрохірургії і нейромодуляції державної установи «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України» (за згодою);
Маньковський Дмитро Станіславович	завідувач відділенням кардіоневрології державної установи «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України», член експертної групи МОЗ України за напрямком «Неврологічна та нейрохірургічна допомога»;
Марута Наталія Олександрівна	керівник відділу пограничної психіатрії, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П.В. Волошина НАМН України», голова ГО «Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України» (за згодою);
Гриб Вікторія Анатоліївна	завідувач кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету;
Слободін Тетяна Миколаївна	професор кафедри загальної і медичної психології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;

Дельва Михайло Юрійович	завідувач кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету;
Саноцький Януш Євгенович	лікар-невропатолог Львівського регіонального науково-практичного центру рухових розладів, голова ГО «Українське товариство рухових розладів» (за згодою);
Кріпчак Олена Олексіївна	лікар-невропатолог Львівського регіонального науково-практичного центру рухових розладів, секретар ГО «Українське товариство рухових розладів» (за згодою);
Назар Оксана Василівна	завідувач кафедри педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації НУОЗ України імені П.Л. Шупика;
Карпінська Катерина Олегівна	завідувач обласного кабінету хвороби Паркінсона Обласного клінічного центру нейрохірургії та неврології (за згодою);
Хімійон Людмила Вікторівна	завідувач кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	заступник директора - начальник управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України
є членом**

Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Зінкевич Ярослав Павлович	лікар-нейрохірург Центру нейрохірургії Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, к.мед.н.;
Мяловицька Олена Анатоліївна	професор кафедри внутрішньої медицини навчально- наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, д.мед.н. професор.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2031 рік

Зміст

Зміст.....	5
Перелік скорочень.....	19
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ.....	23
<i>Parkinson-Krankheit – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie</i>	24
Що нового?	24
Короткий огляд найбільш важливих рекомендацій	24
Визначення.....	24
Діагностика	24
Візуалізаційна діагностика	24
Генетична діагностика	25
Терапія.....	26
Інвазивні методи лікування.....	32
Обсяг та мета	34
1. Хвороба Паркінсона – визначення	35
Симптоматичний (вторинний) синдром Паркінсона	35
Спадковий синдром Паркінсона	36
Ідіопатичний синдром Паркінсона	36
Хвороба Паркінсона	37
Доклінічна хвороба Паркінсона (ДХП).....	37
Премоторна ХП	37
Продромальна ХП.....	37
ХП із деменцією	37
Деменція з тільцями Леві.....	37
Хвороба тілець Леві	37
Атиповий синдром паркінсонізму	38
Розробка біомаркерів для діагностики синдромів паркінсонізму.....	38
Таблиця 1: Глосарій.....	38
Література	39
2. Діагностика	41
2.1. Клінічні діагностичні критерії.....	41
Запитання 1: Наскільки ефективним є діагностування ХП клінічним експертом з рухових розладів за допомогою критеріїв Банку мозку Товариства хвороб Паркінсона Великобританії порівняно з посмертною діагностикою?	41
Передумови.....	41
Доказова база.....	41
Результати.....	41

Запитання 2: Наскільки ефективна діагностика ХП, проведена клінічним експертом з рухових розладів, використовуючи критерії Банку мозку Товариства хвороби Паркінсона Великобританії порівняно з довгостроковим клінічним спостереженням?	42
Запитання 3: Які специфічність та чутливість критеріїв MDS для клінічної діагностики хвороби Паркінсона порівняно з критеріями UKPDS BB?	43
Запитання 4: Наскільки ефективнішим гострий тест з леводопою або тест на апоморфін порівняно з тривалим клінічним спостереженням для діагностики хвороби Паркінсона? ...	45
Запитання 5: Наскільки ефективна терапевтична відповідь на лікування леводопою порівняно з тривалим клінічним спостереженням для діагностики ХП?	47
Запитання 6: Наскільки ефективна терапевтична відповідь на лікування агоністами дофаміну порівняно з довгостроковим клінічним спостереженням для діагностики ХП?	48
Запитання 7: Чи корисно включати продромальні критерії MDS у діагностику ранньої стадії ХП порівняно з клінічним перебігом впродовж 3-5 років?	49
Запитання 8: Яка прогностична діагностична цінність валідованого тесту на нюх для виявлення гіпосмії порівняно з клінічним перебігом для діагностики ХП та оцінки її перебігу?	50
Запитання 10а: Яка цінність валідованого тесту на нюх для диференціації ХП від атипових синдромів Паркінсона, таких як ПНП або МСА?	55
Запитання 10б: Яка діагностична цінність стандартизованої полісомнографічної діагностики RBD для диференціації ХП від атипових синдромів паркінсонізму, таких як ПНП або МСА?	56
Запитання 11: Наскільки ефективна оцінка прогнозу при ХП з урахуванням немоторних симптомів (RBD, гіпосмія, закріп, депресія, ортостаз) порівняно з суто моторними критеріями?	57
2.2 МРТ і КТ головного мозку	62
Запитання 12: Наскільки ефективна КТ порівняно з довгостроковим клінічним спостереженням для диференціальної діагностики ХП від вторинних синдромів паркінсонізму?	62
Запитання 13: Наскільки ефективна магнітно-резонансна томографія (МРТ), враховуючи різні методи збору даних (МРТ-послідовності) та стратегії постобробки, порівняно з довгостроковим клінічним спостереженням для діагностики ХП?	62
2.3 УЗД (сонографія) паренхіми головного мозку	68
Запитання 14: Наскільки ефективна УЗД паренхіми головного мозку в диференціальній діагностиці ХП порівняно з атиповими та вторинними синдромами паркінсонізму?	68
Запитання 15: Наскільки ефективна сонографія паренхіми головного мозку в диференціальній діагностиці ХП з есенціальним тремором?	71
Запитання 16: Наскільки ефективною є сонографія паренхіми головного мозку в порівнянні з клінічним спостереженням для діагностики ХП в осіб із типовими ранніми симптомами*?	73
2.4 Візуалізація за допомогою радіоактивних речовин	79
Запитання 17: Наскільки ефективно ФДГ-ПЕТ диференціює ХП від інших діагнозів (МСА/ПНП/КБД) порівняно з довгостроковим клінічним спостереженням?	79

Запитання 18: Наскільки ефективна ФДГ-ПЕТ у порівнянні з довгостроковим клінічним спостереженням для прогнозування виникнення деменції при ХП?	79
Запитання 19: Наскільки ефективна пресинаптична однофотонна емісійна комп'ютерна томографія смугастого тіла (DAT-ОФЕКТ) порівняно з довгостроковим клінічним спостереженням для діагностики нейродегенеративного синдрому Паркінсона?	80
Запитання 21: Наскільки ефективно скінтиграфія серця MIBG або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія диференціюють ХП від множинної системної атрофії (МСА) порівняно з довгостроковим клінічним спостереженням?	82
Запитання 22: Наскільки ефективно серцева скінтиграфія MIBG або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія диференціюють ХП від 4R-таупатії (ПНП і КБД) порівняно з довгостроковим клінічним спостереженням?	83
2.5 Молекулярні біомаркери	85
Запитання 23: Наскільки ефективним є дослідження молекулярних біомаркерів (у спинномозковій рідині, крові, шкірі, калі) порівняно з довгостроковим клінічним спостереженням для діагностики ХП?	85
2.6 Цифрові біомаркери	87
Запитання 24: Наскільки ефективним є дослідження цифрових біомаркерів порівняно з довготривалим клінічним спостереженням для діагностики ХП?	87
Запитання 25: Наскільки ефективним є вивчення цифрових біомаркерів порівняно з довгостроковим клінічним спостереженням для моніторингу прогресування ХП?	89
Запитання 26: Наскільки ефективним є дослідження цифрових біомаркерів порівняно з тривалим клінічним спостереженням для моніторингу терапії ХП?	90
2.7 Генетична діагностика	92
Запитання 27а: У яких пацієнтів із ХП має бути обґрунтована підозра на моногенну причину?	92
Запитання 27б: Яким пацієнтам із ХП слід запропонувати генетичне консультування та генетичне тестування?	92
Запитання 28: Які фенотипічні та інші характеристики у групах пацієнтів, визначених у вищезазначених питаннях, призводять до рекомендації якого тесту?	96
Запитання 29: Який тест має найвищу ймовірність успіху та найнижчу частку хибнонегативних/хибнопозитивних результатів? Який тест є економічно ефективним?	96
Запитання 30: Наскільки ефективним є генетичне тестування в групах, визначених у пункті 1, для встановлення правильного діагнозу?	97
Запитання 31: Наскільки ефективним є генетично підтверджений діагноз спадкової хвороби Паркінсона для оцінки прогнозу хвороби щодо виживання, якості життя та когнітивних порушень?	99
Запитання 32: Наскільки генетично підтверджений діагноз спадкового синдрому паркінсонізму впливає на прийняття рішення щодо лікування?	100
Запитання 33: Чи існує група пацієнтів з хворобою Паркінсона, у яких необхідно враховувати складні генетичні фактори?	101
3. Терапія	107
3.1 Протипаркінсонівські засоби	107

Запитання 34: Які характеристики впливають на пріоритетність окремих препаратів леводопи для окремих пацієнтів?	107
Запитання 35: Які характеристики впливають на пріоритетність окремих агоністів дофаміну для окремих пацієнтів?	108
Запитання 36: Які властивості впливають на пріоритетність окремих інгібіторів COMT (ентакапон, толкапон, опікапон) для окремих пацієнтів?	110
Запитання 37: Які властивості впливають на пріоритетність окремих інгібіторів MAO-B (селегілін, разагілін, сафінамід) для окремих пацієнтів?	111
Запитання 38: Які властивості впливають на пріоритетність окремих антагоністів рецепторів NMDA (амантадин, будіпін) для окремих пацієнтів?	112
Запитання 39: Які властивості впливають на пріоритетність окремих антихолінергічних засобів (біпериден, борнаприн, метиксен, тригексифенідил) для окремих пацієнтів?	112
Запитання 40: Які рекомендації щодо дозування застосовуються до окремих препаратів від хвороби Паркінсона (агоністи дофаміну, інгібітори MAO-B, інгібітори COMT, амантадин, антихолінергічні препарати)?	113
Запитання 41: Яка еквівалентна доза леводопи окремих препаратів від хвороби Паркінсона (агоністи дофаміну, інгібітори MAO-B, інгібітори COMT, амантадин, антихолінергічні препарати)?	115
3.2. Початкова монотерапія	118
Запитання 42: Коли є показання до фармакотерапії ХП?	118
Запитання 43: Наскільки ефективна та безпечна леводопа зі стандартним вивільненням порівняно з плацебо в монотерапії ранньої стадії ХП?	118
Запитання 44: Наскільки ефективними та безпечними є агоністи дофамінових рецепторів порівняно з плацебо або леводопою при монотерапії ранньої стадії ХП?	121
Запитання 45: Наскільки ефективними та безпечними є інгібітори MAO-B порівняно з плацебо або леводопою чи агоністами дофаміну в монотерапії ранньої стадії ХП?	129
Запитання 46: Наскільки ефективним і безпечним є амантадин у порівнянні з плацебо або леводопою чи агоністами дофаміну при монотерапії ранньої стадії ХП?	134
Запитання 47: Наскільки ефективними та безпечними є антихолінергічні препарати порівняно з плацебо або леводопою чи агоністами дофаміну в монотерапії ранньої стадії ХП?	135
Запитання 48: Як вік, умови життя, супутні захворювання, медикаменти та суб'єктивні переваги впливають на вибір класів препаратів, схвалених для монотерапії на ранній стадії ХП (леводопа, агоністи дофаміну, інгібітори MAO-B, амантадин, антихолінергічні засоби)?	136
Запитання 49: Як стать впливає на вибір класів препаратів, схвалених для монотерапії на ранній стадії ХП (леводопа, агоністи дофамінових рецепторів, інгібітори MAO-B, амантадин, антихолінергічні засоби)?	136
Запитання 50: Чи впливає початковий вибір класів препаратів, схвалених для монотерапії ХП на ранніх стадіях (леводопа, агоністи дофамінових рецепторів, інгібітори MAO-B, амантадин, антихолінергічні засоби) на довгостроковий перебіг захворювання (наприклад, щодо розвитку флуктуацій або дискінезій)?	137
3.3. Рання комбінована терапія	141

Запитання 51: Якщо монотерапія недостатньо ефективна у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які ще не зазнали будь-яких рухових ускладнень (флуктуацій/дискінезій), чи слід замінити монотерапію чи використовувати комбіновану терапію?	141
Запитання 52: Наскільки ефективна та безпечна рання комбінована терапія агоністами дофаміну та леводопою у пацієнтів із хворобою Паркінсона, які ще не зазнали жодних рухових ускладнень (флуктуацій/дискінезій)?	141
Запитання 53: Наскільки ефективною та безпечною є леводопа як додаткова терапія до інгібіторів MAO-B у пацієнтів із хворобою Паркінсона, у яких ще не було жодних рухових ускладнень (флуктуацій/дискінезій)?	144
3.4 Флуктуація	152
Запитання 54: Наскільки ефективна леводопа з уповільненим вивільненням порівняно зі стандартною леводопою при лікуванні пацієнтів із хворобою Паркінсона та флюктуаціями?	152
Запитання 55: Наскільки ефективна швидкорозчинна леводопа в порівнянні зі стандартною леводопою при лікуванні пацієнтів з хворобою Паркінсона та флюктуаціями?	153
Запитання 56: Наскільки ефективна інгаляційна леводопа порівняно зі стандартною леводопою в лікуванні пацієнтів з ХП та флюктуаціями?	155
Запитання 57: Наскільки ефективним є додаткове введення агоністів дофамінових рецепторів порівняно з плацебо при лікуванні пацієнтів із хворобою Паркінсона та флюктуаціями?	156
Запитання 58: Наскільки ефективне додаткове призначення агоністів дофамінових рецепторів порівняно з інгібіторами КОМТ при лікуванні пацієнтів з хворобою Паркінсона з флюктуаціями?	159
Запитання 59: Наскільки ефективне додаткове призначення агоністів дофамінових рецепторів порівняно з інгібіторами MAO-B при лікуванні пацієнтів з хворобою Паркінсона з флюктуаціями?	160
Запитання 60: Наскільки ефективні препарати апоморфіну в порівнянні зі стандартною леводопою при лікуванні пацієнтів з хворобою Паркінсона з флюктуаціями?	161
Запитання 61: Наскільки ефективним є скорочення інтервалів прийому леводопи або непродовгованих агоністів дофамінових рецепторів у лікуванні пацієнтів із ХП з флюктуаціями?	163
Запитання 62: Наскільки ефективним є додаткове введення інгібіторів MAO-B порівняно з плацебо при лікуванні пацієнтів з хворобою Паркінсона та флюктуаціями?	165
Запитання 63: Які існують відмінності щодо безпеки та переносимості між схваленими інгібіторами MAO-B для лікування хвороби Паркінсона з флюктуаціями?	166
Запитання 64: Наскільки ефективним є додаткове введення інгібіторів КОМТ порівняно з плацебо при лікуванні пацієнтів із хворобою Паркінсона та флюктуаціями?	168
Запитання 65: Які відмінності з точки зору безпеки та переносимості існують між затвердженими інгібіторами КОМТ для лікування хвороби Паркінсона з флюктуаціями?	169
Запитання 66: Наскільки ефективне додаткове призначення інгібіторів КОМТ порівняно з інгібіторами MAO-B при лікуванні пацієнтів з хворобою Паркінсона з флюктуаціями?	171
Запитання 67: Наскільки ефективним є додаткове введення антагоніста рецептора A2A істрадефіліну порівняно з плацебо при лікуванні пацієнтів із хворобою Паркінсона та флюктуаціями?	172

Запитання 68: Чи можна рекомендувати пріоритетність різних варіантів лікування флуктуацій при ХП?	174
3.5 Дискінезії.....	179
Запитання 69: Наскільки ефективним є додаткове введення амантадину порівняно з плацебо при лікуванні пацієнтів із вираженою ХП та дискінезіями?	179
Запитання 70: Наскільки ефективним є додаткове введення інгібіторів МАО-В порівняно з плацебо при лікуванні пацієнтів із вираженою ХП та дискінезіями?	180
Запитання 71: Наскільки ефективним є додаткове введення інгібіторів КОМТ порівняно з плацебо при лікуванні пацієнтів із вираженою ХП та дискінезією?	180
Запитання 72: Наскільки ефективним є додаткове введення агоністів дофамінових рецепторів порівняно з плацебо при лікуванні пацієнтів із вираженою ХП та дискінезією?	181
3.6 Паркінсонічне тремтіння	183
Запитання 73: Наскільки ефективні дофамінергічні препарати (леводопа/агоністи дофамінових рецепторів) порівняно з плацебо для лікування тремору при ХП?	183
Запитання 74: Наскільки ефективні антихолінергічні препарати порівняно з плацебо для лікування тремору при ХП?	187
Запитання 75: Наскільки ефективними та безпечними є бета-блокатори, примідон або клозапін порівняно з плацебо для лікування тремору при ХП?	188
Запитання 76: За яких обставин необхідна специфічна медикаментозна або інвазивна терапія?	191
3.7 Акінетичний криз/синдроми відміни.....	195
Запитання 77: Як діагностується акінетичний криз при ХП?	195
Запитання 78: Як лікують акінетичний криз при ХП?	197
Запитання 79: Як діагностується синдром відміни агоністів дофаміну при ХП?	200
Запитання 80: Як лікують синдром відміни агоністів дофаміну при ХП?	202
Запитання 81: Як діагностується синдром відміни глибокої стимуляції мозку (ГСМ-ЕС) у ХП?	203
Запитання 82: Як лікується синдром відміни глибокої стимуляції мозку при ХП?	205
3.8 Специфічні питання лікування.....	211
3.8.1 Периопераційне лікування	211
Запитання 83: Як безпечно та ефективно змінити фармакотерапію ХП після операції? ..	211
3.8.2 Періодичність оглядів.....	215
Запитання 84: Який оптимальний інтервал часу для подальших оглядів і коригування терапії після встановлення початкового діагнозу ХП?	215
3.8.3 Феномен «застигання» при ході	216
Запитання 85: Наскільки ефективні дофамінергічні та недофамінергічні препарати у порівнянні з плацебо для лікування застигання ходи при ХП?	216
3.8.4 Вагітність і годування груддю	220

Запитання 86: Як безпечно та ефективно проводити фармакотерапію ХП під час вагітності?	220
3.9 Біль	225
Запитання 87: Чим відрізняється біль у пацієнтів з хворобою Паркінсона порівняно з особами без ХП з точки зору частоти, якості життя та факторів ризику?	225
Запитання 88: Чим відрізняється біль у пацієнтів з хворобою Паркінсона порівняно з особами без хвороби Паркінсона з точки зору частоти, якості життя та факторів ризику?	225
Запитання 89: Які підтипи болю можуть виникати при ХП?	226
Запитання 90: Які шкали/опитувальники підходять для визначення болю у пацієнтів з хворобою Паркінсона?	227
Запитання 91: Як лікується біль під час ХП?	228
3.10 Дизавтономія	233
Запитання 92: Які дисфункції сечового міхура можуть виникати при ХП?	233
Запитання 93: Як лікують дисфункції сечового міхура при ХП?	234
Запитання 94: Як діагностується еректильна дисфункція при ХП?	237
Запитання 95: Як лікується еректильна дисфункція при ХП?	238
Запитання 96: Як діагностується ортостатична гіпотензія при ХП?	239
Запитання 97: Як лікується ортостатична гіпотензія при хворобі Паркінсона?	239
Запитання 98: Як діагностується нічна гіпертензія при ХП?	242
Запитання 99: Як лікується нічна гіпертензія при ХП?	244
Запитання 100: Як діагностується закріп при ХП?	246
Запитання 101: Як лікується закріп при ХП?	247
3.11 Сон та денна сонливість	257
Запитання 102: Які симптоми розладів сну можуть виникати при ХП?	257
Запитання 103: Які існують скринінгові інструменти для виявлення порушень нічного сну при ХП?	259
Запитання 104: Як об'єктивно діагностуються порушення нічного сну при ХП?	260
Запитання 105: Як диференційовано лікуються порушення нічного сну при ХП?	262
Запитання 106: Наскільки ефективні препарати леводопи пролонгованої дії або агоністи дофамінових рецепторів для лікування нічних рухових симптомів при ХП?	265
Запитання 107: Які існують скринінгові інструменти для виявлення надмірної денної сонливості при ХП?	267
Запитання 108: Як об'єктивно діагностується надмірна денна сонливість при ХП?	267
Запитання 109: Як лікується надмірна денна сонливість при ХП?	269
Запитання 110: Який вплив мають порушення нічного сну на пацієнтів та їхні родини? ...	271
Запитання 111: Який вплив має денна сонливість на пацієнтів та їхні родини?	272
Запитання 112: Який прогноз для пацієнтів з хворобою Паркінсона з розладами сну порівняно з пацієнтами без розладів сну? Які розлади сну конкретно впливають на прогноз пацієнтів з хворобою Паркінсона?	273

3.12 Когніція.....	281
Запитання 113: Які скринінгові інструменти (діагностика I рівня) підходять для виявлення легких когнітивних розладів при хворобі Паркінсона та ХПД порівняно з пацієнтами з хворобою Паркінсона без когнітивних порушень?	281
Запитання 114: Які скринінгові інструменти (діагностика I рівня) підходять для оцінки когнітивних порушень у осіб з ХПД порівняно з особами з ХП без деменції?	284
Запитання 115: Які нейропсихологічні тести/батареї тестів (діагностика II рівня) підходять для оцінки когнітивних порушень при ХП-ЛКР порівняно з особами з ХП без когнітивних порушень?.....	287
Запитання 116: Які нейропсихологічні тести/батареї тестів (діагностика II рівня) підходять для оцінки когнітивних порушень у осіб з ХПД порівняно з особами з ХП без деменції? ..	291
Запитання 117: Які шкали/процедури підходять для оцінки когнітивно пов'язаної діяльності повсякденного життя у пацієнтів з ХПД порівняно з особами з ХП без деменції?	295
Запитання 118: Наскільки ефективними є когнітивні тренування, фізичні втручання та спеціальні дієти порівняно з порівняльними процедурами для запобігання діагнозу ХП-ЛКР?	297
Запитання 119: Наскільки ефективними є когнітивні тренування, фізичне втручання та спеціальні дієти порівняно з порівняльним втручанням для профілактики ХПД?	299
Запитання 120: Наскільки ефективний мемантин порівняно з плацебо в лікуванні когнітивних порушень при ХП-ЛКР?	300
Запитання 121: Наскільки ефективний мемантин порівняно з плацебо в лікуванні когнітивних порушень при ХПД?	301
Запитання 122: Наскільки ефективні інгібітори ацетилхолінестерази (ІАХЕ) порівняно з плацебо в лікуванні когнітивних порушень при ХП-ЛКР?	302
Запитання 123: Наскільки ефективні інгібітори ацетилхолінестерази порівняно з плацебо в лікуванні когнітивних порушень при ХПД?	304
Запитання 124: Наскільки ефективні дієтичні добавки та фітотерапія порівняно з плацебо в лікуванні когнітивних порушень при хворобі Паркінсона з ЛКР?	306
Запитання 125: Наскільки ефективні дієтичні добавки та фітотерапія порівняно з плацебо в лікуванні когнітивних порушень при хворобі Паркінсона з деменцією?	307
Запитання 126: Наскільки ефективні когнітивні втручання порівняно з групами активного та пасивного контролю в лікуванні когнітивного дефіциту при ХП-ЛКР?	308
Запитання 127: Наскільки ефективні когнітивні втручання порівняно з групами активного та пасивного контролю в лікуванні когнітивних порушень при хворобі Паркінсона з деменцією?	312
Запитання 128: Наскільки ефективні фізичні втручання (фізична терапія, наприклад, скандинавська ходьба, аеробні тренування, танці тощо) порівняно з порівняльним втручанням у лікуванні когнітивних порушень при ХП-ЛКР?	315
Запитання 129: Наскільки ефективні фізичні втручання (фізична терапія, наприклад, скандинавська ходьба, аеробні тренування, танці тощо) порівняно з порівняльним втручанням у лікуванні когнітивних порушень при ХПД?	317
3.13 Афективні розлади	329

Запитання 130: Які анамнестичні питання підходять для оцінки афективних розладів (депресивних розладів, ангедонії, афективних флюктуацій, апатії, тривожних розладів, страху прогресування захворювання, втоми) у пацієнтів з хворобою Паркінсона?	330
Запитання 131: Які шкали/анкети підходять для оцінки афективних розладів (депресивних розладів, ангедонії, афективних коливань, апатії, тривожних розладів, страху прогресування захворювання, втоми) у пацієнтів з хворобою Паркінсона з афективними розладами порівняно з пацієнтами з хворобою Паркінсона без афективних розладів? ...	334
Запитання 132: Наскільки ефективна дофамінергічна терапія порівняно з плацебо або фармакологічним препаратом порівняння (дофамінергічним чи недофамінергічним) у лікуванні афективних розладів (депресивних розладів, ангедонії, афективних коливань, апатії, тривожних розладів, страху прогресування захворювання, втоми) у пацієнтів з хворобою Паркінсона?	338
Запитання 133: Наскільки ефективна недопамінергічна фармакотерапія порівняно з плацебо або фармакологічним компаратором (допамінергічним або недопамінергічним) або комбінованою терапією при лікуванні афективних розладів (депресивних розладів, ангедонії, афективних коливань, апатії, тривожних розладів, страху прогресування, втоми) у пацієнтів з хворобою Паркінсона?	341
Запитання 134: Наскільки ефективна нефармакологічна терапія (психотерапія, трудотерапія, фізичні втручання) порівняно з листом очікування або активним препаратом порівняння (фармакологічним чи нефармакологічним) або комбінованою терапією при лікуванні афективних розладів (депресивних розладів, апатії, тривожних розладів, страху прогресування, втоми) у пацієнтів з хворобою Паркінсона?	346
Запитання 135: Депресія: Наскільки ефективні підходи психо- та ерготерапії, а також втручання фізичної терапії порівняно з активними та пасивними контрольними групами в лікуванні депресивних розладів у пацієнтів з хворобою Паркінсона?	346
Запитання 136: Апатія: Наскільки ефективні підходи психо- та ерготерапії, а також втручання фізичної терапії порівняно з активними та пасивними контрольними групами при лікуванні апатії у пацієнтів із хворобою Паркінсона?	349
Запитання 137: Тривожні розлади, страх прогресування хвороби: Наскільки ефективні підходи психо- та ерготерапії, а також фізичної терапії у порівнянні з активними та пасивними контрольними групами в лікуванні тривожних розладів у пацієнтів з хворобою Паркінсона?	350
Запитання 138: Втома: Наскільки ефективні підходи психо- та ерготерапії, а також фізична терапія порівняно з активними та пасивними контрольними групами в лікуванні втоми у пацієнтів з хворобою Паркінсона?	353
3.14 Компульсивні розлади.....	361
Запитання 139: Які тести підходять для виявлення порушень контролю імпульсів у пацієнтів із хворобою Паркінсона порівняно з пацієнтами без порушень контролю імпульсів?.....	361
Запитання 140: Наскільки ефективна зміна дофамінергічної медикаментозної терапії хвороби Паркінсона в лікуванні розладів контролю імпульсів при хворобі Паркінсона порівняно з відсутністю змін у медикаментозній терапії?	363
Запитання 141: Наскільки ефективні недофамінергічні фармакотерапевтичні методи лікування розладів контролю імпульсів при хворобі Паркінсона порівняно з відсутністю недофамінергічної фармакотерапії або плацебо?.....	365

Запитання 142: Наскільки ефективні підходи поведінкової терапії в лікуванні розладів контролю імпульсів у пацієнтів з ХП порівняно з відсутністю поведінкової терапії?	367
Запитання 143: Наскільки ефективна STN-ГСМ у лікуванні РКІ при ХП?	367
3.15 Психози.....	374
Запитання 144: Які психотичні розлади можуть виникати при ХП (наприклад, нічні кошмари, хибні сприйняття, псевдогалюцинації, галюцинації)?	374
Запитання 145: Які фактори ризику існують для психотичних розладів при ХП?	374
Запитання 146: Які діагностичні інструменти існують для психотичних розладів при ХП?	375
Запитання 147: Як діагностуються психотичні симптоми при ХП?	376
Запитання 148: Чи призводять профілактичні заходи у пацієнтів з ХП до зниження ризику розвитку психотичних розладів?	377
Запитання 149: Чи призводить зміна терапії у пацієнтів з ХП та психозом до зменшення психотичних симптомів?	377
Запитання 150: Чи призводить лікування інгібіторами ацетилхолінестерази до зменшення психотичних переживань у пацієнтів з ХП та психозом?	378
Запитання 151: Чи призводить лікування антипсихотичними препаратами до зменшення психотичних проявів у пацієнтів з ХП та психозом?	379
3.16 Делірій.....	383
Запитання 152: Які фактори ризику існують для розвитку делірію при ХП?	383
Запитання 153: Які діагностичні інструменти існують для діагностики делірію при ХП? ...	383
Запитання 154: Як діагностується делірій при ХП?	384
Запитання 155: Чи призводять профілактичні заходи при ХП до зниження ризику делірію?	384
Запитання 156: Чи призводить зміна терапії хвороби Паркінсона при ХП до зменшення делірію?	385
Запитання 157: Чи зменшують інші фармакологічні методи лікування делірій при ХП? ...	386
Запитання 158: Чи призводять нефармакологічні методи лікування ХП до зменшення делірію?	386
3.17 Психосоціальне консультування	388
Запитання 159: Яке значення має психосоціальне консультування у подоланні особистого, соціального, професійного та економічного стресу?	388
3.18 Дизартрія та дисфагія	390
Запитання 160: Які клінічні прояви дизартрії можуть виникати при ХП? Як діагностується дизартрія при ХП? Як лікується дизартрія при ХП?	390
Запитання 161: Які клінічні прояви дисфагії можуть виникати при ХП? Як діагностується дисфагія при ХП? Як лікується дисфагія при ХП?	391
3.19 Терапія за допомогою помпи	397
Запитання 162: Наскільки ефективна та безпечна терапія апоморфіном у помпі порівняно зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією при лікуванні рухових флюктуацій та дискінезій при хворобі Паркінсона?	397

Запитання 163: Наскільки ефективною та безпечною є терапія апоморфіном за допомогою помпи порівняно зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією при лікуванні немоторних симптомів хвороби Паркінсона та їх флюктуацій (сон, біль, вегетативні симптоми (надмірне потовиділення, дизурія, шлунково-кишкові симптоми, ортостатична гіпотензія), нейропсихіатричні симптоми (апатія, втома, депресія, тривога, розлад контролю імпульсів, пандінг, синдром порушення регуляції дофаміну)?	399
Запитання 164: Наскільки стійким є клінічний контроль симптомів, що досягається за допомогою терапії апоморфіновою помпою порівняно зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією при лікуванні хвороби Паркінсона з руховими флюктуаціями з дискінезією та без неї?	400
Запитання 165: Наскільки ефективна та безпечна терапія кишковим гелем з леводопою/карбідопою порівняно зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією при лікуванні рухових флюктуацій та дискінезій при хворобі Паркінсона?	401
Запитання 166: Наскільки ефективна терапія кишковим гелем з леводопою-карбідопою порівняно зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією при лікуванні немоторних симптомів хвороби Паркінсона та їх флюктуацій (сон, біль, вегетативні симптоми (надмірне потовиділення, дизурія, шлунково-кишкові симптоми, ортостатична гіпотензія), нейропсихіатричні симптоми (апатія, втома, депресія, тривога, розлад контролю імпульсів, пандінг, синдром дисрегуляції дофаміну))?	404
Запитання 167: Наскільки стійким є клінічний контроль симптомів, що досягається за допомогою інтестинальної гелевої помпи з леводопою-карбідопою порівняно зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією при лікуванні ХП з руховими флюктуаціями з дискінезією та без неї?	405
3.20 Глибока стимуляція мозку	410
Запитання 168: Наскільки ефективна та безпечна ГСМ (STN, GPi, VIM) порівняно зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією при лікуванні ХП з руховими флюктуаціями з дискінезією та без неї?	410
Запитання 169: Яка мішень імплантації ГСМ (STN, GPi, VIM) є найефективнішою для лікування ХП з моторними флюктуаціями з дискінезією та без неї?	412
Запитання 170: Наскільки ефективна та безпечна ГСМ (STN, GPi, VIM) порівняно зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією при лікуванні ХП з медикаментозно-резистентним тремором?	413
Запитання 171: Яка форма ГСМ (STN, GPi, VIM) є найефективнішою при лікуванні ХП з медикаментозно-резистентним тремором?	415
Запитання 172: Наскільки ефективна ГСМ (STN, GPi) у лікуванні немоторних симптомів хвороби Паркінсона та їх флюктуацій (сон, біль, вегетативні симптоми (надмірне потовиділення, дизурія, шлунково-кишкові симптоми, ортостатична гіпотензія), нейропсихіатричні симптоми (апатія, депресія, тривога, розлад контролю імпульсів, пандінг, синдром дисрегуляції дофаміну)) порівняно зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією лікування ХП?	416
Запитання 173: Наскільки стійким є контроль клінічних симптомів, що досягається за допомогою ГСМ (STN, GPi, VIM) порівняно зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією при лікуванні РС з руховими флюктуаціями з дискінезією та без неї?	420

Запитання 174: Наскільки стійким є контроль клінічних симптомів за допомогою ГСМ (STN, GPi, VIM) порівняно зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією при лікуванні ХП з медикаментозно-резистентним тремором?	423
3.21 Аблятивна терапія.....	429
Запитання 175: Наскільки ефективними та безпечними є абляційні процедури (термокоагуляція, гамма/кіберніж, сфокусований ультразвук) порівняно зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією при лікуванні ХП, враховуючи короткостроковий та середньостроковий вплив лікування на рухливість та якість життя?	429
Запитання 176: Наскільки ефективними та безпечними є абляційні процедури (термокоагуляція, гамма/кіберніж, сфокусований ультразвук) порівняно з ГСМ при лікуванні ХП, враховуючи короткострокові (наприклад, UPDRS) та середньострокові (наприклад, якість життя) ефекти лікування?	431
Запитання 177: Які пацієнти з хворобою Паркінсона підходять для застосування абляційних процедур порівняно з ГСМ?	431
3.22 Диференційний підхід до інвазивної терапії	435
Запитання 179: Які існують диференціальні показання та протипоказання/критерії виключення для інвазивної терапії (терапії за допомогою помпи, глибокої стимуляції мозку, абляційних процедур) при лікуванні ХП?	435
Запитання 180: Який часовий проміжок є доцільним для диференціальних показань до інвазивної терапії (терапії за допомогою помпи, глибокої стимуляції мозку, абляційних процедур) у клінічному перебігу ХП?.....	441
Запитання 181: Які диференціальні показання та протипоказання для комбінації інвазивних методів лікування (терапія за допомогою помпи, глибока стимуляція мозку, абляційні процедури) при лікуванні ХП?	443
3.23 Активізує (фізична) терапії	451
Запитання 182: Наскільки ефективна фізична терапія порівняно зі стандартною медикаментозною терапією або плацебо при лікуванні ХП? Яка тривалість та інтенсивність фізичної терапії потрібна пацієнтам з ХП?	451
Запитання 183: Наскільки ефективна трудотерапія (ерготерапія) порівняно зі стандартною медикаментозною терапією або плацебо при лікуванні ХП?	453
Запитання 184: Яка тривалість та інтенсивність трудотерапії (ерготерапії) потрібна пацієнтам з ХП?	453
Запитання 185: Наскільки ефективні арт-терапії порівняно зі стандартною медикаментозною терапією або плацебо при лікуванні ХП?	455
3.24 Хворобомодифікуюча терапія	459
Запитання 186: Чи є докази того, що препарати, схвалені для симптоматичного лікування ХП, можуть знизити швидкість прогресування ХП?	459
Запитання 187: Чи є докази того, що препарати, схвалені для лікування інших захворювань, можуть знизити швидкість прогресування ХП?.....	460
Запитання 188: Чи є докази того, що харчові добавки або речовини, не схвалені як лікарські засоби, можуть уповільнити швидкість прогресування ХП?	461
Запитання 189: Чи є докази того, що фізична терапія/фізичні процедури можуть знизити швидкість прогресування ХП?.....	463

Запитання 190: Чи є докази того, що інтервенційні процедури (наприклад, глибока стимуляція мозку) можуть знизити швидкість прогресування ХП?	464
Запитання 191: Чи є докази того, що клітинна/генна терапія може знизити швидкість прогресування ХП?	465
3.25 Придатність до керування автомобілем.....	469
Запитання 192: У яких пацієнтів з ХП знижена здатність до керування транспортними засобами?	469
3.26 Денний стаціонар для хворих на хворобу Паркінсона.....	473
Запитання 193: Для яких пацієнтів підходить лікування в денному стаціонарі для хвороби Паркінсона?	473
Запитання 194: Чим лікування в ДСХП відрізняється від амбулаторного або стаціонарного лікування?	475
Запитання 195: Які мінімальні вимоги до персоналу та обладнання повинні бути в денному стаціонарі?	480
Запитання 196: Який оптимальний період лікування та інтенсивність лікування в денному стаціонарі ?	480
Запитання 197: Наскільки ефективна терапія ХП в денному стаціонарі порівняно зі стандартним амбулаторним лікуванням?	481
Запитання 198: Наскільки ефективна терапія в денному стаціонарі для хвороби Паркінсона порівняно зі стандартним стаціонарним лікуванням?	483
3.27 Стаціонарна мультидисциплінарна терапія.....	486
Запитання 199: Наскільки ефективною є стаціонарна мультидисциплінарна терапія (наприклад, мультимодальне комплексне лікування) порівняно зі стандартною стаціонарною терапією ХП?	486
3.28 Інтегрований підхід.....	488
Запитання 200: Наскільки ефективна інтегрована допомога в мережі з надання медичної допомоги при хворобі Паркінсона порівняно зі стандартною амбулаторною терапією ХП?	488
3.29 Спеціалізована медсестринська допомога при хворобі Паркінсона.....	490
Запитання 201: Наскільки ефективним є догляд, що надається спеціалізованою медсестрою з питань хвороби Паркінсона, порівняно зі стандартною медикаментозною терапією хвороби Паркінсона?	490
3.30 Паліативна допомога	492
Запитання 202: Які специфічні симптоми виникають на кінцевій стадії захворювання порівняно з попередніми стадіями захворювання при ХП?	492
Запитання 203: Який специфічний медикаментозний та немедикаментозний контроль симптомів можливий на кінцевій стадії захворювання порівняно зі стандартним лікуванням ХП?	493
Запитання 204: Яка паліативна амбулаторна або стаціонарна допомога потрібна пацієнтам з ХП на останній стадії захворювання та їхнім родинам?	494
Додаток 1	499
Додаток 2	503

Додаток 3	504
Додаток 4	528
Додаток 5	529
Додаток 6	532
Додаток 7	533
Додаток 8	535
Додаток 9	536
Додаток 10	541
Додаток 11	544

Перелік скорочень

АДГ	антидіуретичний гормон
БПА	безперервна підшкірна інфузія апоморфіну
БПФ	безперервна підшкірна інфузія фослеводопи/фоскарбідопи
ВООЗ	всесвітня організація охорони здоров'я
ГСМ	глибинна стимуляція мозку
ГСМ-ЕС	глибинна стимуляція мозку - електростимуляція
ДВЗ	дисеміноване внутрішньосудинне згортання
ДІ	довірчий інтервал
ДСХП	денний стаціонар для хвороби Паркінсона
ДТЛ	деменція з тількими Леві
ЕГ	експериментальна група
ЕЕГ	електроенцефалографія
ЕТ	есенційне тремтіння
ЄС	Європейський Союз
ІАХЕ	інгібітори ацетилхолінестерази
ІСП	ідіопатичний синдром паркінсонізму
КБД	кортикобазальна дегенерація
КГ	контрольна група
КК	креатинкіназа
КЛХП	комплексне лікування хвороби Паркінсона
КОМТ	катехол-О-метилтрансфераза
КПТ	когнітивно поведінкова терапія
КТ	комп'ютерна томографія
ЛДГ	лактатдегідрогеназа
ЛКР	легкий когнітивний розлад
МАО	моноаміноксидаза
МКХ	міжнародна класифікація хвороб
МНН	міжнародна непатентована назва
МРТ	магнітно-резонансна томографія
МСА	мультисистемна атрофія
НПЗЗ	нестероїдні протизапальні засоби
ОАС	обструктивне апное сну
ОФЕКТ	одnofотонна емісійна комп'ютерна томографія
ПЕГ	перкутанний ендоскопічний гастростомічний (зонд)
ПЕТ	позитронна емісійна томографія
ПНП	прогресуючий над'ядерний параліч
РДС	розлади дихання пов'язані зі сном
СДУГ	синдром дефіциту уваги та гіперактивності
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
РКІ	розлад контролю імпульсів
СВАД	синдром відміни агоністів дофамінових рецепторів
СДД	синдром дофамінової дизрегуляції
СІЗЗС	селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну
СІЗЗСН	селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну
СНН	синдром неспокійних ніг
СП	судинний паркінсонізм
СРБ	С-реактивний білок
ТКС	транскраніальна сонографія
ТМС	транскраніальна магнітна стимуляція

ТЦА	трициклічні антидепресанти
УЗД	ультразвукова діагностика
ФДГ	флюдеоксиглюкоза
ХП	хвороба Паркінсона
ХПД	хвороба Паркінсона з деменцією
ХП-ЛКР	хвороба Паркінсона з легким когнітивним розладом
ХТЕ	хронічна травматична енцефалопатія
ХТЛ	хвороба тілець Леві
ЦНС	центральна нервова система
AChE	acetyl-choline-esterase (ацетилхолінестераза)
ADAS-Cog	Alzheimer's disease assessment scale - Cognitive (шкала оцінки когнітивно функції при хворобі Альцгеймера)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (Об'єднання наукових медичних товариств Німеччини)
BDI	Back's depression scale (шкала оцінки депресії Бека)
BMT	best medication treatment (найкраще медикаментозне лікування)
CGI	clinical global impression (шкала загальної клінічної оцінки)
DATScan	Dopamine Transporter Scan (сканування транспортеру дофаміну)
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Німецького товариства неврології)
EMA	European Medical Agency (європейська медична агенція)
ESS	Epworth sleep scale (шкала оцінки сонливості Епворта)
FAB	frontal assessment battery (шкала оцінки лобної функції)
FDA	Food and Drug Administration (Агенство з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами)
FEES	Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing (фіброоптична ендоскопія діагностика діагностика ковтання)
FoG	Freezing of Gait («застигання» ходи)
FoGQ	Freezing of Gait Questionnaire (опитувальник «Застигання» ходи)
HAM-D	Hamilton depression rating scale (шкала оцінки депресії Гамільтона)
GPI	globus pallidus internus (внутрішній сегмент білої кулі)
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Німецьке товариство неврологів)
IBZM	123Iodobenzamide (йодобензамід)
ICSD-3	international classification of sleep disorders (Міжнародна класифікація розладів сну)
KPPS	King's Parkinson's disease pain scale (Королівська шкала оцінки болю при хворобі Паркінсона)
LD	levodopa (леводопа)
LCIG	levodopa/carbidopa intestinal gel (гель для кишкового застосування леводопи/карбідопи)
LECIG	levodopa/entacapone/carbidopa/intestinal gel (гель для кишкового застосування леводопи/ентакапон/карбідопи)
LEDD	Levodopa equivalent dose (еквівалентна доза леводопи)
LID	levodopa induced dyskinesia (леводопа викликані дискінезії)
LR	likelihood ratio (відношення правдоподібності)
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (шкала оцінки депресії Монтгомері-Асберга)
MIBG	metaiodobenzylguanidine (метаіодобензилгуанідин)
MMSE	mini mental state examination (мінімальна шкала оцінки когнітивних функцій)
MDS	movement disorder society (асоціація рухових порушень)
MDS-NMS	movement disorders society nonmotor scale (шкала оцінки немоторних симптомів товариства рухових розладів)

MNDA	3,4-Methylenedioxymethamphetamine
MNS	micro nasogastric system (мікроназогастральний зонд)
MoCA	Montreal cognitive assessment (Монреальський когнітивний тест)
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
MRPI	magneto-resonance index of parkinsonism (магніторезонансний індекс паркінсонізму)
NBIA	Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (нейродегенерація з накопичення заліза в мозку)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Національний інститут здоров'я та досконалості медичного обслуговування)
NINDS-NIMH	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) and the National Institute of Mental Health (Національний інститут нервових хвор та інсульту - Національний інститут ментального здоров'я)
NfL	neurofilaments light chain (нейрофіламенти легких ланцюгів)
NL	nucleus lentiformis
NMDA	N-methyl-D-aspartate (N-метил-D-аспартат)
NMSS	nonmotor symptoms scale (шкала немоторних симптомів)
NMSQ	nonmotor symptoms questionnaire (опитувальник немоторних симптомів)
NPI	neuropsychiatry inventory (нейропсихіатричний опитувальник)
Off-FoG	Freezing of Gait in the Off state (застигання ходи у фазі «виключення»)
On-FoG	Freezing of Gait in the On state (застигання ходи у фазі «включення»)
Off-On-FoG	Freezing of Gait in both Off and On states (застигання ходи як у фазі «виключення», так і «включення»)
PANSS	positive and negative symptoms scale (шкала оцінки позитивних і негативних симптомів)
PDNMS	Parkinson's disease non-motor symptoms scale (шкала оцінки немоторних симптомів при хворобі Паркінсона)
PD-PCS	Parkinson's Disease Pain Classification System (Система класифікації болю при хворобі Паркінсона)
PDSS2	Parkinson's disease sleep scale 2 (шкала оцінки сну при хворобі Паркінсона)
PDQ	Parkinson disease questionnaire (опитувальник хвороби Паркінсона)
PEG-J	Percutaneous Endoscopic Gastrostomy with Jejunal extension (Перкутанна ендоскопічна гастростомія з введенням трубки в тонку кишку)
PHQ-2	patient health questionnaire (опитувальник здоров'я пацієнта з двох питань)
PPMI	Parkinson's progressive marker initiative (Ініціатива дослідження маркерів прогресування хвороби Паркінсона)
QUIP	Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (опитувальник імпульсивно-компульсивних розладів при хворобі Паркінсона)
RBD	rapid eyes movement behavior disorder (розлад поведінки під час сну з швидким рухом очних яблук)
REM	rapid eyes movements (фаза сну з швидким рухом очних яблук)
RT-QuIC	Real-time quaking-induced conversion (струсо-індукована конверсія в реалі часі)
STN	SN - substantia nigra (чорна субстанція)
UKPDS BB	subthalamic nucleus (субталамічне ядро)
UPDRS	United Kingdom Parkinson's disease Brain Bank (Критерії хвороби Паркін Банку мозку Великобританії)
VIM	unified parkinson disease rating scale (уніфікована шкала оцінки хвороби Паркінсона)
	nucleus ventro-intermedius thalami (проміжне ветролатеральне ядро таламусу/задня субталамічна ділянка)

vPSG

video polysomnography (відео-полісомнографія)

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана клінічна настанова (КН) є результатом адаптації для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови «Хвороба Паркінсона – Рекомендації з діагностики та терапії в неврології» - німецького товариства з неврології 2023 року (Parkinson-Krankheit – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-010I_Parkinson_Krankheit_2023-11_1.pdf), що була обрана мультидисциплінарною робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги дорослим пацієнтам з хворобою Паркінсона (ХП) та ґрунтується на доступних до цього часу даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки діагностичних, лікувальних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічна настанова була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням Опитувальника AGREE.

Дана клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану кожного окремого пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у конкретному медичному закладі.

Клінічна настанова щодо надання медичної допомоги пацієнтам з ХП має на меті допомогти лікарю та пацієнту у прийнятті раціонального рішення щодо ведення пацієнта з урахуванням клінічного варіанту та стадії ХП, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доступних до цього часу доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів, які надають як первинну, так і спеціалізовану медичну допомогу.

Parkinson-Krankheit – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie
«Хвороба Паркінсона – Рекомендації з діагностики та терапії в неврології» -
німецького товариства з неврології 2023

Що нового?

- Рекомендовано замість «ідіопатичний синдром Паркінсона» або інших термінів в подальшому використовувати термін «хвороба Паркінсона»
- При діагностиці хвороби Паркінсона замість критеріїв UK Brain Bank рекомендовано використовувати діагностичні критерії MDS
- Нова оцінка інструментальних (особливо візуалізаційних) та генетичних методів обстеження для діагностики ХП
- Рекомендації щодо лікування моторних, когнітивних, афективних, психотичних і вегетативних симптомів, а також розладів сну, болю, дизартрії та дисфагії, що виникають при ХП
- Рекомендації щодо діагностики та лікування акінетичного кризу, синдрому відміни дофамінових агоністів та синдрому відміни при глибокій стимуляції мозку (ГСМ), а також щодо періопераційного лікування
 - Рекомендації щодо вагітності та годування грудьми
 - Оновлені рекомендації щодо активаційних процедур
 - Диференційовані покази до не-оральної терапії (інвазивної терапії), таких як терапія за допомогою помпи, глибока стимуляція мозку та абляційні методи
 - Оновлено рекомендації щодо придатності до керування автомобілем
 - Оцінка концепцій догляду, таких як денна клініка, стаціонарна мультидисциплінарна комплексна терапія, комплексні мережі догляду за пацієнтами з ХП або паліативна опіка.

Короткий огляд найбільш важливих рекомендацій

Визначення

- Терміни «хвороба Паркінсона» та «ідіопатичний синдром Паркінсона» (ІСП) часто використовувалися як синоніми. Проте в останні роки стало зрозуміло, що тільки незначна кількість випадків ХП не викликана генетичними причинами, тобто, за своєю природою не є «ідіопатичною». Тому в контексті цієї настанови ми рекомендуємо вживати більш загальний термін - хвороба Паркінсона (ХП).

Діагностика

- Для діагностики ХП слід використовувати критерії MDS розроблені в 2015 році. *Сила консенсусу: 94,7%, консенсус.*
- Терапевтична відповідь на лікування леводопою може підвищити точність діагностики. Однак, діагностична точність є значно кращою при тривалому курсі лікування ≥ 5 років, тому тривале клінічне спостереження є кращим для діагностики ХП, ніж діагноз, заснований на чутливості до терапії леводопою. *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*
- Для оцінки прогнозу на ранній стадії встановлення діагнозу ХП слід враховувати ступінь вираженості немоторних симптомів: *100%, сильний консенсус.*

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб леводопи зареєстрований в Україні як комбінований лікарський засіб карбідопи + леводопи, леводопи + бенсеразид та леводопи + карбідопи + ентакапон.

Візуалізаційна діагностика

- Магнітно резонансну томографію головного мозку (МРТ) слід проводити вже на ранніх стадіях захворювання з метою диференціальної діагностики клінічного синдрому Паркінсона. Для оцінки нейровізуалізаційних критеріїв виключення ХП зображення МРТ повинні бути зроблені в стандартних послідовностях (T1- і T2-зважених (в ідеалі в високій

роздільності 3D) а також, за бажанням в режимах чутливих до заліза та дифузно-зважених чутливих до заліза/чутливих та дифузно-зважених. *Сила консенсусу 97%, сильний консенсус.*

- Транскраніальна сонографія (ТКС) паренхіми головного мозку, проведена кваліфікованим фахівцем, може розглядатись як допоміжний метод для диференціальної діагностики хвороби Паркінсона з атипovими та вторинними паркінсонічними синдромами. Це обстеження повинно включати оцінку стану чорної субстанції, сочевицеподібного ядра та третього шлуночка мозку. *Сила консенсусу: 97,4%, сильний консенсус.*

- Доцільність проведення ФДГ-ПЕТ може бути розглянута, якщо наявні достатні клінічні докази атипового синдрому Паркінсона і його підтвердження має клінічні наслідки щодо діагнозу, прогнозу та лікування. *Сила консенсусу: 84%, консенсус.*

- ФДГ-ПЕТ може бути розглянуто для оцінки ризику розвитку деменції при ХП, якщо виявлення має клінічні наслідки щодо діагностики, прогнозу та лікування. *Сила консенсусу: 97%, сильний консенсус.*

- ОФЕКТ-транспортера дофаміну (DAT-ОФЕКТ) слід проводити вже на ранніх стадіях захворювання, з метою виявлення нігростріарного дефіциту при клінічно неясному синдромі Паркінсона або синдрому тремору, якщо виявлення має клінічні наслідки щодо діагнозу, прогнозу або терапії. *Сила консенсусу: 82,8%, консенсус.*

- Доцільність проведення MIBG-сцинтиграфії серця або MIBG-ОФЕКТ можуть розглядатись у випадках диференціації ХП з мультисистемною атрофією (МСА), та за умови, що ФДГ-ПЕТ недоступна. *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

Генетична діагностика

- Діагностичне генетичне тестування необхідно запропонувати тоді, якщо:
 - цього вимагає пацієнт;
 - якщо у пацієнта двоє родичів першого ступеня або один родич першого ступеня та один родич другого ступеня мають ХП;

- якщо захворювання розвинулось до 50 років.

Сила консенсусу: 96,4%, сильний консенсус.

- Пацієнти з ХП у яких захворювання почалось у віці після 50-ти років, і які бажають пройти генетичне тестування та мають двох родичів першого ступеня або одного родича першого ступеня та одного родича другого ступеня з синдромом Паркінсона, повинні пройти обстеження принаймні щодо LRRK2, SNCA та VPS35. Окрім визначення послідовностей (Bestimmung der Sequenzabfolge), ці методики повинні бути придатні до виявлення також і делецій/дуплікацій. *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Пацієнти з ХП і початком захворювання до 50 років, які бажають пройти генетичне обстеження, необхідно дослідити гени *PRKN, PINK1, DJ1, LRRK2, SNCA i VPS35*. Якщо хворіє декілька членів сім'ї, краще спочатку обстежити пацієнта наймолодшого за віком на момент початку захворювання. Окрім визначення послідовностей (Bestimmung der Sequenzabfolge), ці методики повинні бути придатні до виявлення також і делецій/дуплікацій. *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Якщо незважаючи на негативний результат обстежень підозра на генетичну причину ХП все ще зберігається, у випадках згаданих у двох попередніх рекомендаціях, то за бажанням пацієнта він повинен отримати консультацію лікаря-невролога, що спеціалізується на нейрогенетиці, або фахівцем з генетики, для того щоб запланувати подальші клініко-діагностичні обстеження. *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Дослідження для оцінки полігенного ризику не рекомендується проводити на рутинній основі. *Сила консенсусу: 96,2%, сильний консенсус.*

- Дослідження для виявлення генетичних варіантів у гені GBA1 не рекомендується проводити рутинно. У випадках ХП, що виникає або ізольованою, або починається до 50-ти років, або має швидкий клінічний перебіг (особливо швидке когнітивне погіршення вже після встановлення клінічного діагнозу), за бажанням пацієнта може бути проведено обстеження GBA1 після ретельного пояснення переваг і недоліків. *Сила консенсусу: 96,2%, сильний консенсус.*

- **Діагноз спадкової ХП** не дозволяє зробити надійний прогноз для окремого пацієнта щодо тривалості та якості життя, а також щодо когнітивних порушень. *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Для моногенної ХП застосовуються такі ж рекомендації щодо медикаментозної терапії, що й для генетично складної ХП. *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Глибока стимуляція мозку (ГСМ) є можливою при моногенній ХП. Застосовуються ті ж самі критерії включення та виключення, що й для генетично складної ХП. *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

Терапія

- **Препарати леводопи:** *Сила консенсусу: 92,9%, консенсус.*

- Препарати леводопи можна використовувати для лікування ХП з урахуванням наведених нижче різних показань.

- У літературі не знайдено даних що б свідчили про суттєві переваги в ефективності одного з двох інгібіторів допадекарбоксилази (карбідопи або бенсеразиду).

- Препарати леводопи з пролонгованим вивільненням з інгібіторами декарбоксилази не слід застосовувати для лікування пацієнтів із ХП в денний час, а лише в нічний час.

- Швидкорозчинні пероральні та інгаляційні препарати леводопи можна використовувати для лікування міокардіальної недостатності. Інгаляційна леводопа може використовуватися лише в комбінації з стандартним пероральним препаратом леводопи, оскільки вона не поєднується з інгібітором допадекарбоксилази.

- **Агоністи дофаміну:** *Сила консенсусу: 96%, сильний консенсус.*

- Агоністи дофаміну ерголінового ряду (бромокриптин, каберголін, перголід) рекомендовано більше не використовувати для лікування ХП.

- Агоністи дофаміну неерголінового ряду (праміпексол, ропінірол, пірібедил, ротиготин, з серйозними обмеженнями апоморфін) можна використовувати для лікування ХП з урахуванням нижче викладених різних показань.

- Апоморфін доступний у вигляді розчину для підшкірних ін'єкцій або інфузій, а також у вигляді сублінгвальної пластинки, тому його застосування обмежене певними показаннями.

- Праміпексол і ропінірол у формі таблеток пролонгованої дії, а також ротиготин у формі трансдермального пластиру застосовуються один раз на добу.

- У літературі не знайдено даних, що б свідчили про суттєві переваги в ефективності того чи іншого агоніста дофаміну.

- При одночасному застосуванні ропініролу з препаратами, які індукують або пригнічують CYP1A2, слід розглянути можливість коригування дози або переходу на інший агоніст дофаміну.

- У пацієнтів з порушенням функції печінки, слід розглянути перехід на праміпексол, оскільки він значною мірою метаболізується нирками.

- У пацієнтів з порушенням функції нирок, слід призначати не праміпексол, а ропінірол, ротиготин або пірібедил.

- **інгібітори КОМТ:** *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Інгібітори КОМТ опікапон та ентакапон значною мірою еквівалентні за ефективністю та можуть використовуватися для лікування флуктуацій при ХП, із урахуванням викладених нижче різних показань.

- З огляду на гепатотоксичність толкапону, його слід використовувати лише як препарат другої лінії та за умови ретельного моніторингу безпеки (клінічного та лабораторного).

- **Інгібітори МАО-В:** *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- У літературі не знайдено даних, що б свідчили про суттєві переваги в ефективності того чи іншого інгібітора МАО-В.

- Інгібітори МАО-В селегілін або разагілін можна використовувати або для монотерапії на ранній стадії ХП або в комбінації з леводопою для лікування ХП з флуктуаціями, з урахуванням викладених нижче різних показань.

- Інгібітор MAO-B сафінамід із подвійним механізмом дії не схвалений в якості препарату для монотерапії, але може використовуватися в комбінації з леводопою для лікування ХП з флуктуаціями, враховуючи різні показання, викладені нижче.

● **Антагоністи NMDA-рецепторів:** *Сила консенсусу: 95,2%, сильний консенсус.*

- Амантадин можна використовувати для лікування ХП, беручи до уваги викладені нижче різні показання.

- Будіпін більше не рекомендується з огляду його профілю побічних ефектів.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови лікарські засоби перголід, ротиготин, опікапон, толкапон, сафінамід та будіпін не зареєстровані в Україні, а лікарський засіб ентакапон зареєстрований у складі комбінованого лікарського засобу леводопи + карбідопи + ентакапон.

● **Антихолінергічні препарати:** *Сила консенсусу: 96,4%, сильний консенсус.*

- Антихолінергічні препарати не слід використовувати як протипаркінсонічні засоби через несприятливий профіль користі та ризику порівняно з альтернативними варіантами терапії.

- Лише в абсолютно виняткових випадках можна розглянути їх застосування при треморі.

● **Початкова монотерапія:** *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- При виборі різних класів препаратів для початкової монотерапії слід враховувати різний ступінь вираженості як терапевтичного ефекту, так і побічних дій, а також вік пацієнта, супутні захворювання та профіль психосоціальних потреб.

- Моторні флуктуації та дискінезії спостерігаються на початку захворювання після початкової монотерапії леводопою, особливо при високих дозах та пульсуючому застосуванні, ніж при початковій монотерапії інгібіторами MAO-B або агоністами дофамінових рецепторів.

- У біологічно молодших пацієнтів слід розглянути доцільність призначення агоністів дофамінових рецепторів або інгібіторів MAO-B перед леводопою.

- Якщо у пацієнта є відповідні показання леводопу можна призначати в якості початкової монотерапії.

- Критерії для початкового застосування леводопи можуть включати:

- тяжкість симптомів;

- необхідність швидкого досягнення терапевтичного ефекту;

- поліморбідність;

- спостережувані або очікувані побічні ефекти інших груп препаратів (наприклад, викликані агоністами дофаміну порушення імпульс-контролю);

- можлива краща індивідуальна переносимість.

● **Комбінована терапія:** Починаючи з початкової монотерапії на комбіновану фармакологічну терапію слід запропонувати тоді, якщо:

- ефективність початкової монотерапії в середній підтримуючій дозі щодо допа-чутливих цільових симптомів є недостатньою або;

- неможливо досягти оптимальної для контролю симптомів дози монотерапії, через обмежуючі терапію побічні ефекти.

- *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

● **Флуктуації:** *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

Для лікування флуктуацій доступні кілька варіантів медикаментозної терапії:

- зміна кратності прийому леводопи та, за необхідності, корекція дози;

- додаткові дози препаратів леводопи з модифікованими лікарськими формами (розчинна, інгаляційна або леводопи пролонгованої дії);

- додаткові дози агоністів дофаміну;

- додаткові дози інгібіторів MAO-B або;

- додаткові дози інгібіторів КОМТ.

В літературі не знайдено даних, що б свідчили про переваги в ефективності того чи іншого терапевтичного варіанту для пацієнтів з ХП з флуктуаціями. Індивідуальний підбір варіантів терапії повинен враховувати ефективність, профіль побічних ефектів та побажання пацієнта.

- **Дискінезії:**

- Амантадин слід використовувати для зменшення дискінезії у пацієнтів із ХП та руховими ускладненнями, викликаними леводопою, враховуючи антихолінергічні та галюциногенні побічні ефекти амантадину. *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Сафінамід можна рекомендувати для лікування помірної та важкої дискінезії. Дані щодо ефективності та дозування сафінамиду при дискінезіях є непереконливими. *Сила консенсусу: 85,7%, консенсус.*

- **Тремор:**

- Збільшення добової дози леводопи або високі разові дози леводопи можуть бути ефективними в окремих випадках паркінсонічного тремору, який не реагує на стандартні дози леводопи. Однак, при збільшенні дози леводопи при треморі, що тяжко піддається лікуванню, слід враховувати підвищення ризику рухових ускладнень. *Рівень консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Агоністи дофамінових рецепторів слід використовувати для лікування симптомів ХП як в монотерапії так і в комбінованій терапії. Рекомендується коригувати дозування для цільової терапії симптомів акінезії та ригідності, що зазвичай призводить до еквівалентного покращення тремору при ХП. *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Через антихолінергічні побічні ефекти застосування антихолінергічних препаратів у пацієнтів з ХП можна розглядати лише у виняткових випадках, якщо тремор неможливо лікувати іншим чином. *Рівень консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Бета-блокатори можна призначати для лікування постурального тремору при ХП (поза затвердженнями показаннями). *Рівень консенсусу: 96,0%, сильний консенсус.*

- Початкове лікування пацієнтів з ХП з тремором базується на загальних терапевтичних принципах. Після того, як ці препарати будуть дозовані залежно від цільових симптомів акінезії та ригідності, можна розглянути додаткові методи лікування (ГСМ, терапія із застосуванням помпи). Вибір початкового препарату залежить від клінічних факторів, таких як вік, супутні захворювання та тяжкість рухових симптомів. *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- **Біль:** *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Базисною терапією є оптимізація дози протипаркінсонічних препаратів.

- Ноцицептивний біль необхідно лікувати за 3х-ступінчастою схемою ВООЗ.

- Невропатичний біль слід лікувати протисудомними препаратами та/або антидепресантами відповідно до терапевтичних рекомендацій щодо лікування невропатичного болю, надаючи перевагу габапентину та/або дулоксетину (особливо при коморбідності з депресією).

- Якщо біль сильний, можна розглянути можливість лікування оксикодоном/налоксонем пролонгованої дії.

- **Дисфункція сечового міхура:** *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- При нейрогенному розладі функції сечового міхура, як складової частини ХП, слід використовувати в якості немедикаментозної терапії наступні заходи: тренування сечового міхура, щоденне коригування споживання рідини, а також відмова від кофеїну, алкоголю та газованих напоїв.

- Антимускаринові препарати (соліфенацин, тропіум, дарифенацин) слід використовувати для медикаментозного лікування частих позивів до сечовипускання та нетримання сечі внаслідок надмірної активності детрузора сечового міхура у пацієнтів з ХП.

- Агоністи В3-рецепторів (наприклад, мірабегрон) можна використовувати для лікування частих позивів до сечовипускання та нетримання сечі через надмірну активність детрузора сечового міхура у пацієнтів із ХП, які мали неадекватну відповідь на антимускаринові

препарати, які не переносять антимускаринові препарати або яким антимускаринові препарати протипоказані.

- Пацієнтам, які не мали адекватної відповіді на спроби застосування пероральної терапії для лікування гіперактивності детрузора, можна розглянути призначення внутрішньоміхурову ін'єкцію ботулінічного токсину типу А, за умови, що рівень рухової та когнітивної спроможності пацієнта дозволяє виконання в подальшому періодичну самокатетеризацію.

- Для немедикаментозного лікування ніктурії пацієнтам слід рекомендувати обмеження споживання рідини пізно вдень/ввечері та уникати вживання алкоголю ввечері, а також спати з піднесеною на 10-20° верхньою частиною тіла.

- Для лікування нічної поліурії можна розглядати вечірнє призначення десмопресину, за умови ретельного контролю артеріального тиску, рівня електролітів у сироватці крові та маси тіла.

- Для лікування ніктурії внаслідок зменшення ємності сечового міхура у пацієнтів з ХП, слід розглянути призначення антимускаринових препаратів (соліфенацин, троспіум, дарифенацин).

● **Ортостатична гіпотонія:** *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Для лікування ортостатичної гіпотонії у пацієнтів із ХП слід застосовувати наступну покрокову схему:

1. Усунення/лікування обтяжуючих/провокуючих факторів (інфекційні захворювання, зневоднення тощо).

2. Переглянути супутнє лікування (якщо використовуються антигіпертензивні засоби, слід розглянути питання про зниження дози/припинення їх прийому).

3. Застосування немедикаментозної терапії (див. подальші рекомендації).

4. Розпочати антигіпертензивну терапію.

● **Закрепи:** *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Для лікування закрепів у пацієнтів з ХП необхідно дотримуватися загальних рекомендацій щодо лікування, викладених у керівництві AWMF «Хронічні закрепип».

● **Розлади сну:** *Сила консенсусу: 95%, консенсус.*

- Коморбідні первинні розлади сну, такі як синдром неспокійних ніг (СНН) і розлади дихання пов'язані зі сном (РДС), слід лікувати згідно відповідних клінічних рекомендацій.

- Якщо є докази того, що моторні або немоторні дофамінергічні флуктуації відповідають за розлади сну, слід відповідно скоригувати дофамінергічну фармакотерапію.

- Розлад поведінки під час сну з швидким рухом очних яблук (RBD) слід лікувати шляхом створення комфортного та безпечного для сну середовища. Крім того, можна розглянути призначення клоназепаму та/або мелатоніну, враховуючи можливі побічні ефекти.

- При безсонні або порушенні циркадного ритму слід виключити основні їх причини, такі як побічні дії лікарських засобів та/або первинні розлади сну, такі як РДС. Після виключення специфічно виліковних причин розладів сну, їх слід лікувати за допомогою заходів гігієни сну, інтенсивних фізичних тренувань і світлотерапії. Есзопіклон, докsepін, золпідем, тразодон, мелатонін, венлафаксин (у разі коморбідної депресії), нортриптилін або міртазапін можна розглянути для лікування безсоння, якщо загальні методи недостатні.

● **Когнітивні розлади:**

- Ривастигмін, донепезил і галантамін не слід застосовувати для лікування ХП з легкими когнітивними порушеннями (ХП-ЛКР). *Сила консенсусу: 89,7%, консенсус.*

- Пацієнтам з ХП-ЛКР повинні бути запропоновані когнітивні тренінги. *Сила консенсусу: 96,9%, сильний консенсус.*

- Тренування на витривалість у пацієнтів з ХП-ЛКР слід проводити аеробно 2-3 рази на тиждень впродовж 45-60 хвилин. *Сила консенсусу: 96,8%, сильний консенсус.*

- Ривастигмін слід використовувати для лікування хвороби Паркінсона з деменцією (ХПД). *Сила консенсусу: 96,6%, сильний консенсус.*

- Донепезил можна використовувати (поза показаннями) для лікування ХПД. *Сила консенсусу: 96,6%, сильний консенсус.*

- Галантамін не слід використовувати для лікування ХПД. *Сила консенсусу: 96,6%, сильний консенсус.*

- Когнітивну стимуляцію слід пропонувати пацієнтам із ХПД. *Сила консенсусу: 96,8%, сильний консенсус.*

● **Афективні розлади:**

- Для лікування депресивних розладів у пацієнтів з ХП слід застосовувати оптимальну дофамінергічну терапію, а терапію праміпексолом слід розпочинати, якщо терапія агоністами дофамінових рецепторів можлива в індивідуальному порядку. В якості препарату другої лінії можна використовувати дофаміновий агоніст ротиготин. *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Лікування тяжкої депресії у пацієнтів з ХП за допомогою:

- Венлафаксин від 75 до 225 мг

- Дезипрамін від 25 до 200 мг

Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.

- Лікування помірної депресії у пацієнтів з ХП може бути таким:

При зниженні інтересу до життя:

• Венлафаксин 75-150 мг

• Циталопрам 20-40 мг або

• Сертралін 50-100 мг

При збудженні, тривозі, неспокої або порушеннях сну:

• Міртазапін 15-45 мг (не при розладі поведінки фази сну з швидким рухом очних яблук (REM-сну) або

• Тразодон 100-200 мг.

У випадках коморбідності розладів сну, болю, слиновиділення та когнітивно нормальних пацієнтів:

• Амітриптилін уповільненого вивільнення 10-75 мг.

Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.

- Для лікування ангедонії у пацієнтів з ХП слід застосовувати оптимальний дофамінергічний препарат - L-допу та/або ротиготин, праміпексол або пірибедил. *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Для лікування апатії у пацієнтів з ХП слід використовувати оптимальний дофамінергічний препарат, а терапію агоністами дофаміну праміпексолом, ротиготином або пірибедилом, якщо не має протипоказів до використання агоністів дофаміну. *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Апатію при ХП можна лікувати такими препаратами:

• Венлафаксин 75-225 мг ретард або

• Нортриптилін 25-150 мг.

Сила консенсусу: 96,2%, сильний консенсус.

- Для лікування тривожних розладів з афективними флуктуаціями у пацієнтів з ХП необхідно призначати оптимальну дофамінергічну терапію, а лікування неерголіновим агоністом дофамінових рецепторів слід розпочати якщо немає протипоказань до їх призначення. *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Постійні тривожні розлади без афективних флуктуацій у пацієнтів з ХП не слід лікувати дофамінергічною препаратами. *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Для лікування тривожних розладів при ХП можна провести пробне застосування циталопраму у дозі від 20 до 40 мг. *Сила консенсусу: 95,0%, сильний консенсус.*

- Для лікування втоми у пацієнтів з ХП слід застосовувати оптимальну дофамінергічну терапію, а терапію ротиготином можна розпочати, якщо терапія агоністами дофаміну є доцільним в індивідуальному порядку. *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Для лікування втоми у пацієнтів з ХП можна розглянути можливість призначення модафінілу 100-200 мг або сафінамід 100 мг. *Сила консенсусу: 96,2%, сильний консенсус.*

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови лікарські засоби есзоніклон, золпідем, нортритилін та дезипрамін не зареєстровані в Україні, а міжнародна непатентована назва лікарського засобу L-допа – леводопа.

● **Розлади контролю імпульсів (РКІ):** Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.

- Перед застосуванням агоністів дофамінових рецепторів пацієнта слід попередити про можливість розвитку РКІ.
- Припинення прийому дофамінового агоніста є ефективним методом лікування РКІ. Ми рекомендуємо поступове зниження дози агоністів дофамінових рецепторів.
- У разі побічних ефектів агоністів дофамінових рецепторів (наприклад, синдрому відміни агоністів дофамінових рецепторів) їх дозу слід зменшити до найнижчої переносимої дози.
- Для пацієнтів із показаннями до подальшої непероральної терапії для лікування РКІ можна розглянути терапію кишковим гелем леводопа-карбідоба (LCIG).
- Для лікування РКІ можна застосовувати когнітивно-поведінкову терапію.
- Двосторонній STN-ГСМ є ефективною терапією для лікування РКІ у пацієнтів, які мають показання до подальшої непероральної терапії.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб леводопа-карбідоба у лікарській формі кишкового гелю в Україні не зареєстрований.

● **Психоз:** Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.

- Якщо у пацієнта з ХП розвинулись психотичні симптоми, слід діяти покроково:
 1. Здійснення загальних немедикаментозних заходів (включаючи ізоляцію подразників, заходи щодо переорієнтації, відновлення циркадного ритму).
 2. Проведення загальнотерапевтичних заходів (включаючи лікування дегідратації, лікування будь-якої інфекції).
 3. Зменшення/коригування дози препаратів, які викликали психотичні розлади (антихолінергічних, антиглутаматергічних, седативних) та протипаркінсонічних препаратів (особливо амантадину, інгібіторів МАО-В, агоністів дофамінових рецепторів та інгібіторів КОМТ, комбінованого лікування)
 4. Клозапін слід застосовувати у випадку неефективності кроків 1-3 та після ретельної оцінки ризику та користі (ризик агранулоцитозу, ризик міокардиту, ризик падінь, антихолінергічні побічні ефекти). Як альтернатива, кветіапін можна використовувати поза затвердженими показаннями у пацієнтів з ХП без когнітивних порушень.
 5. Якщо у пацієнта присутні когнітивні порушення, а кроки 1-3 є неефективними, можна запропонувати перехід на інгібітор ацетилхолінестерази.
- За неефективності кроків 1-4 і, можливо, 5, можна розглянути доцільність застосування електросудомної терапії.
- **Делірій:** Сила консенсусу: 93,1%, консенсус.
 - При делірії, пов'язаному з ХП, слід зменшити дозу амантадину, антихолінергічних препаратів та агоністів дофамінових рецепторів або (поступово) припинити їх прийом.
- **Дизартрія/дисфагія:**
 - Пацієнти з розладами мовлення, спричиненими ХП, повинні отримувати логопедичну допомогу. Сила консенсусу: 97,0%, сильний консенсус.
 - Пацієнти з розладами ковтання, пов'язаними з ХП, повинні отримувати логопедичну допомогу. Сила консенсусу: 94,1%, консенсус.
- **Процедури проведення активізації:** Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.
 - Пацієнти з ХП, у яких рухові розлади утруднюють повсякденне життя, повинні мати доступ до фізичної терапії.
 - Ерготерапію слід призначати пацієнтам із ХП, які мають обмеження у повсякденній та професійній діяльності, або дисфункцію верхніх кінцівок, у тому числі порушення почерку.

- Щодо ефективності арт-терапії у пацієнтів з ХП можна запропонувати наступну рекомендацію: пацієнти з ХП повинні мати доступ до арт-терапії.

Інвазивні методи лікування

• **Терапія із застосуванням помпи:** *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Терапію з застосуванням помпи з апоморфіном слід застосовувати для лікування рухових флуктуацій, з метою зменшення періодів «виключення», зменшення дискінезії та подовження часу перебування в стані «включення».

- Терапія леводопа-карбідоповим кишковим гелем (LCIG) може значно збільшити тривалість періоду «включення», не викликаючи дискінезії, і значно скоротити час періоду «виключення», тому її слід використовувати для лікування рухових флуктуацій, які не піддаються задовільному пероральному лікуванню.

• **Глибока стимуляція мозку (ГСМ):**

- Стимуляція субталамічного ядра (STN) STN-ГСМ рекомендована пацієнтам із ХП із прогресуючими моторними розладами, а також з моторними флуктуаціями та з або без дискінезії, лікування яких консервативними медикаментозними способами є малоефективним, і у яких стандартизований леводопа-тест спричинює покращення моторних симптомів щонайменше на 33%. *Сила консенсусу: 96,2%, сильний консенсус.*

- ГСМ-STN слід рекомендувати також і пацієнтам з ХП віком до 60-ти років та тривалістю захворювання не менше 4-х років, з моторними флуктуаціями та з або без дискінезії, що тривають не більше 3-х років, у яких стандартна терапія леводопою покращує моторні симптоми принаймні на 50%. *Сила консенсусу: 96,2%, сильний консенсус.*

- При оцінці та виборі типу втручання для пацієнтів з ХП із моторними флуктуаціями з дискінезією та без неї слід віддавати перевагу ГСМ-STN перед стимуляцією внутрішнього сегмента білої кулі - ГСМ-GPi. *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Стимуляція проміжного вентролатерального ядра таламусу/задньої субталамічної ділянки ГСМ-VIM не слід застосовувати при лікуванні ХП з руховими флуктуаціями з дискінезією та без неї. *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- ГСМ-STN, бажано білатеральне, слід пропонувати, з урахуванням протипоказань, пацієнтам із ХП з тяжким тремором, який не контролюється належним чином консервативним медикаментозним лікуванням. *Сила консенсусу: 92,3%, консенсус.*

- У випадку протипоказань до ГСМ-STN може розглядатись проведення унілатеральної або білатеральної ГСМ-VIM і ГСМ-GPi для лікування фармакорезистентного тремору Паркінсона. *Сила консенсусу: 92,3%, консенсус.*

- ГСМ-STN та ГСМ-GPi однаково ефективні в лікуванні фармакорезистентного тремору Паркінсона, тому вибір цільової зони стимуляції має здійснюватись з урахуванням індивідуальних особливостей симптомів ХП в цілому. *Сила консенсусу: 92,3%, консенсус.*

- Унілатеральна або білатеральна ГСМ-VIM є ефективною при фармакорезистентному треморі Паркінсона та може розглядатися в тих випадках, коли проведення ГСМ-STN або ГСМ-GPi пов'язано з високим ризиком розвитку неврологічних та психічних ускладнень. *Сила консенсусу: 92,3%, консенсус.*

• **Абляційні процедури:** *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Палідотомію можна розглядати при вираженій стадії ХП, а також при появі моторних флуктуацій та леводопа-індукованих дискінезій, що важко контролювати за допомогою лікарських засобів, і терапія з використанням ГСМ або терапія за допомогою помпи протипоказана або недоступна.

- Таламо- та субталамотомію з використанням радіочастотної абляції не слід проводити при ХП.

- Лікування за допомогою радіохірургічних процедур (гамма-ніж, кібер-ніж) не рекомендується через відсутність відповідних досліджень і потенційно високий ризик ускладнень.

– Наразі проводяться необхідні дослідження щодо застосування МР-керованого сфокусованого ультразвуку MRgFUS у лікуванні ХП. У Європі вже є схвалення для всіх основних зон (VIM, STN, GPi) для лікування тремору Паркінсона за допомогою односторонньої MRgFUS. Однак це втручання має проводитися лише в рамках досліджень або реєстрів.

- Усі рекомендовані в цих настановах абляційні процедури слід використовувати лише унілатерально.

- **Диференціальні показання до інвазивних процедур:**

- Доцільність проведення інвазивних методів лікування повинна розглядатись, зокрема, коли розвиваються леводопа-індуковані виснажливі флуктуації, вплинути на вираженість яких шляхом оптимізації пероральної/трансдермальної терапії не вдається. *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Рішення щодо конкретної процедури має, окрім ефективності щодо рухових симптомів, повинно також враховувати немоторні симптоми та індивідуальні особливості пацієнта, а також індивідуальні переваги пацієнта, відповідно до яких фактори мають бути зважені в кожному окремому випадку, та обговорені міждисциплінарним консилиумом разом з пацієнтом. *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Пацієнти з ХП повинні бути проінформовані про можливість інвазивного лікування не пізніше, ніж виникнуть перші флуктуації. *Сила консенсусу: 95,2%, сильний консенсус.*

- У пацієнтів із ХП, які задовольняють принаймні одному з наступних критеріїв слід розглянути показання до інвазивної процедури:

- ≥ 5 прийомів леводопи на день (що відповідає інтервалам прийому < 3 годин);
- ≥ 2 години тривалості періоду «виключення»/день;
- ≥ 1 год інвалідизуючих дискінезій/день.

Сила консенсусу: 95,2%, сильний консенсус.

- **Здатність до керування транспортними засобами::** *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- Пацієнти з діагнозом ХП, які є власниками посвідчення водія транспортних засобів 2 групи (вантажних автомобілів, автобусів, таксі, пасажирського транспорту), як правило, не придатні до керування транспортними засобами.

- Посвідчення водія транспортних засобів групи 1 (автомобілі, мотоцикли, сільськогосподарські трактори) може бути видане пацієнтам з ХП після індивідуальної оцінки після ефективної терапії або в легких клінічних випадках.

- Під час обстеження придатності до керування транспортними засобами пацієнтів з ХП, окрім оцінки рухових параметрів (наприклад, UPDRS III в періоді «виключення»), слід також провести нейропсихологічні тести, що включають тестування ефективності зорово-просторової уваги, розподіленої уваги, виконавчих функцій та ефективності зорового сприйняття, а також, за необхідності, іспит на керування транспортним засобом.

- Відсутність придатності до керування транспортними засобами можна припустити у випадках тяжких рухових порушень та/або непередбачуваних, виражених моторних флуктуацій, а також серйозних розладів зору, когнітивних функцій, уваги, психомоторних навичок, контролю імпульсів або галюцинацій.

- Пацієнти не повинні керувати транспортним засобом впродовж перших 3 місяців після операції ГСМ.

- **Концепції догляду:** *Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус.*

- У денному стаціонарі при ХП пацієнти з неясними синдромами Паркінсона можуть бути госпіталізовані для комплексної діагностики, а пацієнти з ХП - корекцію комплексної медикаментозної терапії, попередніх обстежень, початкових і контрольних обстежень після інвазивних процедур, таких як терапія за допомогою шприц-ручки або помпи або ГСМ, що не можуть бути здійснені в амбулаторних умовах.

- Слід надавати перевагу стаціонарній мультидисциплінарній терапії (наприклад, мультимодальному комплексного лікуванню) перед стандартною стаціонарною терапією ХП.

- Можна рекомендувати, щоб пацієнти проходили лікування в мережах протипаркінсонічних закладів як частину комплексного підходу до лікування.
- Можна рекомендувати, щоб пацієнти з ХП мали регулярний доступ до медичної допомоги медсестри-фахівця з лікування ХП.
- Принципи паліативної допомоги (як амбулаторної, так і стаціонарної) включають в себе наступне: пацієнти повинні мати доступ до мультидисциплінарної команди, що включає, серед іншого, фізичного терапевта, ерготерапевта, логопеда, психолога, соціального працівника, медсестру та лікаря. Використання мультидисциплінарної команди може призвести до покращення якості життя.

Обсяг та мета

Мета та питання: Метою є оптимізація клінічної допомоги пацієнтам із хворобою Паркінсона щодо діагностики, медикаментозного та хірургічного лікування.

Сфера застосування: амбулаторно-поліклінічний та стаціонарний; раннє виявлення, діагностика, терапія; первинна та спеціалізована медична допомога

Цільова група пацієнтів: дорослі люди з хворобою Паркінсона

Цільова аудиторія: Ця настанова призначена для неврологів, нейрохірургів, нейрофізіологів, нейропсихологів, психологів, психіатрів, генетиків людини, психотерапевтів, ерготерапевтів, фізичних терапевтів, медсестер, логопедів, соціальних працівників, пацієнтів, а також служить інформацією для родичів, лікарів загальної практики, терапевтів, арт-терапевтів, нейрорадіологів та медичних працівників (медичні страхові компанії, установи пенсійного страхування тощо).

Ключові слова: хвороба Паркінсона, синдром Паркінсона, діагностика, терапія, концепції догляду.

Коментар робочої групи: в Україні ці рекомендації можуть бути призначені також для лікарів фізичної та реабілітаційної медицини, лікарів загальної практики-сімейної медицини, лікарів-анестезіологів, лікарів з медицини невідкладних станів.

1. Хвороба Паркінсона – визначення

Автори: Tiago Outeiro, Matthias Höllerhage, Christine Klein, Gregor Kuhlenbäumer, Viktoria Ruf, Manuela Neumann, Günter Höglinger.

Наведені нижче визначення мають допомогти визначити нозології та захворювання, що розглядаються в цій настанові.

Синдром Паркінсона

Синдром Паркінсона клінічно визначається наявністю брадикінезії як основного симптому, а також одного або кількох наступних симптомів: ригідності, тремору та постуральної нестабільності.

● **Брадикінезія:** Брадикінезія — це уповільнення початку та виконання спонтанних і довільних рухів, яке можна оцінити за допомогою постукування пальцями, рухів рук, рухів пронації-супінації, постукування пальцями ніг та постукування ногою [1]. При хворобі Паркінсона (ХП) брадикінезія зазвичай пов'язана зі зменшенням амплітуди або швидкості тривалих рухів [1], тоді як при атипових паркінсонічних синдромах це зниження може бути відсутнім [2].

● **Ригідність:** Ригідність – це опір, незалежний від швидкості, який спостерігається у великих суглобах під час пасивних рухів. Може бути присутнім феномен зубчастого колеса. Феномен зубчастого колеса без опору не вважається ригідністю [1].

● **Тремор:** Тремор – це мимовільний ритмічний рух однієї або кількох частин тіла.

Тремор спокою, який визначається як тремор частотою 4–6 Гц, що виникає коли кінцівки повністю розслаблені та пригнічується під час руху, є характерним, але не обов'язковим для діагностики синдрому паркінсонізму [1]. Інші форми тремору також можуть виникати при атипових синдромах паркінсонізму.

● **Постуральна нестабільність.** Постуральна нестабільність — це схильність до падіння, яка не спричинена первинною зоровою, вестибулярною, мозочковою або пропріоцептивною дисфункцією [3]. Хоча цей симптом часто і рано спостерігається при атипових синдромах паркінсонізму, постуральна нестабільність при ХП виникає на пізніх стадіях і, отже, відповідно до сучасних діагностичних критеріїв більше не вважається основним моторним симптомом ХП [1].

Симптоматичний (вторинний) синдром Паркінсона

Синдром Паркінсона, викликаний ідентифікованою негенетичною причиною, називається симптоматичним або вторинним синдромом Паркінсона. Основними причинами симптоматичного синдрому Паркінсона є:

- Гідроцефалія (наприклад, нормотензивна гідроцефалія)
- Лікарські засоби (наприклад, антидофамінергічні препарати, метоклопрамід ...) (тобто, синдром Паркінсона спричинений лікарськими засобами)
- Метаболічні причини (наприклад, хвороба Вільсона)
- Цереброваскулярні ураження (наприклад, стратегічні інфаркти або хронічна судинна енцефалопатія) (наприклад, синдром судинного Паркінсона)
- Неопластичні ураження (наприклад, пухлини наближені до середньої лінії)
- Енцефалітичні/постенцефалітичні ураження (наприклад, летаргічний енцефаліт, ВІЛ-енцефаліт)
- Токсичні ураження (наприклад, отруєння чадним газом, сірковуглецем, ціанідами, марганцем, метанолом, МРТР, MDMA тощо)
- Травматичні ураження (після повторної черепно-мозкової травми) (наприклад, хронічна травматична енцефалопатія (ХТЕ))

Примітка. У випадках нормотензиної гідроцефалії або хронічної судинної енцефалопатії спостережуване порушення ходи часто називають синдромом паркінсонізму нижньої частини тіла.

Однак при цих захворюваннях іноді може виникати апраксія ходи, яка обумовлена порушенням роботи лобової частини мозку. Тому їх, швидше за все, розглядатимуть як диференціальну діагностику, а не як синдром паркінсонізму у більш вузькому значенні.

Спадковий синдром Паркінсона

Спадкові синдроми Паркінсона спричинені рідкісними патогенними генетичними варіантами («мутаціями») в одному гені («моногенними»). Патогенні варіанти в рецесивних генах (наприклад, PRKN) мають високу пенетрантність, тобто хворіють практично всі носії мутацій; у носіїв патогенних варіантів домінантних генів пенетрантність зазвичай знижена (залежно від віку) (наприклад, LRRK2), тобто значна частка носіїв цих мутацій залишаються здоровими впродовж усього життя або починають хворіти у пізньому віці. Було ідентифіковано гени як для класичних синдромів Паркінсона, клінічно подібних до ХП, так і для атипових синдромів Паркінсона або дистоній з паркінсонічними ознаками. Ця настанова охоплює лише гени, пов'язані з клінічно класичним синдромом паркінсонізму, тому в цьому контексті можна говорити про спадкову ХП. Щодо номенклатури спадкових синдромів паркінсонізму, ми пропонуємо дотримуватися рекомендацій Міжнародного товариства Паркінсона та рухових розладів (наприклад, PARK-SNCA, ...; www.mdsgene.org/g4d).

Спорадична ХП є генетично складною, тобто варіанти численних генів слабо впливають на ризик розвитку захворювання («полігенні»).

Гетерозиготні мутації в гені глікоцереброзидази (GBA1, PARK-GBA1) займають особливе місце, оскільки залежно від варіанту охоплюють весь спектр факторів ризику від слабких до занадто сильних [4]. Деякі високопатогенні варіанти мають високий ризик захворювання, подібний до ризику слабкопатогенних варіантів у генах, що належать до моногенних причин ХП. У цій настанові GBA1 класифікується як (сильний) фактор ризику.

Неспадкові форми ХП називають «спорадичною ХП». Для спорадичних синдромів Паркінсона дослідження асоціацій на рівні всього геному виявили велику кількість загальних генетичних варіантів (однонуклеотидні поліморфізми), причому кожен окремих варіант лише незначно впливає на ризик розвитку ХП. Успадкування індивідуальних варіантів ризику не відповідає правилам Менделя. Оцінки полігенного ризику підсумовують ризик кількох однонуклеотидних поліморфізмів разом і можуть пояснити більшу його частку.

Постійно зростаючий обсяг та доступність молекулярно-біологічних даних призведуть до дедалі кращого розуміння генетичної складності синдромів Паркінсона та відкриють можливості для додаткових підкласифікацій і, зрештою, для персоналізованої терапії.

Ідіопатичний синдром Паркінсона

Терміни «ідіопатичний синдром Паркінсона» і «хвороба Паркінсона» (ХП) використовувалися в минулому і часто застосовувалися як синоніми. Однак, останніми роками стало зрозуміло, що деякі випадки ХП спричинені генетичними варіантами (наприклад, гетерозиготні мутації GBA1, аутомно-домінантні мутації LRRK2; детальніше див. www.mdsgene.org/g4d). Тому термін «ідіопатична ХП» наразі використовується в міжнародній літературі для позначення випадків без ідентифікованої причини, тоді як випадки, пов'язані з рідкісними або незвичайними патогенними генетичними варіантами, називаються «спадковими синдромами Паркінсона», навіть якщо спадковість не є очевидною в сімейному анамнезі (наприклад, через невеликі сім'ї, «de novo» мутації або низьку пенетрантність). Тому термін «хвороба Паркінсона» не можна використовувати як синонім терміну «ідіопатичний синдром Паркінсона». Зі збільшенням знань та кращим розумінням патофізіологічних процесів, що лежать в основі синдромів Паркінсона, термін «ідіопатичний» у майбутньому може застаріти.

Хвороба Паркінсона

Спорадична хвороба Паркінсона (ХП) – це хвороба тілець Леві, яка призводить до синдрому Паркінсона. Спадкова ХП часто, але не завжди, пов'язана з патологією тілець Леві. Однак термін ХП можна використовувати як за наявності клінічно вираженого синдрому Паркінсона, так і в контексті відповідних констеляцій симптомів, що вказують на майбутній розвиток синдрому Паркінсона, наприклад, при премоторній або продромальній ХП. У переважній більшості випадків це неспадкова ХП, яку називають «спорадичною ХП». Однак у деяких випадках можуть бути виявлені мутації (наприклад, у генах SNCA, LRRK2, GBA1), які потім класифікуються як «спадковий синдром Паркінсона». Синдроми Паркінсона, пов'язані з мутаціями в інших генах (наприклад, VPS35, DJ1, PARKIN, PINK1), зазвичай не виявляють типових гістопатологічних ознак хвороби тілець Леві. Тому їх слід розглядати не як ХП, а як «спадковий синдром Паркінсона» використовуючи спеціальну номенклатуру, рекомендовану Робочою групою Міжнародного товариства Паркінсона та рухових розладів (наприклад, PARK-VPS35).

Доклінічна хвороба Паркінсона (ДХП)

Доклінічний ХП визначається як хвороба тілець Леві на дуже ранній стадії, яка ще не має явних моторних або немоторних клінічних ознак.

Премоторна ХП

Премоторна ХП визначається як рання стадія хвороби тілець Леві, яка на момент обстеження проявляється лише немоторними симптомами, такими як порушення поведінки у фазі швидкого сну, розлади нюху та/або депресія.

Продромальна ХП

Продромальна ХП відноситься до хвороби тілець Леві на ранній стадії, що на момент обстеження має немоторні симптоми та лише незначні рухові симптоми, але ще не відповідає критеріям для діагностики класичного синдрому Паркінсона а, отже, ДХП.

ХП із деменцією

ХП із деменцією (ХПД) визначається як прогресуюча хвороба тілець Леві, що супроводжується нейрокогнітивними порушеннями, що виникає більше ніж через рік після появи моторних симптомів ХПД.

Деменція з тільцями Леві

Деменція з тільцями Леві (ДТЛ) визначається як хвороба з тільцями Леві, яка проявляється в основному як нейрокогнітивний розлад, початок якого передуює або слідує протягом менш ніж одного року після появи моторних симптомів хвороби Паркінсона. Невропатологічний огляд зазвичай показує вищі рівні змін, пов'язаних з хворобою Альцгеймера (амілоїдні бляшки та нейрофібрилярні клубки), при ДТЛ, ніж при чистому ХПД [5].

Деменція з тільцями Леві

Термін «деменція з тільцями Леві» (ДТЛ) відноситься до всіх типів деменції, пов'язаних із хворобою тілець Леві (тобто загальний термін для ХПД і ДТЛ).

Хвороба тілець Леві

Хвороба тілець Леві (ХТЛ) - це загальний термін для клінічно гетерогенних нейродегенеративних захворювань (тобто ХП, включаючи доклінічний, продромальний та премоторний ХП, ХТЛ і ДТЛ), що визначаються альфа-синуклеїновими (aSync)-імунореактивними тільцями Леві та нейритами Леві в специфічних коркових та підкіркових ділянках мозку [6]. Золотим стандартом для остаточної діагностики ХТЛ на сьогодні є

(посмертне) невропатологічне дослідження центральної нервової системи. Хоча певні характеристики були описані для різних клінічних форм ХТЛ (наприклад, щодо регіонального розподілу та тяжкості нейродегенерації та патології тілець Леві), однак, оскільки переходи між формами є плавними, а іноді існує значне перекриття. Тому класифікація за однією з цих форм в окремому випадку можлива лише в клініко-патологічному контексті [7].

У деяких випадках діагноз ХТЛ може бути поставлений генетично шляхом виявлення патогенного рідкісного або нетипового генетичного варіанту в SNCA, LRRK2 або GBA1, який чітко пов'язаний з патологією ХТЛ.

Атиповий синдром паркінсонізму

Атипові синдроми паркінсонізму визначаються як група паркінсонічних синдромів, спричинених нейродегенеративними захворюваннями, відмінними від хвороби тілець Леві (тобто загальний термін для таких захворювань, як множинна системна атрофія (МСА), кортикобазальна дегенерація (КБД) та прогресуючий над'ядерний параліч (ПНП)).

Розробка біомаркерів для діагностики синдромів паркінсонізму

Наразі розробляються різні біомаркери, метою яких є забезпечення ранньої, надійної та точної діагностики синдромів паркінсонізму у живих пацієнтів. У цьому контексті ПЕТ-індикатори для візуалізації агрегатів альфа-синуклеїну в мозку людини, а також звані посівні аналізи (наприклад, аналіз RT-QuIC), які можна використовувати для виявлення патологічних агрегатів альфа-синуклеїну в біологічних рідинах, таких як кров або спинномозкова рідина (СМР), є привабливими та перспективними методами. Однак, перш ніж такі біомаркери можна буде використовувати як діагностичний стандарт у рутинній діагностиці синдромів Паркінсона, необхідні подальші дослідження.

Таблиця 1: Глосарій

Термін	Визначення	Література
Синдром паркінсонізму	Брадикінезія (тобто уповільнення спонтанних та довільних рухів) плюс одна або декілька з наступних ознак: ● Ригідність м'язів ● Тремор ● Постуральна нестабільність, не спричинена первинною зоровою, вестибулярною, мозочковою або пропріоцептивною дисфункцією	[8], [1], [9]
Симптоматичний (вторинний) синдром паркінсонізму	Синдром паркінсонізму з визначеною причиною (наприклад, нормотензивна гідроцефалія, медикаментозна, метаболічна, цереброваскулярна, неопластична, енцефалітична, токсична, травматична тощо)	[10]
Спадковий синдром Паркінсона	Синдром Паркінсона, спричинений рідкісними або нечастими патогенними генетичними варіантами («мутаціями»); Щодо номенклатури спадкових синдромів Паркінсона, ми пропонуємо дотримуватися рекомендацій Міжнародної робочої групи з питань хвороби Паркінсона та рухових розладів (наприклад, PARK-SNCA, PARK-GBA1 тощо).	[10], [11], [12]
Ідіопатичний	Синдром Паркінсона з невідомою причиною, тобто	[10]

Термін	Визначення	Література
синдром Паркінсона	безсимптоматичний, неспадковий (тому термін не є абсолютно ідентичним із ХП)	
Хвороба Паркінсона (ХП)	Хвороба тілець Леві, що призводить до синдрому Паркінсона (термін можна використовувати за наявності клінічно маніфестованої синдрому Паркінсона, а також за умов, які вказують на майбутній розвиток хвороби Паркінсона, наприклад, премоторна або продромальна хвороба Паркінсона).	[8], [1], [9]
Доклінічна ХП	Хвороба тілець Леві на дуже ранній стадії, що ще не має жодних очевидних клінічних симптомів	[13]
Премоторна ХП	Хвороба тілець Леві на ранній стадії, що проявляється лише немоторними симптомами, наприклад розлад поведінки під час сну із швидким рухом очних яблук	[13]
Продромальна ХП	Хвороба тілець Леві на ранній стадії, що супроводжується немоторними симптомами та легкими моторними ознаками, але ще не відповідає критеріям діагностики класичного синдрому паркінсонізму і, отже, ХП	[14], [15]
ХП з деменцією (ХПД)	Хвороба тілець Леві на пізній стадії, що супроводжується нейрокогнітивними розладами, що проявляються щонайменше через рік після появи моторних симптомів ХП	[16]
Деменція з тільцями Леві (ДТЛ)	Нейрокогнітивний розлад, спричинений хворобою тілець Леві (тобто загальний термін для ХПД та ДТЛ)	[16]
Хвороба тілець Леві (ХТЛ)	Захворювання, що спричинене наявністю імунореактивних до альфа-синуклеїну тілець Леві та нейритів Леві в певних кортикальних та підкіркових ділянках мозку (тобто загальний термін для ХП, ХПД та ДТЛ)	[6], [7]
Атиповий синдром Паркінсона	Синдром Паркінсона, що спричинений нейродегенеративним захворюванням, відмінним від хвороби тілець Леві (тобто загальний термін для таких захворювань як множинна системна атрофія (МСА), кортикобазальний синдром (КБС) та прогресуючий над'ядерний параліч (ПНП))	[10], [17]

Література

1. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-601
2. Ling H, Massey LA, Lees AJ, Brown P, Day BL. Hypokinesia without decrement distinguishes progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. *Brain.* 2012;135(Pt 4):1141-53

3. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(6):745-52
4. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1651-61
5. Irwin DJ, Grossman M, Weintraub D, Hurtig HI, Duda JE, Xie SX, et al. Neuropathological and genetic correlates of survival and dementia onset in synucleinopathies: a retrospective analysis. *Lancet Neurol*. 2017;16(1):55-65
6. Attems J, Toledo JB, Walker L, Gelpi E, Gentleman S, Halliday G, et al. Neuropathological consensus criteria for the evaluation of Lewy pathology in post-mortem brains: a multi-centre study. *Acta Neuropathol*. 2021;141(2):159-72
7. Lippa CF, Duda JE, Grossman M, Hurtig HI, Aarsland D, Boeve BF, et al. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology*. 2007;68(11):812-9
8. Gibb WR, Lees AJ. The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1989;15(1):27-44
9. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386(9996):896-912
10. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet*. 2021;397(10291):2284-303
11. Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP, Sue CM, Tabrizi SJ, Bertram L, et al. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Mov Disord*. 2016;31(4):436-57
12. Marras C, Lang A, van de Warrenburg BP, Sue CM, Tabrizi SJ, Bertram L, et al. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the International Parkinson and Movement Disorder Society task force. *Mov Disord*. 2017;32(5):724-5
13. Postuma RB, Berg D. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(11):622-34
14. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1600-11
15. Heinzel S, Berg D, Gasser T, Chen H, Yao C, Postuma RB. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019;34(10):1464-70
16. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *Lancet*. 2015;386(10004):1683-97
17. Jankovic J. Parkinsonism-plus syndromes. *Mov Disord*. 1989;4 Suppl 1:S95-119.

2. Діагностика

2.1. Клінічні діагностичні критерії

Автори: Kirsten Zeuner, Wiebke Hermann, Daniela Berg

Запитання 1: Наскільки ефективним є діагностування ХП клінічним експертом з рухових розладів за допомогою критеріїв Банку мозку Товариства хвороб Паркінсона Великобританії порівняно з посмертною діагностикою?

Передумови

У медичній практиці ХП необхідно якомога точніше клінічно диференціювати від вторинних синдромів паркінсонізму та синдромів паркінсонізму при інших нейродегенеративних захворюваннях. Клінічний діагноз ХП повинен ґрунтуватися на визнаних критеріях.

Доказова база

Пошук літератури в PubMed дав 70 досліджень за термінами «хвороба Паркінсона ТА Банк мозку Великобританії» і «діагностичні критерії хвороби Паркінсона ТА посмертна діагностика» (27 досліджень). Після перегляду анотацій та змісту з літературних посилань не було знайдено жодного нового дослідження порівняно з рекомендаціями 2016 року.

Результати

Критерії Банку мозку Товариства хвороби Паркінсона Великобританії (UKPDS BB) все ще широко використовуються в клінічній та науковій практиці. Критерії Банку мозку Британського товариства хвороби Паркінсона були невропатологічно підтверджені і тому прийняті в усьому світі.

Було опубліковано три з п'яти досліджень, що підтверджують клінічний діагноз із використанням критеріїв UKPDS BB щодо ХП на різних стадіях захворювання порівняно з гістопатологічними посмертними результатами.

Завдяки ретроспективному застосуванню [1] критеріїв UKPDS BB від 1991 року, дослідження 100 пацієнтів з гістопатологічно підтвердженим результатом після смерті покращило діагностичну точність з 70% до 82% у випадках, класифікованих як ХП. Діагнозами у 24 пацієнтів без ознак тілець Леві були прогресуючий над'ядерний параліч (n=6), множинна системна атрофія (n=5), нейропатологічні знахідки, що відповідають хворобі Альцгеймера (n=3) або типовим для хвороби Альцгеймера змінам (n=3), судинні лакунарні інфаркти (n=3), судинна атрофія без тілець Леві (n=2), постенцефалітичний синдром Паркінсона (n=1) та есенціальний тремор без нейропатологічних аномалій (n=1).

На противагу цьому, проспективне застосування критеріїв UKPDS BB зі 100 пацієнтами з підтвердженою ХП посмертно з 2001 року [2], покращило діагностичну точність до 90% (збільшення на 14%; 95% ДІ 3,8–24,2, p=0,008). 10 випадків з помилковими діагнозами були хвороба Паркінсона – Керівні принципи діагностики та лікування в неврології, множинна системна атрофія (n=6), прогресуючий над'ядерний параліч (n=2), ймовірний постенцефалітичний синдром паркінсонізму (n=1) та судинний паркінсонізм (n=1).

У найновішому дослідженні групи, яка досліджувала критерії UKPDS BB в 2002 році [3], 143 пацієнтам з прижиттєвим діагнозом ХП (n=73) та іншими синдромами Паркінсона (n=70) було проведено посмертне невропатологічне обстеження. Всі пацієнти були обстежені 11 лікарями-неврологами відповідно до рекомендацій DGN-S3 щодо ідіопатичної хвороби Паркінсона, а 92% пацієнтів були оглянуті навіть п'ятьма фахівцями з хвороби Паркінсона. Клінічний діагноз було змінено у 44 із 122 пацієнтів у середньому через 3,4 (0,5–12) років. Чутливість для правильного клінічного діагнозу, враховуючи переглянуті діагнози під час спостереження, становила 91%, специфічність – 98%, а позитивна прогностична цінність – 99% (72 з 73 пацієнтів були правильно діагностовані як ХП).

Обґрунтування рекомендації

Критерії UKPDS BB є єдиними невропатологічно перевіреними критеріями для діагностики хвороби Паркінсона. Оскільки ці критерії повинні враховувати клінічний перебіг, їх застосування часто призводило до необхідності перегляду діагнозів під час лікування; тому критерії недосконалими для окремих випадків.

Рекомендація	Змінений статус (2023)
Діагностику хвороби Паркінсона можна проводити дотримуючись критеріїв UKPDS BB. Однак, слід враховувати, що ці критерії мають обмеження в діагностичній достовірності через необхідність брати до уваги клінічний перебіг захворювання для постановки діагнозу, а також те, що доступні альтернативні критерії (див. нижче).	
Сила консенсусу: 97,4%, сильний консенсус	

Запитання 2: Наскільки ефективна діагностика ХП, проведена клінічним експертом з рухових розладів, використовуючи критерії Банку мозку Товариства хвороби Паркінсона Великобританії порівняно з довгостроковим клінічним спостереженням?

Передумови

Діагностичні критерії наразі базуються на критеріях UKPDS BB. Вони є єдиними невропатологічно перевіреними діагностичними критеріями для діагностики ХП. Діагностичні критерії включають брадикінезію, тремор спокою, асиметричну симптоматику та прогресування захворювання. Підтримуючі діагностичні параметри включають реакцію на леводопу та тривале спостереження впродовж щонайменше п'яти років, рухові флуктуації та дискінезії.

Доказова база

Для цієї глави огляд літератури виявив одне довготривале когортне дослідження.

Результат

У подовженому дослідженні в Арізоні було включено 232 пацієнти, з яких 131 пацієнт мав можливий або вірогідний діагноз ХП. Цих пацієнтів обстежували щорічно, включаючи клінічний огляд за допомогою UPDRS III та записи прийому ліків. Пацієнти, які показали хорошу відповідь на леводопу, мали щонайменше дві додаткові класичні клінічні ознаки (наприклад, тремор, брадикінезія) і не мали симптоматичних причин, визначалися як пацієнти з вірогідним ХП. Після їх смерті було проведено невропатологічне обстеження. Було показано, що діагноз був підтверджений невропатологічно у 89 пацієнтів і не підтверджений у 42 пацієнтів. Особливу роль відіграло подальше спостереження: пацієнтів з класичними симптомами та відповіддю на терапію леводопою, але тривалістю захворювання <5 років, показали позитивну прогностичну цінність лише в 53%, тоді як це значення зросло до 88% для періоду спостереження >5 років. Як тільки виникали рухові флуктуації або дискінезія, позитивна прогностична цінність ще більше зростала до 92% і 96% відповідно.

Обґрунтування рекомендації

Дослідження Adler et al. [4] є доказовим дослідженням класу 2. Згідно з цим дослідженням тривале спостереження переважає над суто клінічним діагнозом відповідно до критеріїв UKPDS BB, навіть якщо враховувати позитивну відповідь на дофамінергічну терапію. Чим довший цей довгостроковий період спостереження, тим точніше можна встановити діагноз ХП.

Рекомендація	Змінений статус (2023)
● Моніторинг перебігу захворювання впродовж понад п'яти років підвищує ймовірність встановлення правильного діагнозу ХП з 53% до >85%, що перевершує цінність застосування лише критеріїв UKPDS BB, тому пацієнтів з хворобою Паркінсона слід завжди повторно обстежувати впродовж тривалого періоду спостереження. ● У цьому процесі клінічний/анамнестичний аналіз слід брати до уваги появу рухових флуктуацій та дискінезій, оскільки ці симптоми значно підвищують вірогідність встановлення правильного діагнозу ХП і, таким чином є важливою клінічною ознакою в довгостроковій перспективі.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 3: Які специфічність та чутливість критеріїв MDS для клінічної діагностики хвороби Паркінсона порівняно з критеріями UKPDS BB?

Передумови

Перебіг ХП поділяється на три фази: У доклінічній фазі нейродегенеративний процес вже розпочався, але специфічних симптомів ще немає. У продромальній фазі вже присутні перші симптоми, що виникають на ранніх стадіях хвороби Паркінсона і тому можуть бути ознакою клінічного початку ХП, однак, їх недостатньо для точної діагностики ХП. Третя, клінічна фаза супроводжується типовими руховими симптомами ХП. Тому нові клінічні критерії [5] Товариства рухових розладів були запроваджені у 2015 року та підтверджені у 2018 році [6]. Метою нових критеріїв MDS для діагностики ХП та валідаційного дослідження було підвищення точності діагнозу.

Доказова база

Огляд 2-х поздовжених великих когортних досліджень.

Результати

Критерії MDS 2015 року [5] містять деякі особливості. По-перше, розрізняють негативні та позитивні характеристики. До негативних характеристик належать так звані критерії абсолютного виключення та червоні прапорці. Позитивні ознаки включають підтримуючі критерії. Вони зважені, тобто якщо присутні негативні критерії у вигляді червоних прапорців, їх можна врівноважити допоміжними критеріями. Це неможливо з абсолютними критеріями виключення. Деякі винятки з абсолютних критеріїв виключення були сформульовані для врахування особливих випадків. Крім того, деменція не є критерієм виключення, оскільки вона може виникнути на ранніх стадіях хвороби Паркінсона як легкий когнітивний розлад (ЛКР), а потім стати клінічно очевидною деменцією при хворобі Паркінсона. Ранній початок когнітивних порушень, їх флуктуації, особливо у відношенні уваги та розвитку галюцинацій, що вказують на деменцію з тільцями Леві (ДТЛ), а також не є критерієм виключення, оскільки ДТЛ вважається континуумом у спектрі проявів хвороби Паркінсона [7]. Часовий перебіг враховується і відіграє особливо важливу роль.

ХП залишається клінічним діагнозом, але можна використовувати додаткові діагностичні тести, що вважаються допоміжним критерієм. Крім того, вперше немоторний симптом (гіпосмія) також вважається підтверджувальним критерієм.

Клінічні критерії включають брадикінезію, ригідність та тремор. Гострий тест з леводопой з відповіддю >30% за шкалою UPDRS III вважається підтверджувальним критерієм. Підкреслюється, що відповідь має бути чіткою, щоб вважатися підтверджувальним критерієм. Іншими підтверджувальними критеріями є дискінезія, спричинена леводопой,

тремор кінцівок у спокої, позитивні результати іншого інструментального діагностичного тесту візуалізації (це може бути, наприклад, тестування функції нюху, а також сцинтиграфія метайодбензилгуанідіном (сцинтиграфія MIBG), що демонструє серцеву симпатичну денервацію серця).

Клінічно встановлений діагноз (з метою досягнення 90% специфічності, з дещо нижчою чутливістю) може бути поставлений відповідно до критеріїв, якщо виконуються принаймні два підтверджуючі критерії, без виявлення будь-яких червоних прапорців або критеріїв виключення. Критерії для клінічно вірогідного діагнозу (прагнення до специфічності щонайменше 80% з чутливістю щонайменше 80%) вважаються виконаними, якщо один червоний прапорець збалансований 1 підтверджуючим критерієм або два червоні прапорці збалансовані двома підтверджуючими критеріями. Може бути присутньо не більше 2 червоних прапорців, а також не можуть бути присутні жодні критерії виключення.

У дослідженні Postuma 2018 [6] ці нові критерії MDS були перевірені. Це дослідження було багатоцентровим, клінічний експерт з рухових розладів і недосвідчений невролог проводили клінічну оцінку на основі критеріїв. Експертом було відібрано та класифіковано 434 пацієнтів із ХП та 192 із синдромом паркінсонізму іншої етіології, а паралельно недосвідчений невролог одночасно проводив діагностичну оцінку на основі нещодавно розроблених критеріїв MDS. Загальна точність діагностики ймовірного ХП склала 92,6%. Загальний рівень помилок склав 7,4%. Таким чином, специфічність та чутливість були вищими при застосуванні критеріїв MDS, ніж раніше стандартних критеріїв UKPDS BB. Тут діагностична точність становила 86,4%, тобто рівень помилок становив 13,6%, причому специфічність покращувалася зі збільшенням тривалості захворювання.

Обґрунтування рекомендації

Поточні критерії Товариства рухових розладів (критерії MDS) для діагностики ХП існують з 2015 року. Тест реакції на леводопу був визначений як допоміжний критерій, як і дискінезії, спричинені леводопою, односторонній тремор у спокої, немоторний симптом (гіпосмія) та результати інших інструментальних обстежень, такі як DATScan (в критеріях виключення) і сцинтиграфія MIBG. Таким чином, ґрунтуючись на цих критеріях MDS, діагноз ХП може бути встановлений клінічно з високою специфічністю та чутливістю.

У 2018 році було проведено валідаційне дослідження порівняння неекспертів проти експертів, що показало високу специфічність і чутливість. Чутливість і специфічність критеріїв MDS були вищими, ніж при використанні гістопатологічно валідованих критеріїв UKPDS BB.

З цією метою у 2022 році [8] точність діагностики була підтверджена неврологом/геріатром з використанням чинних критеріїв MDS, з одного боку, та, у підгрупі (n=180 пацієнтів, 67,4%), спеціалістами з рухових розладів, з іншого боку, обидва результати були підтверджені на протипагу невропатологічному діагнозу у 267 пацієнтів з хворобою Паркінсона. За даними невропатологічного діагнозу, у 141 пацієнта (52,8%) виявлено ХП, у 126 пацієнтів (47,1%) – інший паркінсонізм. Впродовж перших п'яти років після початку захворювання клінічно встановлений (n=82, 58,2%) або клінічно ймовірний (n=42, 29,7%) діагноз ХП був встановлений за критеріями MDS, а 91,3% пацієнтів без ХП були ідентифіковані як без паркінсонізму за тими ж критеріями. Загальна точність діагностики клінічно вірогідного ХП склала 89,5 %, чутливість — 87,9 %, специфічність — 91,3 %; для встановленого ХП була навіть вищою зі специфічністю 99,2%, хоча з помірною чутливістю 58,2%. Загалом найвищу специфічність і чутливість було виявлено для ранньої стадії за допомогою критеріїв MDS.

Рекомендація	Новий статус (2023)
- Критерії MDS 2015 слід використовувати для діагностики ХП. - Чутливість і специфічність критеріїв MDS перевершують критерії UKPDS BB у клінічному застосуванні. - Супровід фахівця під час тривалого перебігу захворювання покращує вірогідність діагностики, тому контрольні огляди необхідно проводити через регулярні проміжки часу.	
Сила консенсусу: 94,7%, консенсус	

Ключові питання дослідження:

Критерії MDS для діагностики ХП повинні бути нейропатологічно підтверджені.

Запитання 4: Наскільки ефективнішим гострий тест з леводопою або тест на апоморфін порівняно з тривалим клінічним спостереженням для діагностики хвороби Паркінсона?

Передумови

Багато пацієнтів з ХП демонструють клінічне покращення після одноразової пероральної дози леводопи та/або підшкірного введення апоморфіну.

Тест зазвичай починається з попередньої премедикації домперидоном впродовж >24 годин. Стандартизовану дозу леводопи (150-250 мг) призначають після кількох годин (наприклад, 12 годин) перерви в лікуванні. В якості альтернативи можна застосовувати ін'єкції апоморфіну (наприклад, з поступовим збільшенням дози, починаючи з 1,5 мг, потім 3 мг і 4,5 мг). Частина Уніфікованої шкали оцінки хвороби Паркінсона (UPDRS), що оцінює рухову сферу, тобто UPDRS III, може бути використана як критерій оцінки ефекту (проводиться до та приблизно через 1 годину після введення леводопи або через 15-20 хвилин після ін'єкції апоморфіну).

Систематичний огляд та діагностичне дослідження вивчали ефективність тестів з леводопою та апоморфіном у діагностиці хвороби Паркінсона.

Доказова база

Для цієї глави огляд літератури виявив:

- 1 рандомізоване контрольоване дослідження
- 1 поздовжнє велике когортне дослідження
- 3 випадки та огляди

Результати

Перше дослідження для підтвердження діагнозу ХП була проведена Merello et al. 2000 р. [9]. У цьому дослідженні було проведено сліпу оцінку UPDRS. Чутливість та специфічність гострого провокаційного тесту з леводопою 250 мг леводопи/карбідопи для ХП становили 70,9% і 81,4% відповідно, а позитивна прогностична цінність становила 88,6%.

Огляд [10] 13 включених досліджень виявив чутливість від 75% до 86% та специфічність від 85% до 87% для діагностики ХП за допомогою тестів на апоморфін або леводопу відповідно. Цей огляд показав, що тести з апоморфіном та леводопою не перевершують значимість хронічної терапії леводопою для підтвердження діагнозу ХП. У пацієнтів de novo з ХП хронічне лікування леводопою показало навіть кращі результати.

В іншому дослідженні [11] спостерігали за 134 пацієнтами з ХП впродовж 3 років з метою визначення прогностичної цінності тесту з леводопою та апоморфіном щодо діагностики та ефекту дофамінергічної терапії. До дослідження було включено 83 пацієнти, у яких діагноз ХП був поставлений на основі клінічних обстежень із застосуванням критеріїв

UKPDS BB та/або аутопсії, а також 51 пацієнт контрольної групи з атипovими або неклассифікованими синдромами Паркінсона. Пацієнти отримували перорально леводопу/карбидопу (250 мг) або підшкірно апоморфін (1,5, 3 та 4,5 мг). Клінічний ефект визначали за допомогою UPDRS III у повторних обстеженнях. У дослідження були включені пацієнти, стан яких покращився щонайменше на 16% за шкалою UPDRS III після тесту з леводопу або апоморфіном. Пацієнти, стан яких покращився за результатами тесту з апоморфіном, мали високу ймовірність наявності ХП. Чутливість коливалася від 70% до 77%, а специфічність – від 63,9% до 71,1% для діагностики ХП за допомогою тестів на апоморфін і леводопу, причому більш високі дози в тесті на апоморфін підвищували чутливість і специфічність. Загалом, чутливість та специфічність були вищими в тесті з леводопу, ніж у тесті з апоморфіном. Крім того, пацієнтів, які добре реагували на леводопу впродовж трьох років, порівнювали з тими, хто не реагував на леводопу. Це порівняння показало, що прогноз позитивної хронічної відповіді на терапію було найкращим у пацієнтів, стан яких покращився щонайменше на 14,5% у тесті з леводопу в UPDRS III. Використовуючи це порогове значення, позитивну довгострокову терапевтичну відповідь на лікування (хронічна відповідь) можна було передбачити за допомогою тесту з леводопу з чутливістю 69,4% і специфічністю 79,4%.

В іншому дослідженні за участю 210 пацієнтів із ХП, за якими спостерігали два роки, позитивний тест з леводопу поєднувався з гіпосмією, виявленою за допомогою тесту на відчуття запахів (Sniffin' Sticks). Тут чутливість діагностики ХП покращилася до 90%, а специфічність – до 74% [12].

Можливі недоліки тесту з леводопу або апоморфіном як описано в літературі, включають: необхідність попереднього лікування домперидоном, ризик побічних ефектів, низьку стандартизацію щодо методології тесту та критеріїв оцінки, витрати часу та кошти. Поширені побічні ефекти тесту з апоморфіном включають сонливість, нудоту, блювання, гіпотензію та пітливість. Леводопа має менше побічних ефектів, ніж апоморфін; однак, можуть виникати нудота та блювання, а також ортостатична гіпотензія.

Обґрунтування рекомендації

Докази показують, що тест з леводопу або апоморфіном підтверджують діагноз ХП з відносно хорошою чутливістю та специфічністю. Однак їх діагностична цінність не перевершує діагностичну цінність хронічної терапії леводопу впродовж трьох років у поєднанні з клінічним спостереженням у диференціації встановленої ХП та атипovих синдромів паркінсонізму. У пацієнтів *de novo* тести з леводопу та апоморфіном є менш інформативними для диференціальної діагностики порівняно з хронічною терапією леводопу з відповідними клінічними подальшими оцінками. Негативний тест на леводопу не виключає відповіді на довготривале лікування леводопу. Таким чином, узгоджені рекомендації EFNS/MDS-ES [13] не рекомендували тест з леводопу або апоморфіном у пацієнтів *de novo*. Це узгоджується з рекомендаціями щодо хвороби Паркінсона 2016 року, які рекомендують не використовувати рутинно в диференціальній діагностиці тест на леводопу та апоморфін.

Однак це не означає, що тести не можуть бути цінними в певних клінічних ситуаціях, наприклад: 1. для оцінки ефекту дофамінергічної терапії або збільшення дози, 2. коли важливо швидко перевірити дофамінергічну відповідь і, нарешті, 3. коли важливо отримати кількісну та об'єктивну інформацію щодо дофамінергічного ефекту (наприклад, при оцінці потенційної відповіді на глибоку стимуляцію мозку або під час клінічних досліджень). Це узгоджується з тим фактом, що тест з леводопу класифікується як допоміжний критерій у поточних критеріях MDS 2015 року [5], за умови, що суб'єктивно спостерігається значне покращення або воно становить >30% за шкалою MDS-UPDRS III.

Рекомендація	Змінений статус (2023)
● гострі тести з леводопою або апоморфіном не слід рутинно використовувати для діагностики ХП. ● однак, гострий тест з леводопою є підтверджуючим критерієм MDS для діагностики хвороби Паркінсона, якщо покращення є суб'єктивно значимим та >30% за шкалою UPDRS III, і тому його можна застосовувати для ранньої діагностики хвороби Паркінсона.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 5: Наскільки ефективна терапевтична відповідь на лікування леводопою порівняно з тривалим клінічним спостереженням для діагностики ХП?

Передумови

Діагноз ХП встановлюється за класичними клінічними критеріями, такими як брадикінезія, тремор спокою та асиметричні симптоми. До них належать кілька немоторних симптомів, таких як гіпосмія. Додаткові діагностичні параметри включають відповідь на леводопу та тривале спостереження, а також рухові флуктуації та дискінезії.

Доказова база

Для цього розділу огляд літератури виявив:

N=1 поздовжнє дослідження великої когорти

Результат

У роботі Adler та ін. [4] пацієнти були стратифіковані з діагнозом:

(1) імовірна ХП (ProbPD): вони мали два з трьох основних ознак, що включали тремор у спокої, брадикінезію та ригідність. Не було жодних ознак вторинного паркінсонізму, але відмічалось покращення за допомогою дофамінергічної терапії та безперервної терапевтичної відповіді на дофамінергічну терапію.

(2) можлива ХП (PossPD): тут також були присутні дві з трьох основних ознак, симптоми зберігалися впродовж ≤ 5 років, а дофамінергічна терапія не була протестована або дозування було недостатнім.

2 група включала 34 пацієнти, з яких 31 ніколи не отримував лікування леводопою, а 3 пацієнти отримували недостатню дозу. З цих пацієнтів лише 9 мали невропатологічно підтверджений діагноз ХП, в результаті чого позитивна прогностична цінність становила лише 26%. Однак тривалість захворювання становила лише 0,7 року. Автори пояснюють, що через невелику кількість пацієнтів було неможливо дослідити покращення клінічної діагностичної точності на основі специфічних клінічних ознак.

Після того, як була продемонстрована відповідь до леводопи, пацієнтів з групи 2 (PossPD) перевели до групи 1 (ProbPD). У цьому випадку позитивна відповідь на терапію леводопою підвищила діагностичну точність з 26% до 53%.

У пацієнтів з класичними симптомами та відповіддю на терапію леводопою, але з тривалістю захворювання < 5 років, позитивна прогностична цінність діагнозу ХП становила 53% і зросла до 88% у випадках тривалості захворювання > 5 років. Після виникнення рухових флуктуацій або дискінезій позитивна прогностична цінність ще більше покращилася до 92% та 96% відповідно.

Таким чином, позитивна прогностична цінність діагностичної точності ХП може бути значно покращена шляхом тривалого спостереження за клінічним перебігом і перевершує критерій відповіді на леводопу.

Обґрунтування рекомендації

Докази базуються на дослідженні класу 2, проведеному Адлером, який показав у 131 пацієнта, що тривале спостереження >5 років є кращим за демонстрацію позитивної відповіді на терапію леводопою.

Рекомендація	Змінений статус (2023)
• Терапевтична відповідь на лікування леводопою може підвищити точність діагностики. Однак діагностична точність є значно кращою при більш тривалому спостереженні ≥ 5 років, тому тривале клінічне спостереження для діагностики ХП є кращим, ніж діагноз, заснований на відповіді на терапію леводопою. • Слід спостерігати за перебігом захворювання впродовж більше п'яти років, включаючи регулярні клінічні обстеження для підтвердження діагнозу ХП та прийняти відповідних терапевтичних рішень.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 6: Наскільки ефективна терапевтична відповідь на лікування агоністами дофаміну порівняно з довгостроковим клінічним спостереженням для діагностики ХП?

Передумови

Диференційна діагностика різних синдромів Паркінсона часто викликає значні труднощі, особливо на ранніх термінах захворювання. Це призводить до пошуку клінічно чітких предикторів ХП або атипових синдромів Паркінсона. Клінічний досвід показує, що пацієнти з ХП відчують значне покращення основних симптомів, за винятком тремору, завдяки застосуванню леводопи або агоністів дофаміну. На відміну від цього, більшість атипових синдромів паркінсонізму демонструють лише обмежене або відсутність покращення симптомів під час перебігу захворювання при застосуванні леводопи або агоніста дофаміну. Це призводить до використання в клінічній практиці тесту з леводопою: клінічне покращення $>30\%$ за шкалою UPDRS III вважається «позитивною відповіддю» і, таким чином, ознакою ХП, тоді як покращення за шкалою UPDRS $<30\%$ вважається «відсутністю відповіді». Однак, незважаючи на поширену клінічну практику, пацієнти з атиповими синдромами Паркінсона, особливо в перші роки, часто все ще демонструють позитивну відповідь на дофамінергічну стимуляцію, хоча відсутність відповіді може передбачати несприятливий перебіг захворювання.

Доказова база

Під час офіційного пошуку літератури не було знайдено жодних досліджень, що вивчають ефективність застосування агоністів дофаміну для прогнозування правильного діагнозу ХП.

Результат

Таким чином, хоча клінічний червоний прапорець відсутності реакції на введення леводопи або агоніста дофаміну залишається для прогнозування правильного діагнозу синдрому Паркінсона, наукові докази цього висновку наразі відсутні через брак систематичних проспективних довгострокових досліджень.

Обґрунтування рекомендації

Через брак доказів неможливо надати жодних рекомендацій щодо ефективності терапії прямими агоністами дофаміну (таблиця 6 у розділі 3.1) для прогнозування правильного

діагнозу синдрому Паркінсона. Клінічна ефективність агоністів дофаміну при атипичних синдромах паркінсонізму дещо нижчою, ніж ефективність L-допи, і пов'язана з сильнішими побічними ефектами, особливо при МСА (наприклад, більш виражене посилення ортостатичної гіпотензії).

Рекомендація	Новий статус (2023)
Через брак доказів не можна надати рекомендації щодо ефективності терапії прямими агоністами дофаміну середніми дозами (див. розділ «Протипаркінсонічні препарати», таблиця 6) з метою прогнозування правильного діагнозу ХП.	
Сила консенсусу: 97%, сильний консенсус	

Запитання 7: Чи корисно включати продромальні критерії MDS у діагностику ранньої стадії ХП порівняно з клінічним перебігом впродовж 3-5 років?

Передумови

Класичні моторні симптоми: брадикінезія, ригідність та тремор спокою, що дозволяють діагностувати ХП, зазвичай передують фазі, що триває роки або десятиліття, під час якої нейродегенеративний процес, що лежить в основі захворювання, поширюється в нервовій системі, але ще не досягає такого ступеня в уражених ділянках мозку, що призводить до розвитку цих класичних моторних симптомів. Однак у цій, так званій продромальній фазі, нейродегенеративний процес може призводити до немоторних симптомів або легких моторних симптомів, типових, але не специфічних для основного захворювання.

На основі цього факту міжнародне Товариство рухових розладів розробило критерії, що використовують статистику Байєса для розрахунку ймовірності того, що людина перебуває в продромальній фазі захворювання, коли присутні певні продромальні симптоми та фактори ризику ХП (наприклад, вплив пестицидів, генетична схильність). Критерієм для включення продромальних маркерів і факторів ризику в статистичні розрахунки було наявність принаймні двох поздовжніх проспективних досліджень, на основі яких можна було розрахувати коефіцієнт правдоподібності (LR). Цей LR разом із віком відповідної особи (як так званий попередній) використовується у формулі ймовірності, яка розраховує ймовірність того, що людина перебуває в продромальній фазі, враховуючи наявність або відсутність певних симптомів.. Продромальні критерії, вперше опубліковані в 2015 році, були оновлені в 2019 році.

Доказова база

Для цього розділу в огляді літератури виявлено:

- два продромальні критерії [14] та [15], що визначають щонайменше два проспективні поздовжні дослідження для кожного з включених продромальних симптомів або маркерів ризику;

- одне поздовжнє проспективне дослідження в загальній популяції, яке досліджує взаємозв'язок розвитку ХП з результатами обстежень відповідно до продромальних критеріїв впродовж 10 років [16].

Застосування продромальних критеріїв у порівнянні з клінічним перебігом впродовж 3–5 років в літературі не знайдено.

Результати

Продромальні критерії хвороби Паркінсона, засновані на проспективних поздовжніх дослідженнях, корисно узагальнюють фактори ризику та продромальні маркери. Застосування

цих критеріїв на ранній стадії хвороби Паркінсона може допомогти для встановлення діагнозу. Це стосується як окремих симптомів (наприклад наявність розладу поведінки у фазі сну з швидким рухом очних яблук (RBD)) так і поєднання симптомів. Застосування всіх продромальних критеріїв до осіб, у яких діагноз ще не може бути встановлений, може, після досягнення певних порогів ймовірності, призвести до діагнозу «ймовірна наявність продромальна ХП» та діагнозу «можлива наявність ХП».

У проспективному поздовжньому дослідженні в загальній популяції особи з «ймовірною наявністю продромальної ХП» показали специфічність для прогнозування ХП через 3 роки 98,8% і чутливість 66,7% з позитивною прогностичною цінністю 40,0%. Впродовж 5 та 10 років специфічність залишалася стабільною, чутливість знижувалася, а проспективна прогностична цінність зростала. Хоча немає прямого порівняння продромальних критеріїв з клінічним перебігом впродовж 3–5 років, наявність «ймовірної продромальної стадії» може підтвердити діагноз ХП в перші роки, коли моторні симптоми ще менш виражені. Слід зазначити, що повна картина моторних симптомів і відповідь на дофамінергічну терапію значною мірою сприяють діагностичній достовірності клінічного діагнозу ХП, навіть незалежно від продромальних критеріїв.

Обґрунтування рекомендації

Докази базуються на продромальних критеріях (перша та переглянута версії), кожен з яких підтверджується на принаймні двох проспективних поздовжніх дослідженнях для кожного фактора ризику та продромального маркера. Проспективне дослідження продемонструвало помірну або високу прогностичну цінність розвитку ХП за наявності «ймовірної продромальної фази». Оскільки ХП є безперервним дегенеративним процесом, застосування продромальних критеріїв може підвищити точність діагностики на ранніх стадіях захворювання, навіть якщо пряме порівняння з клінічним перебігом через 3-5 років недоступне.

Рекомендація	Нове положення (2023)
Застосування продромальних критеріїв на ранніх стадіях хвороби Паркінсона є корисним і його слід враховувати в рутинній клінічній практиці для забезпечення діагностичної достовірності в перші кілька років. Звичайно, постійний діагностичний огляд особливо важливий на ранніх стадіях захворювання.	
Сила консенсусу: 97,1%, сильний консенсус	

Запитання 8: Яка прогностична діагностична цінність валідованого тесту на нюх для виявлення гіпосмії порівняно з клінічним перебігом для діагностики ХП та оцінки її перебігу?

Передумови

Гіпосмія є немоторним симптомом ХП, що виникає вже на продромальній фазі. Якщо вона вже присутня, коли з'являються перші моторні симптоми, діагностична точність підвищується. Про порушення нюху часто повідомляють лише після запиту, і пацієнти часто навіть не усвідомлюють їх. Об'єктивні вимірювання нюхової функції можна проводити за допомогою приліжкових тестів, таких як тест ідентифікації запаху Університету Пенсільванії (UPSIT) або тест Sniffin' Sticks, який найчастіше використовують у Німеччині [17]. Ці тести диференціюють різні сфери нюху (виявлення, ідентифікація, дискримінація). Згідно з теорією «спочатку тіло проти мозку», ступінь нейродегенерації в нюховій цибуліні та пов'язаних з

нею центрах, а отже, і наявність гіпосмії, може відрізнятися залежно від початку захворювання та бути зумовленою більш розвиненою нейродегенерацією у відповідних центрах [18].

Доказова база

У цьому пошуку літератури для цих розділів було знайдено наступне: дві публікації щодо продромальних критеріїв [14] [15], які вказують на щонайменше два проспективні поздовжні дослідження для кожного із зареєстрованих продромальних симптомів або маркерів ризику. Застосування продромальних критеріїв у порівнянні з клінічним перебігом протягом 3–5 років у літературі не знайдено.

Крім того, було проведено пошук літератури з використанням термінів «хвороба Паркінсона ТА порушення нюху / гіпосмія ТА прогноз» та «прогресування хвороби Паркінсона ТА дисфункція нюху». Це дало змогу провести два мета-аналізи епідеміологічного зв'язку між хворобою Паркінсона та гіпосмією ([19], [20]), два великі епідеміологічні дослідження [21] [22], два огляди ([23], [17]), а також менші проспективні когортні дослідження та перехресні дослідження ([24], [25], [26], [27], [28]) та більш клінічні проспективні когортні дослідження ([29], [30], [31], [32]), а також когорту РРМІ ([33]). Крім того, було визначено одне дослідження прогностичної цінності тестування на гіпосмію порівняно з клінічним перебігом із зовнішнім критерієм гістопатологічного діагнозу, а також інше дослідження, що порівнювало діагностичну достовірність впродовж лише двох років у порівнянні з тестуванням на гіпосмію та гострим тестом на леводопу [34], [12].

Результати

Розлади нюху можна оцінити шляхом опитування або об'єктивно виміряти за допомогою різних методів тестування. Розлади нюху часто не сприймаються суб'єктивно (до 72% пацієнтів з ХП [17]) або повідомляються лише під час опитування, тому впровадження стандартизованих (біля ліжка) тестів виявилось ефективним. Для цього в повсякденній практиці застосовуються різноманітні прості у використанні тести (зокрема UPSIT - тест ідентифікації запахів Пенсільванського університету), коротка версія B-SIT (Короткий тест ідентифікації запахів з 12 предметів) і тест Sniffin' Sticks, причому тест Sniffin' Sticks є найчастіше використовуваним. У тесті UPSIT деякі запахи не є універсально розпізнаваними, тому тест був адаптований для різних культурних контекстів. B-SIT був розроблений, щоб подолати ці міжкультурні відмінності. У тесті Sniffin' Sticks представлені різні тестові палички, що містять запахи, а оцінка проводиться за трьома способами (ідентифікація, поріг та дискримінація). Одне дослідження продемонструвало, що проміжний бал ідентифікації тесту Sniffin' Sticks показав майже однакові результати порівняно із загальним балом (що складається з порогу, ідентифікації та дискримінації), що дозволило спростити процедури тестування.

Більш складні процедури для дослідження нюхових розладів, такі як нюхові потенціали, виконуються лише в спеціалізованих центрах.

Нюхові розлади також поширені серед загальної популяції та вражають приблизно 60–80% людей похилого віку від 80 років [23], тому ізольовану наявність нюхового розладу спочатку слід розглядати як неспецифічну, оскільки нюхові розлади можуть також виникати після вірусних захворювань, операцій на носі тощо. Відповідно, скринінгові дослідження пацієнтів з ідіопатичною гіпосмією виявили лише кількох пацієнтів, у яких згодом розвинулася ХП [24]. На противагу цьому, більш масштабні епідеміологічні дослідження та мета-аналізи продемонстрували чіткий зв'язок між гіпосмією та ХП [21], [19], причому гіпосмія зазвичай передуює моторним симптомам. Проте до 44% пацієнтів з ХП виявляють нормосмію під час перебігу захворювання [31]. У базових даних Ініціативи дослідження маркерів прогресування ХП (РРМІ), багатоцентрового обсерваційного дослідження пацієнтів з ХП на ранній стадії, які не лікувалися (n=416), гіпосмія була виявлена лише у 34,9 %. Таким чином, згідно з сучасними дослідженнями, ступінь нюхової дисфункції також, здається, прогресує під час перебігу хвороби Паркінсона [20]. Ймовірність того, що у пацієнтів

розвинеться явна хвороба Паркінсона (так звана конверсія) з продромальної стадії клінічно ізольованого розладу поведінки під час сну із швидким рухом очних яблук (iRBD), підвищується за наявності гіпосмії порівняно з пацієнтами з нормосмією [25], [32]. Це також було відображено в переглянутих продромальних критеріях MDS, що показують коефіцієнт ймовірності (LR) 6,4 для розвитку ХП за наявності моторних симптомів та гіпосмії [14], [15]. Водночас, у пацієнтів із ХП наявність гіпосмії та RBD пов'язана з гіршим прогнозом як щодо моторних [33], [26], так і когнітивних симптомів [27].

На основі клінічно-генетичної моделі класифікації, створеної в когорті RPMI, з урахуванням віку, статі, нюхової функції (вимірної UPSIT), генетичного ризику та позитивного сімейного анамнезу ХП, було продемонстровано дуже високу чутливість (0,834) та специфічність (0,903) для диференціації ХП від контрольної групи [22]. Коли цю модель застосували до інших когорт дослідження (наприклад, PARS), в ROC-аналізі були досягнуті навіть кращі значення AUC [22].

У диференціальній діагностиці невелике когортне дослідження, що порівнювало ХП, атипові синдроми Паркінсона (МСА, ПНП, ДТЛ) та інші розлади (включаючи есенціальний тремор), показало, що гіпосмія, діагностована за допомогою B-SIT, дозволила диференціювати ХП від пацієнтів без синдрому Паркінсона (наприклад, пацієнтів з есенціальним тремором), але не дозволила диференціювати ХП від атипових синдромів Паркінсона або атипові синдроми Паркінсона від інших розладів (таких як есенціальний тремор [28]). При диференціації всіх синдромів Паркінсона (ХП, атиповий синдром Паркінсона, судинний синдром Паркінсона) від інших захворювань (таких як есенціальний тремор) результати показали чутливість 80% зі специфічністю 40%, позитивну прогностичну цінність 80% і негативну прогностичну цінність 40% із загальною діагностичною точністю 70%. При диференціації ХП від інших захворювань (наприклад, есенціального тремору без атипових синдромів Паркінсона, таких як МСА), чутливість становила 92%, специфічність становила 40%, позитивна прогностична цінність становила 71%, негативна прогностична цінність становила 75%, а діагностична точність становила 72%.

У ретроспективному аналізі даних за два роки діагностична диференціація ХП від інших синдромів паркінсонізму, включно з відповіддю на стандартизований тест на леводопу або комбінацію тесту на леводопу та тестування на гіпосмію за допомогою Sniffin' Sticks, показала покращення діагностичної точності, зокрема через підвищення чутливості (з 0,70 до 0,90) зі зниженням специфічності (0,90 до 0,74), майже стабільна позитивна прогностична цінність (від 0,97 до 0,91) і значно вище негативне прогностичне значення (від 0,52 до 0,72) [12]. Однак у цьому дослідженні клінічний діагноз був зовнішнім критерієм, тому порівняння між тестуванням на гіпосмію та суто клінічним перебігом не проводилося.

На противагу цьому, дослідження з використанням даних Арізонського дослідження старіння та нейродегенеративних розладів (AZSAND, [34]) діагноз ХП був поставлений гістопатологічно, таким чином підтверджуючи клінічний діагноз. У цьому дослідженні діагностична точність була нижчою у випадках тривалості захворювання менше 5 років та/або відсутності відповіді на лікування. Наявність «можливої хвороби Паркінсона» та «ймовірної хвороби Паркінсона» була попередньо визначена. Діагноз ХП було підтверджено гістопатологічно лише у 22% пацієнтів з можливою ХП. Незважаючи на наявність двох із трьох основних симптомів, перебіг захворювання тривав менше п'яти років і в більшості випадків медикаментозна терапія не була розпочата або не було відповіді на лікарські засоби. Навпаки, наявність «ймовірної ХП» за попередньо визначеними критеріями (наявність 2/3 кардинальних симптомів, виключення симптоматичних причин і позитивна реакція на лікування) збільшила ймовірність гістопатологічного підтвердження діагнозу до 84,7%. Однак, також була чітка різниця між більш коротким і тривалим перебігом захворювання (позитивна прогностична цінність <5 років (PPV) 70,6%, >5 років PPV 89,1%). Коли нюховий тест (UPSIT (нормальні значення 34-40, порогове значення дослідження <22 бали) було включено впродовж перших двох років консультацій, було показано значне збільшення

позитивної прогностичної цінності у пацієнтів з можливою ХП з 22% до 83,3% і у пацієнтів з вірогідною ХП до 89,7%.

Підсумовуючи, наявність гіпосмії підвищує позитивну прогностичну цінність і діагностичну достовірність ХП, особливо на ранніх стадіях ХП [17], [28].

Обґрунтування рекомендації

Докази базуються на продромальних критеріях (первинна та переглянута версії критеріїв) та поширеності немоторних симптомів гіпосмії при ХП. Особливо на ранній стадії захворювання гіпосмія присутня лише у частини пацієнтів, але з прогресуванням хвороби гіпосмія виникає у переважної більшості пацієнтів. Крім того, діагностична точність підвищується, особливо на ранній стадії захворювання, якщо вдається виявити гіпосмію. Таким чином, наявність гіпосмії на ранніх стадіях допомагає діагностувати, але її відсутність не виключає захворювання.

Рекомендація	Новий статус (2023)
Тест на відчуття запахів, наприклад з використання тесту Sniffin' Sticks під час встановлення діагнозу, після виключення інших поширених причин гіпосмії, підвищує позитивну прогностичну цінність до $\geq 80\%$ і діагностичну достовірність ХП, тому рекомендується як додатковий діагностичний інструмент через його низьку інвазивність. Однак наявність нормосмії не виключає ХП.	
Сила консенсусу: 97,3%, сильний консенсус	

Запитання 9: Яка прогностична діагностична цінність стандартизованого полісомнографічного дослідження для виявлення ізольованого розладу поведінки у фазі сну з швидким рухом очних яблук (RBD) порівняно з клінічним перебігом для діагностики ХП?

Передумови

Розлад поведінки під час сну з швидким рухом очних яблук (RBD) є одним із немоторних продромальних симптомів ХП, який може підвищити точність діагностики. RBD характеризується яскравими, іноді самозагрозливими діями уві сні, іноді з вокалізацією та відсутністю атонії REM сну, яку можна виявити в лабораторії дослідження сну. Діагноз RBD можна поставити на основі анамнезу хвороби, анамнезу, що отриманий від третьої особи та при полісомнографії. Поточні критерії ICSD-3 вимагають підтвердження за допомогою полісомнографії. Симптоми RBD можна зареєструвати за допомогою опитувальників і таким чином діагностувати як можливий RBD. Однак відома низька діагностична надійність анкет, оскільки, з одного боку, багато пацієнтів не знають про симптоми, і тому їх можна перевірити лише за допомогою анамнезу зібраного від третьої особи. З іншого боку, виникає багато «мімік», таких як інші парасомнії, мимовільні рухи ніг (PLMS) та інші, які, як і серйозні розлади дихання, пов'язані зі сном, можуть викликати або імітувати симптоми RBD. Таким чином, золотим стандартом діагностики є полісомнографічне дослідження в лабораторії дослідження сну, під час якого, окрім поведінкових аномалій, таких як боксування або удари ногами, також реєструється вокалізація. Діагноз остаточно встановлюється лише після відповідності критеріям, шляхом додаткової демонстрації неповної або відсутньої атонії у фазі REM сну та одночасного виключення «імітації RBD».

Доказова база

Для цього розділу огляд літератури виявив:

- дві публікації щодо продромальних критеріїв [14] [15], які визначили принаймні два проспективних поздовжніх дослідження для кожного з включених продромальних симптомів або маркерів ризику;

- мета-аналіз щодо поширеності RBD [35] та оцінку базових даних дослідження Ініціативи дослідження маркерів прогресування ХП (PPMI) [36];

- застосування продромальних критеріїв у порівнянні з клінічним перебігом впродовж 3-5 років у літературі не знайдено;

- пошук літератури на тему «Хвороба Паркінсона ТА розлад поведінки під час сну зі швидким рухом очних яблук» також дав змогу провести більш масштабне перехресне дослідження з діагностики RBD при хворобі Паркінсона [37], а також два перехресні дослідження ([26], [27]) і більш масштабне клінічне проспективне когортне дослідження когорти PPMI ([33]).

Результати

Чутливість і, зокрема, специфічність діагностики RBD є низькою, коли використовуються лише анкети. Чутливість і специфічність є найвищими, коли використовується поєднання медичного анамнезу, інформації від третіх осіб та полісомнографії. Однак клінічні та полісомнографічні критерії іноді можуть бути повністю виконані лише на пізніх стадіях захворювання [37], оскільки симптоми можуть погіршуватися з часом [29], [30].

У перебігу захворювання пацієнти з клінічно ізольованим розладом поведінки RBD (iRBD) демонструють більш швидке прогресування за наявності гіпосмії [25], [32], тому вони швидше починають відповідати критеріям ХП або інших нейродегенеративних захворювань (так звана конверсія), хоча значна частка пацієнтів продовжує демонструвати нормосмію, незважаючи на діагноз ХП (до 44%) [31]. Водночас, у пацієнтів із ХП наявність гіпосмії та розладу поведінки у фазі швидкого сну асоціюється з гіршим прогнозом щодо збільшення як моторних порушень [33], [26], так і когнітивних дефіцитів [27].

Відношення ймовірності (LR) за наявності полісомнографічно підтвердженого RBD становить 130, як і в першому продромальному критерії. У мета-аналізі 28 досліджень RBD було виявлено у 42,3% пацієнтів із ХП. Високий LR цієї ознаки в продромальній фазі зумовлений високою специфічністю RBD. Оскільки лише у частини пацієнтів з ХП спостерігається синдром RBD під час перебігу захворювання, висока прогностична цінність може бути досягнута лише за наявності цього симптому.

Порівняння прогностичної цінності iRBD порівняно з клінічним перебігом в літературі не знайдено.

Обґрунтування рекомендації

Докази базуються на продромальних критеріях (первинна та переглянута версії) та поширеності RBD при хворобі Паркінсона.

Згідно з мета-аналізом, RBD також виявляється у менш ніж у половини пацієнтів із ХП під час перебігу хвороби. Перевірка наявності iRBD під час діагностики ХП є корисною, оскільки наявність iRBD робить діагноз альфа-синуклеїнопатії (такої як ХП або МСА) більш імовірним порівняно з іншими розладами (такими як есенціальний тремор). Таким чином, наявність RBD є корисною на ранній стадії ХП, але її відсутність не виключає захворювання. У літературі не знайдено прямого порівняння прогностичної цінності iRBD з клінічним перебігом.

Рекомендація	Новий статус (2023)
• Перевірка наявності RBD під час діагностики ХП є корисною. • Діагноз вірогідного RBD повинен ґрунтуватися на основі анамнезу хвороби пацієнта та	

інформації від третіх осіб, а не виключно на основі анкет. Для остаточної діагностики RBD, слід провести полісомнографічне дослідження в лабораторії дослідження сну.

Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус

Запитання 10а: Яка цінність валідованого тесту на нюх для диференціації ХП від атипових синдромів Паркінсона, таких як ПНП або МСА?

Передумови

Порушення нюху (гіпосмія/аносмія) є одним із найпоширеніших немоторних симптомів при ХП, що часто виникає на дуже ранніх стадіях захворювання. Водночас, особливо на початку перебігу захворювання, може бути важко диференціювати атипові паркінсонічні синдроми від ХП, тому клінічні діагностичні маркери мають велике значення для розрізнення різних форм захворювання.

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed для термінів «хвороба Паркінсона ТА порушення нюху/гіпосмія» та «синдроми Паркінсона відповідно до МСА і гіпосмії АБО нюхової дисфункції АБО тесту на нюх» дав результати 2 перехресних досліджень ([38], [39]), 2 великих поздовжніх когортних досліджень з RBD ([40], [31]), 1 мета-аналізу ([41]), 1 порівняльного дослідження літератури ([42]) та 1 огляду ([17]).

Результати

Поздовжні дослідження невеликих груп пацієнтів з розладом поведінки REM-сну показують, що пацієнти, у яких розвинулася МСА, на відміну від пацієнтів, у яких розвинулася ХП, здебільшого демонстрували нормосмію [31], [40]. Крім того, невелике перехресне дослідження виявило нормальний нюх у пацієнтів з ПНП порівняно з пацієнтами з ХП [38]. В інших невеликих перехресних дослідженнях у пацієнтів з МСА та ПНП не було виявлено жодних відмінностей порівняно з контрольною групою або, щонайбільше, значно меншу гіпосмію, ніж у пацієнтів з ХП [39].

При використанні ідентифікаційного субтесту Sniffin' Sticks Test було продемонстровано позитивне прогностичне значення 85,7% та негативне прогностичне значення 78,5% для диференціації ХП від пацієнтів із МСА або ПНП. Це було співвідносно до результату загального тесту (бал SDI), але вимагало значно менше часу для проведення. Використовуючи найкраще порогове значення з високою специфічністю, розрізнення між ХП та атиповими синдромами паркінсонізму було можливим з високою надійністю, з кращим розрізненням між ХП та МСА. Мета-аналіз, який включав понад 1000 пацієнтів, підтвердив, що порушення нюхової функції при ХП є значно серйознішим, ніж при ПНП, але суттєвих відмінностей порівняно з пацієнтами з iRBD не виявлено [41].

Обґрунтування рекомендації

Підсумовуючи, ХП є більш ймовірною за наявності вираженої гіпосмії, ніж при МСА або ПНП, але нормосмія з її низькою поширеністю не виключає хворобу Паркінсона, і гіпосмія також може бути присутньою, особливо при ПНП та МСА [17]. Таким чином, дуже виражене порушення нюху може підтвердити діагноз ХП, особливо для диференціації її від МСА, хоча чутливість та специфічність недостатні для остаточної диференціації.

Рекомендація

Нове положення (2023)

Тестування функції нюху, наприклад, за допомогою тесту Sniffin' Sticks, можна розглядати як додатковий діагностичний інструмент після виключення симптоматичних причин

гіпосмії. За наявності вираженої гіпосмії/аносмії це може підтвердити діагноз ХП при проведенні диференціальної діагностики з МСА та ПНП.

Сила консенсусу: 97,2%, сильний консенсус

Запитання 10б: Яка діагностична цінність стандартизованої полісомнографічної діагностики RBD для диференціації ХП від атипових синдромів паркінсонізму, таких як ПНП або МСА?

Передумови

Клінічно ізольований розлад поведінки REM-сну (iRBD) характеризується яскравими, іноді такими, що загрожують собі та іншим, сновидіннями, іноді з вокалізацією, та відсутністю атонії REM-сну, що можна виявити в лабораторії сну. RBD вперше був описаний у 1986 році. Симптоми RBD можна оцінити за допомогою опитувальників (можливе RBD), але багато пацієнтів не знають про симптоми, тому ознаки RBD часто з'являються лише завдяки інформації від третіх осіб. Золотим стандартом діагностики є полісомнографічне дослідження в лабораторії дослідження сну, під час якого, окрім поведінкових аномалій, таких як боксування, удари та рухи ногами, також реєструється вокалізація, а діагноз ставиться після того, як критерії відповідають додатковим доказам неповної або відсутньої атонії у фазі REM сну.

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed для термінів «Хвороба Паркінсона ТА розлад поведінки REM фази сну» та «синдроми Паркінсона/МСА/ПНП ТА розлад поведінки під час сну» дав результати 2 оглядів ([43], [17]), 1 мета-аналізу ([44]) і систематичного огляду ([45]), 1 поздовжнього когортного дослідження ([46]) та перехресних одноцентрових клінічних випробувань ([47], [48], [49], [43], [50], [51]).

Результати

Пацієнти з полісомнографічно підтвердженим клінічно ізольованим розладом поведінки REM фази сну (iRBD) мають дуже високу ймовірність (> 90%) розвитку нейродегенеративного захворювання з часом, при цьому 98% пацієнтів мають альфа-синуклеїнопатії ХП/ДТЛ або МСА [52], [42], [44], тому RBD можна розглядати як продромальну стадію не тільки ХП, але й альфа-синуклеїнопатії загалом [44], при цьому у 8% пацієнтів розвивається МСА. Однак RBD також виникає при атипових синдромах паркінсонізму, наприклад, ПНП, а також при судинних ураженнях, зокрема в стовбурі мозку, а також при інших нейродегенеративних захворюваннях, таких як хвороба Альцгеймера, тому діагноз RBD не виключає наявності ПНП або інших нейродегенеративних захворювань [45], [47], [48], [43]. Однак, RBD зустрічається набагато рідше при інших нейродегенеративних захворюваннях, ніж при альфа-синуклеїнопатіях і, можливо, також як наслідок наявності ко-патології тілець Леві та тау-протеїну [45]. Зазначені частоти значно відрізняються, частково через невелику кількість пацієнтів. При ПНП RBD спостерігався у 20–50% пацієнтів [47], [48]. В одному дослідженні МСА [43] полісомнографія показала відсутність REM-атонії у 90% пацієнтів [51], але інші менші дослідження повідомляли про частоту до 20% [49].

Полісомнографічні зміни у пацієнтів з RBD загалом не відрізняються між пацієнтами з ХП та МСА, але можуть відрізнятися за ступенем залежно від когорти, частково через малу кількість випадків [50], [46].

Обґрунтування рекомендації

Докази ґрунтуються на кількох дослідженнях з високим рівнем доказів. Оскільки кореляції з гістопатологічними дослідженнями, зокрема, що ще не мають достатньої якості,

залишається відкритим питанням, чи зумовлена наявність RBD при атипичних синдромах паркінсонізму та інших нейродегенеративних захворюваннях можливою копатологією альфа-синуклеїну та інших нейротоксичних білків, таких як тау-протеїн. Ймовірність наявності альфа-синуклеїнопатії при виявленні RBD вища, ніж наявність іншої патології, але чітка диференціація за допомогою наявності RBD неможлива.

Рекомендація	Новий статус (2023)
Полісомнографія може бути використана для підтвердження діагнозу RBD. Якщо виявлено RBD, наявність альфа-синуклеїнопатії (ХП і МСА) є більш ймовірною, ніж наявність тауопатії, але відсутність RBD не виключає альфа-синуклеїнопатії і неможливо відрізнити різні варіанти альфа-синуклеїнопатії.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 11: Наскільки ефективна оцінка прогнозу при ХП з урахуванням немоторних симптомів (RBD, гіпосмія, закрп, депресія, ортостатична гіпотензія) порівняно з суто моторними критеріями?

Передумови

Діагноз хронічного (нейродегенеративного) захворювання, такого як ХП, часто пов'язаний із невизначеністю та страхом щодо майбутнього для пацієнтів та їхніх сімей, тому вони хочуть отримати достовірну інформацію щодо прогнозу та варіантів лікування, що зрештою може призвести до далекосяжних життєвих рішень, наприклад щодо умов проживання та обмежень щодо лікування. Крім того, прогнозування перебігу захворювання також має вирішальне значення для клініцистів при виборі як медикаментозної, так і підтримуючої терапії, а також становить науковий інтерес щодо визначення результатів лікування і прогностичних параметрів. ХП є гетерогенним захворюванням із різними підтипами, класифікація яких спочатку ґрунтувалася на суто моторних підтипах (наприклад, акінетично-ригідний проти тремор-домінантного типу), але останнім часом все частіше беруться до уваги немоторні симптоми.

Доказова база

Результатом запиту «Хвороба Паркінсона ТА прогресування» дав результати трьох мета-аналізів (з 2007 року щодо прогресування головним чином моторних симптомів ХП, з 2023 року щодо розладів сну, з 2021 року щодо депресії [53], [54], [55]), а також одного ретроспективного поперечного когортного дослідження ([56]), двох перехресних досліджень ([26], [27]) та одного великого клінічного проспективного когортного дослідження когорти з РРМІ ([33]).

Результати

У 2007 році в мета-аналізі 27 включених досліджень було виявлено, що гірший прогноз та швидше прогресування моторного дефіциту були пов'язані з уже існуючими обмеженнями в повсякденній діяльності, когнітивними порушеннями та симптомами депресії [53]. Згідно з мета-аналізом 2023 року, поширеність RBD при ХП становить 46%. Наявність RBD також була пов'язана з швидшим прогресуванням моторних симптомів і флуктуацій, старшим віком, нижчим рівнем освіти, вищими дозами дофамінергічної терапії (еквівалентна доза леводопи), більшою тривалістю захворювання та більш вираженими вегетативними та нейропсихіатричними симптомами, такими як когнітивні порушення та галюцинації [54]. В іншому мета-аналізі впливу депресії на прогресування ХП було включено 129 досліджень із загальною кількістю 38 304 учасників з 28 країн. Загальна поширеність депресії у пацієнтів з

ХП складала 38%. Пацієнти з депресією демонстрували більш ранній початок захворювання, нижчий рівень освіти, нижчу когнітивну функцію та більш тяжкі порушення моторики, а також спостерігався зв'язок із порушеннями ходи, зокрема наявності «застигання». Крім того, виникнення депресії було пов'язане з жіночою статтю та іншими немоторними симптомами, такими як тривога та апатія, а також симптомами втоми.

У ретроспективному когортному дослідженні, опублікованому у 2019 році, поздовжні дані [56], зібрані між 2009 і 2017 роками від 111 пацієнтів з підтвердженою аутопсією ХП, були класифіковані на різні підтипи залежно від тяжкості та ступеню моторних, когнітивних, вегетативних та депресивних симптомів, а також наявності або відсутності RBD на момент постановки діагнозу, на основі кластерного аналізу когорти ППМІ. Ці підтипи були позначені як переважно легкі моторні, середні або дифузні злоякісні ураження. Для кожного підтипу було розраховано час досягнення певних етапів захворювання, таких як повторні падіння, прикутість до інвалідного візка, деменція, госпіталізація до будинку для людей похилого віку та смерть. Пацієнти з дифузним злоякісним підтипом досягали цих етапів значно раніше, ніж пацієнти з іншими підтипами, причому вік визначався як єдиний інший важливий кофактор. Дифузний злоякісний підтип переважно складався з чоловіків старшого віку з нижчою відповіддю на леводопу та частіше помилково класифікувався як атиповий синдром Паркінсона.

Цей підтип досяг усіх етапів розвитку раніше, ніж два інші підтипи, а також мав найкоротший час виживання, хоча пацієнти всіх підтипів однаково страждали від інвалідності на момент смерті.

Інші, іноді менші за обсягом, когортні дослідження пацієнтів з хворобою Паркінсона, також виявили зв'язок між наявністю розладу поведінки у REM фазі сну та гіпосмією у пацієнтів з ХП, а також гіршими моторними показниками [33], [26] та когнітивним дефіцитом [27].

Обґрунтування рекомендації

Ці дані показують, що врахування немоторних симптомів дозволяє набагато точніше оцінити прогноз на момент встановлення діагнозу, ніж просто врахування моторних порушень.

Рекомендація	Новий статус (2023)
При діагностиці хвороби Паркінсона (ХП) для прогностичної оцінки слід враховувати тяжкість немоторних симптомів.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Література

1. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181-4
2. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57(8):1497-9
3. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*. 2002;125(Pt 4):861-70
4. Adler CH, Beach TG, Hentz JG, Shill HA, Caviness JN, Driver-Dunckley E, et al. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: clinicopathologic study. *Neurology*. 2014;83(5):406-12
5. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591-601
6. Postuma RB, Poewe W, Litvan I, Lewis S, Lang AE, Halliday G, et al. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(10):1601-8
7. Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29(4):454-62
8. Virameteekul S, Revesz T, Jaunmuktane Z, Warner TT, De Pablo-Fernández E. Clinical Diagnostic Accuracy of Parkinson's Disease: Where Do We Stand? *Mov Disord*. 2023;38(4):558-66
9. Merello M, Nouzeilles MI, Arce GP, Leiguarda R. Accuracy of acute levodopa challenge for clinical prediction of sustained long-term levodopa response as a major criterion for idiopathic Parkinson's disease diagnosis. *Mov Disord*. 2002;17(4):795-8
10. Clarke CE, Davies P. Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(5):590-4
11. Rossi P, Colosimo C, Moro E, Tonali P, Albanese A. Acute challenge with apomorphine and levodopa in Parkinsonism. *Eur Neurol*. 2000;43(2):95-101
12. Terroba Chambi C, Rossi M, Bril A, Vernetti PM, Cerquetti D, Cammarota A, Merello M. Diagnostic Value of Combined Acute Levodopa Challenge and Olfactory Testing to Predict Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2017;4(6):824-8
13. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013;20(1):16-34
14. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1600-11
15. Heinzel S, Berg D, Gasser T, Chen H, Yao C, Postuma RB. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019;34(10):1464-70
16. Mahlknecht P, Gasperi A, Djamshidian A, Kiechl S, Stockner H, Willeit P, et al. Performance of the Movement Disorders Society criteria for prodromal Parkinson's disease: A population-based 10-year study. *Mov Disord*. 2018;33(3):405-13
17. Marin C, Vilas D, Langdon C, Alobid I, López-Chacón M, Haehner A, et al. Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(8):42
18. Borghammer P, Just MK, Horsager J, Skjærbæk C, Raunio A, Kok EH, et al. A postmortem study suggests a revision of the dual-hit hypothesis of Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 2022;8(1):166
19. Sui X, Zhou C, Li J, Chen L, Yang X, Li F. Hyposmia as a Predictive Marker of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019;2019:3753786
20. Ercoli T, Masala C, Cadeddu G, Mascia MM, Orofino G, Gigante AF, et al. Does Olfactory Dysfunction Correlate with Disease Progression in Parkinson's Disease? A Systematic Review of the Current Literature. *Brain Sci*. 2022;12(5)
21. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008;63(2):167-73

22. Nalls MA, McLean CY, Rick J, Eberly S, Hutten SJ, Gwinn K, et al. Diagnosis of Parkinson's disease on the basis of clinical and genetic classification: a population-based modelling study. *Lancet Neurol.* 2015;14(10):1002-9
23. Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfaction and Aging: A Mini-Review. *Gerontology.* 2015;61(6):485-90
24. Marrero-González P, Iranzo A, Bedoya D, Serradell M, Niñerola-Baizán A, Perissinotti A, et al. Prodromal Parkinson disease in patients with idiopathic hyposmia. *J Neurol.* 2020;267(12):3673-82
25. Janzen A, Vadasz D, Booij J, Luster M, Librizzi D, Henrich MT, et al. Progressive Olfactory Impairment and Cardiac Sympathetic Denervation in REM Sleep Behavior Disorder. *J Parkinsons Dis.* 2022;12(6):1921-35
26. He R, Zhao Y, He Y, Zhou Y, Yang J, Zhou X, et al. Olfactory Dysfunction Predicts Disease Progression in Parkinson's Disease: A Longitudinal Study. *Front Neurosci.* 2020;14:569777
27. Kang SH, Lee HM, Seo WK, Kim JH, Koh SB. The combined effect of REM sleep behavior disorder and hyposmia on cognition and motor phenotype in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2016;368:374-8
28. Georgiopoulos C, Davidsson A, Engström M, Larsson EM, Zachrisson H, Dizdar N. The diagnostic value of dopamine transporter imaging and olfactory testing in patients with parkinsonian syndromes. *J Neurol.* 2015;262(9):2154-63
29. Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Rapid eye movement sleep behavioral events: a new marker for neurodegeneration in early Parkinson disease? *Sleep.* 2014;37(3):431-8
30. Sixel-Döring F, Zimmermann J, Wegener A, Mollenhauer B, Trenkwalder C. The Evolution of REM Sleep Behavior Disorder in Early Parkinson Disease. *Sleep.* 2016;39(9):1737-42
31. Iranzo A, Marrero-González P, Serradell M, Gaig C, Santamaria J, Vilaseca I. Significance of hyposmia in isolated REM sleep behavior disorder. *J Neurol.* 2021;268(3):963-6
32. Mahlknecht P, Iranzo A, Högl B, Frauscher B, Müller C, Santamaría J, et al. Olfactory dysfunction predicts early transition to a Lewy body disease in idiopathic RBD. *Neurology.* 2015;84(7):654-8
33. Chen Y, Xue NJ, Fang Y, Jin CY, Li YL, Tian J, et al. Association of Concurrent Olfactory Dysfunction and Probable Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder with Early Parkinson's Disease Progression. *Mov Disord Clin Pract.* 2022;9(7):909-19
34. Adler CH, Beach TG, Zhang N, Shill HA, Driver-Dunckley E, Mehta SH, et al. Clinical Diagnostic Accuracy of Early/Advanced Parkinson Disease: An Updated Clinicopathologic Study. *Neurol Clin Pract.* 2021;11(4):e414-e21
35. Zhang X, Sun X, Wang J, Tang L, Xie A. Prevalence of rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) in Parkinson's disease: a meta and meta-regression analysis. *Neurol Sci.* 2017;38(1):163-70
36. Paracha M, Herbst K, Kiebertz K, Venuto CS. Prevalence and Incidence of Nonmotor Symptoms in Individuals with and Without Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2022;9(7):961-6
37. Figorilli M, Marques AR, Meloni M, Zibetti M, Pereira B, Lambert C, et al. Diagnosing REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease without a gold standard: a latent-class model study. *Sleep.* 2020;43(7)
38. Doty RL, Golbe LI, McKeown DA, Stern MB, Lehrach CM, Crawford D. Olfactory testing differentiates between progressive supranuclear palsy and idiopathic Parkinson's disease. *Neurology.* 1993;43(5):962-5
39. Robinson WP, van der Linden SM, Khan MA, Rentsch HU, Cats A, Russell A, Thomson G. HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients. *Arthritis Rheum.* 1989;32(9):1135-41
40. Miyamoto T, Miyamoto M. Odor identification predicts the transition of patients with isolated RBD: A retrospective study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022;9(8):1177-85

41. Alonso CCG, Silva FG, Costa LOP, Freitas S. Smell tests to distinguish Parkinson's disease from other neurological disorders: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Neurother.* 2021;21(3):365-79
42. Moscovich M, Heinzel S, Postuma RB, Reilmann R, Klockgether T, Jacobi H, et al. How specific are non-motor symptoms in the prodrome of Parkinson's disease compared to other movement disorders? *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;81:213-8
43. Abbott SM, Videnovic A. Sleep Disorders in Atypical Parkinsonism. *Mov Disord Clin Pract.* 2014;1(2):89-96
44. Stankovic I, Fanciulli A, Kostic VS, Krismer F, Meissner WG, Palma JA, et al. Laboratory-Supported Multiple System Atrophy beyond Autonomic Function Testing and Imaging: A Systematic Review by the MoDiMSA Study Group. *Mov Disord Clin Pract.* 2021;8(3):322-40
45. Keir LHM, Breen DP. REM sleep behaviour disorder in patients without synucleinopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(11):1239-40
46. Postuma RB, Pelletier A, Gagnon JF, Montplaisir J. Evolution of Prodromal Multiple System Atrophy from REM Sleep Behavior Disorder: A Descriptive Study. *J Parkinsons Dis.* 2022;12(3):983-91
47. Nomura T, Inoue Y, Takigawa H, Nakashima K. Comparison of REM sleep behaviour disorder variables between patients with progressive supranuclear palsy and those with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(4):394-6
48. Arnulf I, Merino-Andreu M, Bloch F, Konofal E, Vidailhet M, Cochen V, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in patients with progressive supranuclear palsy. *Sleep.* 2005;28(3):349-54
49. Nomura T, Inoue Y, Högl B, Uemura Y, Yasui K, Sasai T, et al. Comparison of the clinical features of rapid eye movement sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;65(3):264-71
50. Iranzo A, Santamaría J, Rye DB, Valldeoriola F, Martí MJ, Muñoz E, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology.* 2005;65(2):247-52
51. Plazzi G, Corsini R, Provini F, Pierangeli G, Martinelli P, Montagna P, et al. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology.* 1997;48(4):1094-7
52. Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E, Serradell M, Molinuevo JL, Valldeoriola F, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One.* 2014;9(2):e89741
53. Post B, Merkus MP, de Haan RJ, Speelman JD. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord.* 2007;22(13):1839-51; quiz 988
54. Maggi G, Vitale C, Cerciello F, Santangelo G. Sleep and wakefulness disturbances in Parkinson's disease: A meta-analysis on prevalence and clinical aspects of REM sleep behavior disorder, excessive daytime sleepiness and insomnia. *Sleep Med Rev.* 2023;68:101759
55. Cong S, Xiang C, Zhang S, Zhang T, Wang H, Cong S. Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;141:104749
56. De Pablo-Fernández E, Lees AJ, Holton JL, Warner TT. Prognosis and Neuropathologic Correlation of Clinical Subtypes of Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 2019;76(4):470-9

2.2 МРТ і КТ головного мозку

Автори: Jan Kassubek, Klaus Seppi, Cornelius Deuschl, Kathrin Reetz, Thilo van Eimeren

Запитання 12: Наскільки ефективна КТ порівняно з довгостроковим клінічним спостереженням для диференціальної діагностики ХП від вторинних синдромів паркінсонізму?

Результат

Краніальна комп'ютерна томографія (КТ) не дозволяє достатньою мірою диференціювати ХП від вторинних синдромів паркінсонізму (зокрема, судинного паркінсонізму, що не має належного клінічного визначення та діагностичного значення) [1] та інших діагнозів (наприклад, МСА/ПНП/КБД).

Обґрунтування

Немає нових доказів порівняно зі старими настановами, які б продемонстрували будь-яку цінність у цьому питанні.

Рекомендація	Нове положення (2023)
КТ не слід використовувати для диференціальної діагностики синдромів паркінсонізму. КТ слід використовувати для виключення симптоматичних причин паркінсонізму лише в окремих випадках, якщо МРТ протипоказана.	
Сила консенсусу: 91%, консенсус	

Запитання 13: Наскільки ефективна магнітно-резонансна томографія (МРТ), враховуючи різні методи збору даних (МРТ-послідовності) та стратегії постобробки, порівняно з довгостроковим клінічним спостереженням для діагностики ХП?

Результат

Краніальна МРТ (кМРТ) забезпечує цінну діагностичну підтримку в диференціальній діагностиці ХП, включаючи виключення симптоматичних причин і диференціацію від інших нейродегенеративних синдромів ХП (у випадках, коли відповідні ознаки МРТ мають високу позитивну прогностичну цінність для інших нейродегенеративних синдромів ХП). Поточні діагностичні критерії ХП не включають жодних результатів МРТ, які підтверджують діагноз; однак, розробка різних методів візуалізації та їх оцінки відкриє нові діагностичні та потенційно прогностичні можливості застосування в майбутньому.

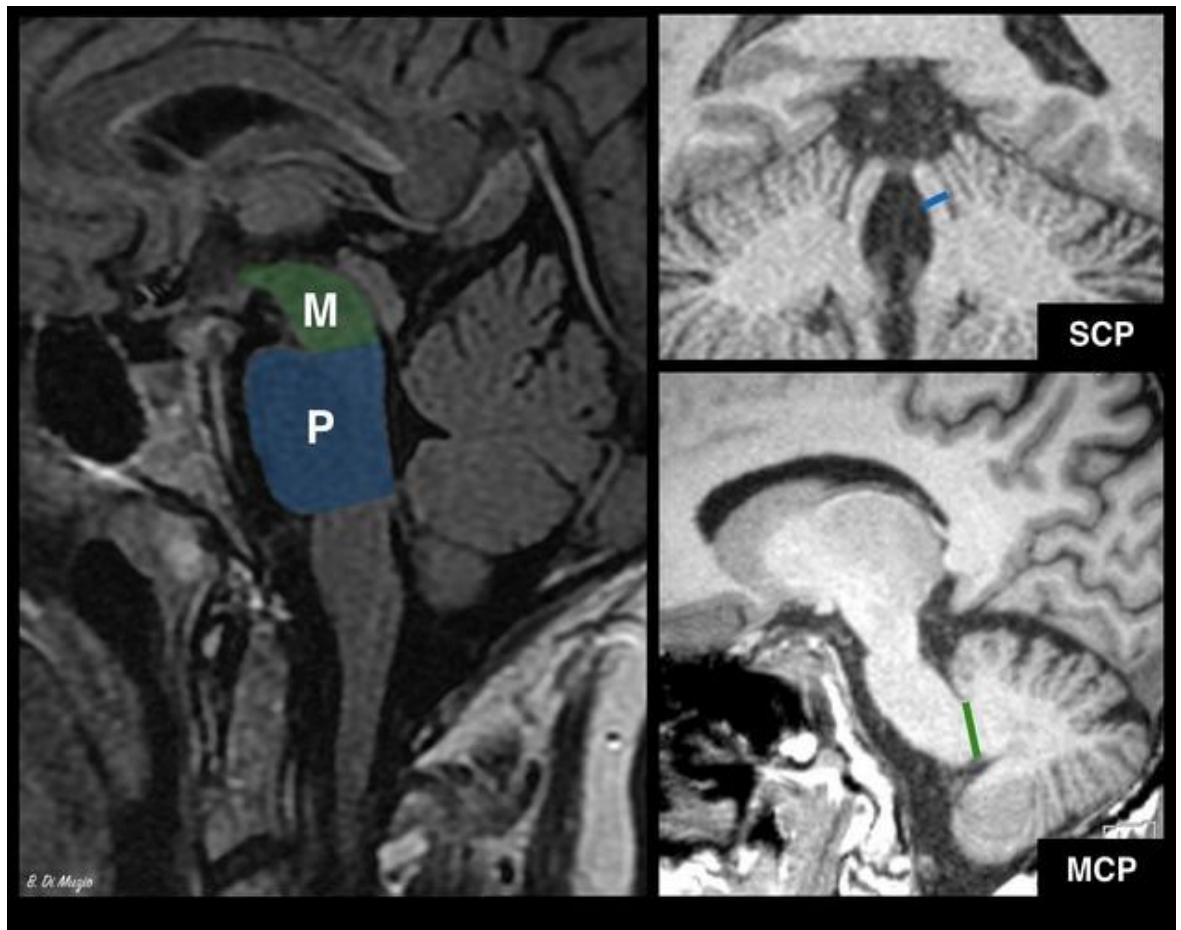
Під час оцінки критеріїв виключення ХП слід проводити кМРТ-сканування зі стандартизованими послідовностями, як частину процедур обстеження, результати якого можуть свідчити за або проти наявності ХП, як того вимагають новітні діагностичні критерії [2]. Згідно з групою авторів з Міжнародної дослідницької групи нейровізуалізації Товариства рухових розладів Паркінсона, базова діагностика кМРТ повинна включати звичайні послідовності, такі як T1- і T2-зважені послідовності (ідеально 3D-послідовності з високою роздільною здатністю), а також, за бажанням, протонно-зважені послідовності, залізочутливі послідовності (оптимально зважені послідовності за чутливістю (SWI)) та дифузійно-зважені послідовності (DWI) [3].

T1- і T2-зважені послідовності не можуть виявити специфічних змін при ХП. Тому вони використовуються для диференціальної діагностики симптоматичних причин паркінсонізму, таких як мікро- або макроангіопатії, пухлини мозку, гідроцефалія, демієлінізуючі захворювання та інші рідкісні утворення, такі як хвороба Вільсона, захворювання зі спектру

розладів NBIA (нейродегенерація з накопиченням заліза в мозку), стріатопаліодентальний кальциноз, марганець-асоційований синдром паркінсонізму [3], [4].

Крім того, кМРТ також може бути корисним для диференціальної діагностики інших нейродегенеративних синдромів паркінсонізму, показуючи специфічні атрофічні патерни або зміни інтенсивності сигналу на ранній стадії захворювання [5]. Мета-аналіз показав, що наявність певних ознак, зокрема, сприяє цьому, тобто позитивна прогностична цінність є високою, тоді як негативна прогностична цінність обмежена [6]. Наявність атрофії путамінального шару (putamen) з або без ослаблення сигналу в залізо-зважених послідовностях, атрофії середньої ніжки мозочка, атрофії мостомозочкового шару, зміни моста на T2-зважених послідовностях у вигляді аксіально розташованого хреста (так званий симптом Семмеля, симптом «хрестоподібної булочки») та підвищеної дифузії в путамені (putamen) або середній ніжці мозочка за наявності синдрому Паркінсона дуже специфічні для діагнозу МСА зі змінною чутливістю [7], [8] і включені в останні діагностичні критерії MDS для МСА [9] як маркер «клінічно встановленої МСА». Специфічні зміни МРТ, такі як атрофія середнього мозку, що переважно вражає вентральну його частину (tegmentum) (так званий знак «колібрі»), і атрофія верхньої ніжки мозочка, пов'язані з діагнозом ПНП. Планіметричні зміни, що свідчать про ПНП, включають зменшене середньосагітальне співвідношення між площею середнього мозку та варолієвого моста, підвищений МР індекс паркінсонізму (MRPI - розрахований як добуток середньосагітального співвідношення між площею варолієвого моста та середнього мозку до частки діаметрів середніх та верхніх ніжок мозочка) або MRPI 2.0 (добуток MRPI та частки ширини третього шлуночка та максимальної відстані між передніми рогами), що в мета-аналізах та багатоцентрових дослідженнях продемонстрували високу діагностичну точність ПНП порівняно з його диференціальними діагнозами, включаючи ХП [10], [11], [12].

Коментар робочої групи: на малюнку наведено принцип вимірювання та розрахунку MRPI та MRPI 2.0.



Формула: $MRPI = (P / M) \times (MCP / SCP)$

- MCP = average width of middle cerebellar peduncles
- SCP = average width of superior cerebellar peduncles
- P = area of pons in midsagittal plane
- M = area of midbrain in midsagittal plane

Показник >13.55 вказує на патологічний результат і сильно корелює з тим, що пацієнт має діагноз ПНП.

Формула: $MRPI\ 2.0 = MRPI \times (V3/FH)$

- V3 = середня ширина (за трьома вимірюваннями) третього шлуночка на аксіальному зображенні на рівні передньої та задньої спайок
 - FH = максимальна ширина між передніми рогами бокових шлуночків на аксіальному зрізі
 - ПНП більш вірогідна ніж хвороба Паркінсона та норма : ≥ 2.18
 - ПНП-Richardson's syndrome більш вірогідний ніж хвороба Паркінсона та норма: ≥ 2.50
- Джерела інформації:

1. Morelli M, Arabia G, Salsone M et al. Accuracy of Magnetic Resonance Parkinsonism Index for Differentiation of Progressive Supranuclear Palsy from Probable or Possible Parkinson Disease. *Mov Disord.* 2011;26(3):527-33. doi:10.1002/mds.23529 - Pubmed.
2. Morelli M, Arabia G, Novellino F et-al. MRI measurements predict PSP in unclassifiable parkinsonisms: a cohort study. *Neurology.* 2011;77 (11): 1042-7. doi:10.1212/WNL.0b013e31822e55d0 - Pubmed citation.
3. Picillo M, Tepeđino MF, Abate F, Erro R, Ponticorvo S, Tartaglione S, Volpe G, Frosini D, Cecchi P, Cosottini M, Ceravolo R, Esposito F, Pellicchia MT, Barone P, Manara R. Midbrain MRI assessments in progressive supranuclear palsy subtypes. (2020) *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 91 (1): 98-103. doi:10.1136/jnnp-2019-321354 - Pubmed.
4. Quattrone A, Morelli M, Nigro S et al. A New MR Imaging Index for Differentiation of Progressive Supranuclear Palsy-Parkinsonism from Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;54:3-8. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.07.016 - Pubmed.

Нижче наведено короткий огляд поточного стану розроблених послідовностей МРТ, які можна отримати як частину звичайних протоколів, але наразі не використовуються рутинно для оцінки МРТ при ХП, тому цей абзац слід розуміти як перспективний.

Поточні діагностичні критерії ХП не включають жодних ознак МРТ, що підтверджують діагноз [2]. Проте в останні роки дослідження високопольних МРТ, проведені з напруженістю магнітного поля принаймні 3,0 Тесла, виявили значні зміни в чорній субстанції пацієнтів з ХП, діагностичну достовірність яких було підтверджено мета-аналізами. До них належать відсутність дорсолатеральної нігральної гіпоінтенсивності (найімовірніше, що відповідає нігросомі 1, так званий симптом ластівчиного хвоста) у послідовностях, зважених за залізом, переважно на візуалізації SWI [13], [14], [15], [16], [17], та знижений ступінь або ослаблений нігральний сигнал на візуалізації нейромеланіну [18], [19]. Згідно з сучасними дослідженнями, ці зміни є типовими для пацієнтів з ХП, але також зустрічаються у пацієнтів з іншими нейродегенеративними синдромами паркінсонізму. Оцінка екстранігральних ділянок може бути корисною [20], особливо якщо ці послідовності використовуються як частина мультимодального протоколу МРТ. Різні кількісні маркери, такі як кількісні залізо-зважені послідовності (наприклад, швидкість релаксації $R2^*$; кількісне відображення сприйнятливості (QSM), спеціальні дифузно-зважені послідовності (наприклад, візуалізація вільної води; дифузно-тензорна візуалізація (DTI), включаючи візуалізацію дисперсії та щільності орієнтації нейритів (Neurite Orientation Dispersion і Density Imaging - NODDI [21], [22];

дифузійна ексцес-візуалізація (DKI)), протонна МРТ-спектроскопія (MRS) [23], зміни в різних функціональних мережах базальних гангліїв, додатковій руховій зоні та інших мережах [24], [25], [26], мультимодальні методи оцінки та комп'ютерні методи оцінки МРТ для діагностики ХП є предметом сучасних досліджень [3], [27], [28]. Однак, мета-аналізи вже показали, що деякі широко вивчені параметри, такі як параметр DTI регіональної фракційної анізотропії в чорній субстанції, не мають діагностичної цінності при ХП [29].

«Free water imaging» (візуалізація вільної води) та зображення нейромеланіну заднього відділу чорної субстанції, мабуть, мають потенціал як маркери прогресування на ранніх стадіях ХП [28]. Чи є інші МРТ маркери, такі як кількісні маркери, згадані вище, або морфометричні чи об'ємні маркери (такі як товщина кортикального шару або гірificazione), потенційні як маркери прогресування або прогностичні маркери ХП, є предметом поточних досліджень [28]. З'ясування того, чи можуть методи МРТ сприяти інструментальному фенотипування специфічних генетичних форм хвороби Паркінсона, все ще потребує значно більшої доказової бази (наприклад, [30]).

Рекомендація	Нове положення (2023)
• кМРТ головного мозку слід проводити на ранніх стадіях захворювання для диференціальної діагностики клінічного синдрому паркінсонізму. • Під час дослідження критеріїв виключення для ХП слід проводити кМРТ-сканування зі стандартизованими послідовностями (зваженими за T1 і T2 (в ідеалі з високою роздільною здатністю 3D) а також, за бажанням, зваженими за чутливістю до заліза/SWI та DWI). • У цьому випадку МРТ може бути корисним не лише для виключення симптоматичного синдрому паркінсонізму, але й для диференціальної діагностики інших нейродегенеративних синдромів Паркінсона, при виявленні специфічних атрофічних патернів або змін інтенсивності сигналу на ранній стадії. • Наявність на МРТ альтернативної причини, що може спричинити синдром Паркінсона або пов'язана з симптомами хвороби Паркінсона, або яка, разом з додатковими даними, більш ймовірно пояснює синдром Паркінсона, ніж хворобу Паркінсона, вважається абсолютним критерієм виключення для діагностики ХП відповідно до нових діагностичних критеріїв MDS. • <i>Примітка: Різні методи збору даних та стратегії постобробки ще не стандартизовані між окремими центрами; бажано було б уніфікувати їх, і зусилля в цьому напрямку вже докладаються.</i>	
Сила консенсусу: 97%, сильний консенсус	

Література

1. Kalra S, Grosset DG, Benamer HT. Differentiating vascular parkinsonism from idiopathic Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord.* 2010;25(2):149-56
2. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-601
3. Peralta C, Strafella AP, van Eimeren T, Ceravolo R, Seppi K, Kaasinen V, et al. Pragmatic Approach on Neuroimaging Techniques for the Differential Diagnosis of Parkinsonisms. *Mov Disord Clin Pract.* 2022;9(1):6-19
4. Heim B, Krismer F, De Marzi R, Seppi K. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2017;124(8):915-64
5. Kassubek J. MRI-based neuroimaging: atypical parkinsonisms and other movement disorders. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(4):425-30
6. Lee W. Conventional Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Parkinsonian Disorders: A Meta-Analysis. *Mov Disord Clin Pract.* 2021;8(2):217-23

7. Pellecchia MT, Stankovic I, Fanciulli A, Krismer F, Meissner WG, Palma JA, et al. Can Autonomic Testing and Imaging Contribute to the Early Diagnosis of Multiple System Atrophy? A Systematic Review and Recommendations by the Movement Disorder Society Multiple System Atrophy Study Group. *Mov Disord Clin Pract.* 2020;7(7):750-62
8. Lim SJ, Suh CH, Shim WH, Kim SJ. Diagnostic performance of T2* gradient echo, susceptibility-weighted imaging, and quantitative susceptibility mapping for patients with multiple system atrophy-parkinsonian type: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2022;32(1):308-18
9. Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, Fanciulli A, Calandra-Buonaura G, Seppi K, et al. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Mov Disord.* 2022;37(6):1131-48
10. Zhang K, Liang Z, Wang C, Zhang X, Yu B, Liu X. Diagnostic validity of magnetic resonance parkinsonism index in differentiating patients with progressive supranuclear palsy from patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;66:176-81
11. Quattrone A, Bianco MG, Antonini A, Vaillancourt DE, Seppi K, Ceravolo R, et al. Development and Validation of Automated Magnetic Resonance Parkinsonism Index 2.0 to Distinguish Progressive Supranuclear Palsy-Parkinsonism From Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2022;37(6):1272-81
12. Nigro S, Antonini A, Vaillancourt DE, Seppi K, Ceravolo R, Strafella AP, et al. Automated MRI Classification in Progressive Supranuclear Palsy: A Large International Cohort Study. *Mov Disord.* 2020;35(6):976-83
13. Mahlknecht P, Krismer F, Poewe W, Seppi K. Meta-analysis of dorsolateral nigral hyperintensity on magnetic resonance imaging as a marker for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2017;32(4):619-23
14. Kim PH, Lee DH, Suh CH, Kim M, Shim WH, Kim SJ. Diagnostic performance of loss of nigral hyperintensity on susceptibility-weighted imaging in parkinsonism: an updated meta-analysis. *Eur Radiol.* 2021;31(8):6342-52
15. Cho SJ, Bae YJ, Kim JM, Kim HJ, Baik SH, Sunwoo L, et al. Iron-sensitive magnetic resonance imaging in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2021;268(12):4721-36
16. Chau MT, Todd G, Wilcox R, Agzarian M, Bezak E. Diagnostic accuracy of the appearance of Nigrosome-1 on magnetic resonance imaging in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;78:12-20
17. Pyatigorskaya N, Sanz-Morère CB, Gaurav R, Biondetti E, Valabregue R, Santin M, et al. Iron Imaging as a Diagnostic Tool for Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020;11:366
18. Cho SJ, Bae YJ, Kim JM, Kim D, Baik SH, Sunwoo L, et al. Diagnostic performance of neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging for patients with Parkinson's disease and factor analysis for its heterogeneity: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2021;31(3):1268-80
19. Wang X, Zhang Y, Zhu C, Li G, Kang J, Chen F, Yang L. The diagnostic value of SNpc using NM-MRI in Parkinson's disease: meta-analysis. *Neurol Sci.* 2019;40(12):2479-89
20. Wang JY, Zhuang QQ, Zhu LB, Zhu H, Li T, Li R, et al. Meta-analysis of brain iron levels of Parkinson's disease patients determined by postmortem and MRI measurements. *Sci Rep.* 2016;6:36669
21. Atkinson-Clement C, Pinto S, Eusebio A, Coulon O. Diffusion tensor imaging in Parkinson's disease: Review and meta-analysis. *Neuroimage Clin.* 2017;16:98-110
22. Suo X, Lei D, Li W, Li L, Dai J, Wang S, et al. Altered white matter microarchitecture in Parkinson's disease: a voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies. *Front Med.* 2021;15(1):125-38

23. Gu W, He C, Chen J, Li J. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy for the Early Diagnosis of Parkinson Disease in the Substantia Nigra and Globus Pallidus: A Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis. *Front Neurol.* 2022;13:838230
24. Tang S, Wang Y, Liu Y, Chau SW, Chan JW, Chu WC, et al. Large-scale network dysfunction in α -Synucleinopathy: A meta-analysis of resting-state functional connectivity. *EBioMedicine.* 2022;77:103915
25. Joshi D, Prasad S, Saini J, Ingallhalikar M. Role of Arterial Spin Labeling (ASL) Images in Parkinson's Disease (PD): A Systematic Review. *Acad Radiol.* 2023;30(8):1695-708
26. Shih YC, Tseng WI, Montaser-Kouhsari L. Recent advances in using diffusion tensor imaging to study white matter alterations in Parkinson's disease: A mini review. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:1018017
27. Ravanfar P, Loi SM, Syeda WT, Van Rheenen TE, Bush AI, Desmond P, et al. Systematic Review: Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) of Brain Iron Profile in Neurodegenerative Diseases. *Front Neurosci.* 2021;15:618435
28. Mitchell T, Lehericy S, Chiu SY, Strafella AP, Stoessl AJ, Vaillancourt DE. Emerging Neuroimaging Biomarkers Across Disease Stage in Parkinson Disease: A Review. *JAMA Neurol.* 2021;78(10):1262-72
29. Hirata FCC, Sato JR, Vieira G, Lucato LT, Leite CC, Bor-Seng-Shu E, et al. Substantia nigra fractional anisotropy is not a diagnostic biomarker of Parkinson's disease: A diagnostic performance study and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017;27(6):2640-8
30. Filippi M, Balestrino R, Basaia S, Agosta F. Neuroimaging in Glucocerebrosidase-Associated Parkinsonism: A Systematic Review. *Mov Disord.* 2022;37(7):1375-93

2.3 УЗД (сонографія) паренхіми головного мозку

Автори: Uwe Walter, Kai Loewenbrück

Запитання 14: Наскільки ефективна УЗД паренхіми головного мозку в диференціальній діагностиці ХП порівняно з атиповими та вторинними синдромами паркінсонізму?

Передумови

Особливо на ранніх стадіях рухових проявів диференційна діагностика ХП від атипового та вторинного синдрому паркінсонізму не завжди можлива на основі клінічних критеріїв. Тому існує потреба в додаткових методах обстеження для підвищення достовірності діагностики.

Доказова база

Пошук літератури не виявив досліджень з патогістологічним підтвердженням діагнозу, але виявив одне велике поперечне когортне дослідження та один систематичний огляд з мета-аналізом, 9 перехресних досліджень, 2 малих поперечних когортних досліджень і 2 оглядові статті.

Результати

Транскраніальна сонографія (ТКС) паренхіми головного мозку може допомогти в диференціальній діагностиці ХП від атипового та вторинного синдромів паркінсонізму в перші роки захворювання, оскільки показники ТКС вже є специфічними на цій фазі [1]. Це твердження надійності ТКС залежить від кваліфікації лікаря [2], [3], тому ТКС повинен проводитися добре навченим лікарем. Якщо за допомогою ТКС оцінюється лише ехогенність чорної субстанції (SN), ХП (зазвичай гіперехогенний SN (SN+)) можна диференціювати переважно від множинної системної атрофії (МСА, зазвичай ехогенність в нормі SN (SN-)) [4], [5]. Якщо розглядати інші атипові синдроми паркінсонізму (ПНП, КБД), ТКС лише SN є менш значимим, оскільки SN+ часто зустрічається, особливо при КБД [6], [5]. Мета-аналіз 71 дослідження за участю понад 5000 пацієнтів показав лише 75% чутливість і 70% специфічність для SN-ТКС при диференціації ХП від атипових синдромів паркінсонізму [7]. Проте, кілька поперечних і поперечних досліджень показали, що додаткова оцінка ехогенності сочевицеподібного ядра (NL - nucleus lentiformis) і ширини 3-го шлуночка підвищує діагностичну валідність [8], [9], [1], [10], [11], [12], [13] (Таблиця 2). Поєднання гіперехогенної NL (NL+) з принаймні одним із двох інших знахідок (SN- або дилатація 3-го шлуночка >10 мм) найкраще диференціює МСА та ПНП від ХП [9]. Для диференціації ХП від ДТЛ значимим є лише ТКС-SN; додаткова оцінка базальних гангліїв не покращує дискримінацію [14], [12]. Характерною ознакою ДТЛ є білатерально-симетричний SN+ (індекс асиметрії <1,15; визначається шляхом ділення більшого з двосторонньо виміряних значень на менше). Однак специфічність цього показнику для ДТЛ обмежена (Таблиця 2). При судинному паркінсонізмі (СП) зазвичай виявляють нормальну ехогенність SN (SN-) [15], [16], [17]. Обговорювалося, що пацієнти із СП та SN+ можливо мають латентну ХП [16], але це не було систематично досліджено. ТКС не дозволяє повністю диференціювати синдроми паркінсонізму, тому при постановці діагнозу необхідно враховувати клінічний перебіг та інші додаткові діагностичні процедури.

Таблиця 2: Дослідження сонографії паренхіми головного мозку в диференціальній діагностиці ХП від атипового та вторинного синдромів паркінсонізму.

Дослідження	Групи порівняння	Діагностичний золотий стандарт	ТКС-критерій	Чутливість, Специфічність PPV; LR+; LR-	Якість дослідження, коментар
ХП проти атипових синдромів паркінсонізму (МСА, ПНП, КБД)					

Дослідження	Групи порівняння	Діагностичний золотий стандарт	ТКС-критерій	Чутливість, Специфічність PPV; LR+; LR-	Якість дослідження, коментар
[4]	ХП (n=25) проти МСА/ПНП (n=23)	клінічний діагноз встановлений незалежними експертами	SN+ (помірний або виражений, одно- або двосторонній)	96%, 91%, 92%; 11,0; 0,04	низький (невелика кількість пацієнтів, також включає можливу ПНП)
[8]	МСА/ПНП (n=40) проти ХП (n=88)	клінічний діагноз встановлений незалежними експертами	NL+, в поєднанні з SN-	70%, 99%, 97%; 61,6; 0,30	помірний (ретроспективний дизайн, також можливі ПНП або МСА)
[9]	МСА/ПНП (n=40) проти ХП (n=134)	клінічний діагноз встановлений незалежними експертами	SN-	72%, 98%, 91%; 32,4; 0,28	помірний (без подальшого спостереження, також можливі ПНП або МСА)
	МСА/ПНП (n=39) проти ХП (n=125)	так само	NL+, в поєднанні з SN-	59%, 100%, 100%	так само
	МСА/ПНП (n=39) проти ХП (n=125)	так само	NL+ у поєднанні принаймні з одним: SN- або 3V+	82%, 98%, 94%; 51,3; 0,18	так само
[5]	ХП (n=43) проти МСА/ПНП/КБ Д (n=13)	клінічний діагноз через 12 місяців спостереження	SN+ (помірний або виражений, одно- або двосторонній)	91%, 85%, 95%; 5,89; 0,11	Середній (невелика кількість пацієнтів з атипичним ПС)
[1]	ХП (n=353) проти МСА/ПНП (n=147) (зведені дані з 5 досліджень)	клінічний діагноз встановлений незалежними експертами	SN+ (помірний або виражений, одно- або двосторонній)	92%, 80%, 91%; 4,50; 0,10	Помірний (відсутнє або лише коротке спостереження, ступінь засліплення непостійний)
	МСА/ПНП (n=79) проти ХП (n=213) (об'єднані дані 2 досліджень)	так само	NL+, в поєднанні з SN-	65%, 99%, 98%; 137,5; 0,36	так само
[10]	МСА/ПНП/КБ Д (n=17) проти ХП (n=13)	клінічний діагноз через 9 місяців спостереження	NL+	82%, 85%, 87%; 5,35; 0,21	низький, через малу кількість пацієнтів, ступінь засліплення невизначений
[11]	ХП (n=22) проти МСА (n=21)	клінічний діагноз встановлений незалежними експертами	SN+ (помірний або виражений, одно- або двосторонній)	86%, 76%, 79%; 3,63; 0,18	помірний (без подальшого спостереження, ступінь засліплення невизначений)
	ХП (n=22) проти МСА	так само	NL-, комбінований з	68%, 95%, 94%; 14,3;	так само

Дослідження	Групи порівняння	Діагностичний золотий стандарт	ТКС-критерій	Чутливість, Специфічність PPV; LR+; LR-	Якість дослідження, коментар
	(n=21)		SN+ (прозорий, одно- або двосторонній)	0,33	
[7]	ХП (n=4494) проти МСА/ПНП/КБД (n=594) (Мета-аналіз 71 дослідження)	клінічний діагноз встановлений незалежними експертами	SN+	75% (95% КІ: 60–86%), 70% (95% КІ: 55–81%)	високий (систематичний огляд/мета-аналіз)
[12]	МСА/ПНП (n=92) проти ХП (n=121)	Клінічний діагноз через 4 роки спостереження	NL+, у поєднанні з SN- або легким SN+	88%, 97%, 96%; 35,5; 0,12	помірний (немає визначення «легкого» SN+)
[13]	ХП (n=156) проти МСА/ПНП/КБД (n=113)	клінічний діагноз встановлений під час останнього обстеження	NL-, комбінований з SN+ (прозорий, одно- або двосторонній)	75%, 83%, 86%; 4,46; 0,30	помірний (ретроспективний дизайн, немає інформації про тривалість спостереження)
	МСА/ПНП (n=178) проти ХП (n=369) (зведені дані 3 досліджень)	клінічний діагноз встановлений незалежними експертами	NL+, в поєднанні з SN-	52%, 99%, 96%; 48,2; 0,48	помірний (відсутнє або лише коротке спостереження, частково ретроспективний дизайн)
ХП проти деменції з тільцями Леві (ДТЛ)					
[14]	ХП (n=94) проти ДТЛ (n=12)	клінічний діагноз встановлений незалежними експертами	SN- або асиметричний SN+ (співвідношення $\geq 1,15$)	72%, 83%, 97%; 4,34; 0,33	низький (невелика кількість пацієнтів з ДТЛ)
[12]	ХП (n=121) проти ДТЛ (n=20)	Клінічний діагноз встановлений через 4 роки спостереження	SN- або асиметричний SN+	100%, 65%, 94%; 2,86; 0	низький (невелика кількість пацієнтів з ДТЛ, «асиметричний» SN+ не визначений)
ХП проти судинного паркінсонізму (СП)					
[15]	ХП (n=80) проти СП (n=30)	клінічний діагноз встановлений незалежними експертами	SN+	84%, 80%, 92%; 41,9; 0,20	помірний (без подальшого спостереження)
[16]	ХП (n=78) проти СП (n=12)	клінічний діагноз встановлений незалежними експертами	SN+	83%, 92%, 98%; 10,0; 0,18	низький (невелика кількість пацієнтів з СП; засліплення невідоме)

Дослідження	Групи порівняння	Діагностичний золотий стандарт	ТКС-критерій	Чутливість, Специфічність PPV; LR+; LR-	Якість дослідження, коментар
[17]	ХП (n=372) проти СП (n=48) [похідна когорта]	клінічний діагноз встановлений незалежними експертами	SN+	90%, 58%, 94%; 2,15; 0,18	помірний (ретроспективний дизайн)
	ХП (n=68) проти СП (n=15) [когорта перевірки]	клінічний діагноз встановлений незалежними експертами, 12-місячне спостереження	SN+	94%, 67%, 93%; 2,82; 0,09	низький (невелика кількість пацієнтів з СП)

ДІ = довірчий інтервал, LR+ = позитивний коефіцієнт правдоподібності, LR- = негативний коефіцієнт правдоподібності, NL+ = гіперехогенність nucleus lentiformis (одностороння або двостороння), NL- = нормальна ехогенність nucleus lentiformis (двостороння), PPV = позитивна прогностична цінність, SN+ = гіперехогенність substantia nigra (одностороння або двостороння), SN- = нормальна ехогенність чорної субстанції (двостороння).

Обґрунтування рекомендації

Докази ТКС чорної субстанції (SN) для диференціації ХП від атипових синдромів паркінсонізму є найбільшими на сьогоднішній день і були оцінені у високоякісному систематичному огляді з мета-аналізом (75% чутливість, 70% специфічність) [7]. Докази ТКС з комбінованою оцінкою SN, nucleus lentiformis (NL) і частково 3-го шлуночка базуються на одному великому поздовжньому дослідженні, а також на семи поперечних дослідженнях, дослідженнях типу «випадок-контроль» або малих поздовжніх когортних дослідженнях з різною якістю дизайну дослідження, а також на двох оглядах з аналізом об'єднаних даних кількох із цих досліджень. Ситуація з дослідженнями щодо ТКС при ДТЛ та СП обмежена (загалом 5 досліджень із відносно невеликими розмірами вибірки). Поточні рекомендації відповідних професійних товариств (Німецьке товариство ультразвуку в медицині – DEGUM, Німецьке товариство клінічної нейрофізіології та функціональної візуалізації – DGKN) визначають, як набувається статус кваліфікованого екзаменатора з «ТКС при діагностиці хвороби Паркінсона» в концепції навчальної програми DEGUM/DGKN [18].

Рекомендація	Новий статус (2023)
- Транскраніальна сонографія паренхіми головного мозку (ТКС) виконана кваліфікованим експертом та може використовуватись як додатковий метод діагностики при диференціації ХП від атипових та вторинних синдромів паркінсонізму. - ТКС для диференціальної діагностики ХП та атипового синдрому паркінсонізму має включати оцінку чорної субстанції, сочевицеподібного ядра та 3-го шлуночка.	
Сила консенсусу: 97,4%, сильний консенсус	

Запитання 15: Наскільки ефективна сонографія паренхіми головного мозку в диференціальній діагностиці ХП з есенціальним тремором?

Передумови

Диференціація між есенціальним тремором та початковим тремором домінантної ХП не завжди можлива на основі лише клінічного обстеження. Тому існує потреба в додаткових методах діагностики для покращення точності діагнозу.

Доказова база

Пошук літератури не виявив жодних досліджень із патогістологічним підтвердженням діагнозу, але виявив один високоякісний систематичний огляд з мета-аналізом відповідних досліджень, опублікованих на сьогоднішній день лише щодо сонографії паренхіми головного мозку, і три перехресні дослідження із поєднанням сонографії паренхіми головного мозку та дослідження нюху.

Результати

Систематичний огляд із мета-аналізом виявив 18 відповідних досліджень ТКС паренхіми мозку загалом у 1264 пацієнтів із хворобою Паркінсона та у 824 пацієнтів з есенціальним тремором [19]. Мета-аналіз показав 85% чутливість (95% ДІ, 79,4–88,6%) і 84% специфічність (95% ДІ, 78,4–88,2%) ТКС у диференціальній діагностиці ХП від есенціального тремору. Крім того, підгруповий аналіз 3 з 18 досліджень показав, що ТКС має подібну діагностичну чутливість та специфічність до DATScan. ТКС чорної субстанції (SN) є достатньою, оскільки ТКС інших структур головного мозку не дає додаткової переваги в диференціації есенціального тремору [20]. Завдяки поєднанню ТКС і скринінгу на гіпосмію (Sniffin' Sticks) досягається більш висока діагностична специфічність [17], [21], [22] (табл. 3). Є докази того, що пацієнти з есенційним тремтінням та гіперехогенною SN (SN+) мають підвищений ризик розвитку ХП [23]. ТКС SN вимагає добре підготовленого лікаря [2], [3].

Таблиця 3: Дослідження сонографії паренхіми головного мозку в диференціальній діагностиці ХП проти есенціального тремору.

Дослідження	Групи порівняння	Діагностичний золотий стандарт	ТКС-критерій	Чутливість, Специфічність PPV; LR+; LR-	Якість дослідження, коментар
ХП проти есенціального тремору (ЕТ): тільки ТКС					
[19]	ХП (n=1264) проти ЕТ (n=824) (Мета-аналіз 18 досліджень)	клінічний діагноз встановлений незалежними експертами, деякі DATScan	SN+ (принаймні односторонній)	85%, 84%, (86%); 4,11; 0,22	високий (систематичний огляд, велика кількість пацієнтів)
ХП проти есенціального тремору (ЕТ): поєднання ТКС і дослідження нюху					
[17]	ХП (n=372) проти ЕТ (n=20) [похідна когорта]	клінічний діагноз встановлений незалежними експертами	SN+ у поєднанні з гіпосмією (Sniffin' Sticks)	66%, 100%, 100%	помірний (ретроспективний дизайн)
	ХП (n=68) проти ЕТ (n=15) [когорта валідації]	клінічний діагноз встановлений незалежними експертами, 12-місячне спостереження	SN+ у поєднанні з гіпосмією (Sniffin' Sticks)	53%, 87%, 95%; 3,97; 0,54	низький (невелика кількість пацієнтів з ЕТ)
[21]	ХП (n=37) проти ЕТ	клінічний діагноз встановлений	SN+ у поєднанні з	30%, 100%, 100%	середньої тяжкості (відносно

Дослідження	Групи порівняння	Діагностичний золотий стандарт	ТКС-критерій	Чутливість, Специфічність PPV; LR+; LR-	Якість дослідження, коментар
	(n=26)	незалежними експертами	гіпосмією (Sniffin' Sticks)		невелика кількість хворих)
[22]	ХП (n=30) проти ЕТ (n=21)	клінічний діагноз встановлений незалежними експертами	SN+ у поєднанні з гіпосмією (Sniffin' Sticks)	63%, 100%, 100%	низький (невелика кількість пацієнтів з ЕТ; засліплення невідомо)

LR+ = позитивний коефіцієнт правдоподібності, LR- = негативний коефіцієнт правдоподібності, PPV = позитивна прогностична цінність, PSG = полісомнографія, SN+ = гіперехогенність чорної субстанції (одностороння або двостороння).

Обґрунтування рекомендації

Докази ТКС чорної субстанції (SN) для диференціації ХП від есенціального тремору базуються на високоякісному систематичному огляді з мета-аналізом 18 хороших і дуже хороших досліджень. Діагностична цінність ТКС подібна до DATSCAN, з чутливістю 85% і специфічністю 84%. Докази ТКС у поєднанні зі скринінговим тестом на гіпосмію базуються на трьох невеликих перехресних або когортних дослідженнях. Поточні рекомендації відповідних професійних товариств (Німецьке товариство ультразвуку в медицині – DEGUM, Німецьке товариство клінічної нейрофізіології та функціональної візуалізації – DGKN) визначають, як набувається статус кваліфікованого екзаменатора з «ТКС при діагностиці хвороби Паркінсона» в концепції навчальної програми DEGUM/DGKN [18].

Рекомендація	Нове положення (2023)
- ТКС, проведений кваліфікованим експертом, може використовуватись як додатковий метод діагностики при диференціації ХП від есенціального тремору. - ТКС для диференціальної діагностики ХП від есенціального тремору можна поєднувати із скринінговим тестом на гіпосмію для підвищення діагностичної достовірності.	
Сила консенсусу: 97,1%, сильний консенсус	

Запитання 16: Наскільки ефективною є сонографія паренхіми головного мозку в порівнянні з клінічним спостереженням для діагностики ХП в осіб із типовими ранніми симптомами*?

(*моторні ознаки синдрому Паркінсона, гіпосмія, депресія, RBD)

Передумови

Діагностика інциденту ХП може дозволити ранній початок нових методів лікування нейропротекції/нейровідновлення. На сьогоднішній день немає можливості поставити діагноз за допомогою однієї діагностичної процедури. Тому існує потреба в додаткових методах діагностики для підвищення діагностичної достовірності, особливо в осіб з ранніми симптомами.

Доказова база

Пошук літератури не виявив жодних досліджень з патогістологічним підтвердженням діагнозу, але виявив одне поздовжнє дослідження великої німецької когорти осіб з групи ризику та об'єднаного аналізу даних п'яти німецьких поздовжніх досліджень частки великих когорт ризику, а також трьох невеликих поздовжніх обсерваційних досліджень когорт ризику.

Результат

Транскраніальна сонографія паренхіми мозку ТКС показує (залежно від порогового значення) помірну або помітну гіперехогенність чорної субстанції (SN+) у 9–22% (у середньому 13%) серед дорослої популяції здорових осіб і 75–90% (у середньому: 83%) серед пацієнтів із хворобою Паркінсона [24]. ТКС SN вимагає добре підготовленого експерта [2], [3]. У здорових людей старше 50 років SN+ пов'язаний із збільшенням ризику розвитку ХП впродовж 5 років у 20 разів, але позитивне прогностичне значення є низьким і становить приблизно 6% [25]. Поздовжні дослідження в популяціях з епідеміологічно підвищеним ризиком ХП (наявність легких моторних ознак синдрому паркінсонізму, гіпосмія, депресія, RBD) показали частково вищі позитивні прогностичні значення SN+ для розвитку ХП [26], [27], [28], [29] (табл. 4). Комбінований аналіз п'яти німецьких досліджень у когортах ризику свідчить про те, що SN+ слід надавати більшої ваги як маркеру ризику ХП у людей віком до 65 років та жінок [30]. У полісомнографічно підтвердженому RBD були виявлені порівняно високі позитивні прогностичні значення (близько 50%) SN+ для розвитку ХП або деменції з тільцями Леві (ДТЛ) [27], [29]. Прогностичну цінність у когортах високого ризику можна додатково підвищити, якщо ТКС SN поєднувати зі скринінгом на гіпосмію (наприклад, за допомогою нюхальних паличок) [26], [29]. Сьогодні тестування/оцінка цілого ряду маркерів ризику (наприклад, ТКС SN) і продромальних маркерів у комбінації рекомендується для прогнозування ХП у популяціях високого ризику з метою покращення індивідуального прогнозу [31], [32]. Очікується, що в майбутньому більш точне передбачення ризику розвитку ХП стане можливим шляхом додаткового включення лабораторних і генетичних даних [33].

Таблиця 4: Дослідження сонографії паренхіми головного мозку порівняно з клінічним спостереженням для діагностики ХП в осіб із типовими ранніми симптомами

Дослідження	Групи порівняння	Діагностичний золотий стандарт	ТКС-критерій	Чутливість, Специфічність PPV; LR+; LR-	Якість дослідження, коментар
[26]	46 пацієнтів із поточною тяжкою депресією (базовий рівень)	Клінічний діагноз ХП за критеріями MDS при 10-річному спостереженні (n=3)	SN+	100%, 67%, 17%; 3,07; 0	помірний (низька кількість інцидентів ХП)
	так само	так само	SN+ у поєднанні з гіпосмією (нюхальними паличками) та легкою моторикою. Симптоми ХП	100%, 98%, 75%; 46,0; 0	так само
[27]	49 пацієнтів з iRBD (підтверджено полісомнографією)	Клінічний діагноз ХП або ДТЛ за критеріями MDS/критеріями McKeith у 6-річному спостереженні	SN+	44%, 68%, 44%; 1,38; 0,82	помірний (немає точної специфікації використовуваної ультразвукової системи)

Дослідження	Групи порівняння	Діагностичний золотий стандарт	ТКС-критерій	Чутливість, Специфічність PPV; LR+; LR-	Якість дослідження, коментар
		(n=20, з яких 18 з TCS)			
[28]	650 учасників (579 з них із ТКС), з них приблизно 70% (початковий рівень) із гіпосмією та/або іRBD та/або депресією	Клінічна діагностика ХП за критеріями MDS у 6-річному спостереженні (n=10, з яких 9 з TCS)	SN+	78%, 79%, 6%; 3,79; 0,28	високий (проспективне дослідження з відносно великою кількістю випадків)
[30]	2543 учасники (2121 із ТКС), з яких приблизно 50% (базовий рівень) мали легкі моторні симптоми ХП та/або гіпосмію та/або іRBD та/або депресію	Клінічний діагноз ХП або ДТЛ за критеріями MDS/ критеріями McKeith під час 6-річного спостереження (n=34, з них 30 з ТКС)	SN+	70%, 78%, 4%; 3,17; 0,39	високий (комбінований аналіз 5 проспективних подальших досліджень у визначених центрах)
[29]	34 пацієнти з іRBD (підтверджено полісомнографією)	Клінічний діагноз ХП або ДТЛ за критеріями MDS / критеріями McKeith у період спостереження до 11 років (n=13)	SN+	61%, 71%, 57%; 2,15; 0,54	помірний (відносно невелика когорта)
	так само	так само	SN+, поєднана з гіпосмією (OSIT-J)	31%, 100%, 100%	так само

iRBD = ідіопатичний розлад поведінки у фазі швидкого сну, *LR+* = позитивне співвідношення правдоподібності, *LR-* = негативне співвідношення правдоподібності, *MDS* = Міжнародне товариство Паркінсона та рухових розладів, *OSIT-J* = японська версія тесту ідентифікації запаху, *PPV* = позитивне прогностичне значення, *PSG* = полісомнографія, *SN+* = гіперехогенність чорної субстанції (одностороння або двостороння).

Обґрунтування рекомендації

Докази ефективності сонографії паренхіми головного мозку порівняно з клінічним спостереженням для діагностики ХП в осіб із типовими ранніми симптомами ґрунтуються на дослідженні з аналізом об'єднаних даних 5 німецьких досліджень у 3 великих і 2 малих когортах і, поза цим об'єднаним аналізом, ще на 2-х невеликих поздовжніх обсерваційних дослідженнях у когортах високого ризику з приблизно 10-річним періодом спостереження. Поточні рекомендації відповідних професійних товариств (Німецьке товариство ультразвуку в медицині – DEGUM, Німецьке товариство клінічної нейрофізіології та функціональної

візуалізації – DGKN) визначають, як набувається статус кваліфікованого екзаменатора з «ТКС при діагностиці хвороби Паркінсона» в концепції навчальної програми DEGUM/DGKN [18].

Рекомендація	Новий статус (2023)
●Транскраніальна сонографія паренхіми головного мозку (ТКС), проведена кваліфікованим експертом у осіб із типовими ранніми симптомами, може виявити підвищений ризик розвитку ХП, але прогностична цінність лише ТКС обмежена для будь-якої особи. ●В осіб старше 50 років з полісомнографічно підтвердженим ізольованим розладом поведінки у фазі швидкого сну, гіперехогенністю чорної субстанції, виявлена за допомогою ТКС, у поєднанні з підтвердженою гіпосмією слід розглядати як ознаку наявності ХП.	
Сила консенсусу: 97%, сильний консенсус	

Література

1. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol.* 2008;7(11):1044-55
2. Skoloudík D, Fadrná T, Bártová P, Langová K, Ressler P, Zapletalová O, et al. Reproducibility of sonographic measurement of the substantia nigra. *Ultrasound Med Biol.* 2007;33(9):1347-52
3. van de Loo S, Walter U, Behnke S, Hagenah J, Lorenz M, Sitzer M, et al. Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(10):1087-92
4. Walter U, Niehaus L, Probst T, Benecke R, Meyer BU, Dressler D. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology.* 2003;60(1):74-7
5. Gaenslen A, Unmuth B, Godau J, Liepelt I, Di Santo A, Schweitzer KJ, et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol.* 2008;7(5):417-24
6. Walter U, Dressler D, Wolters A, Probst T, Grossmann A, Benecke R. Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2004;63(3):504-9
7. Shafieesabet A, Fereshtehnejad SM, Shafieesabet A, Delbari A, Baradaran HR, Postuma RB, Lökk J. Hyperechogenicity of substantia nigra for differential diagnosis of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;42:1-11
8. Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(3):423-5
9. Walter U, Dressler D, Probst T, Wolters A, Abu-Mugheisib M, Wittstock M, Benecke R. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2007;64(11):1635-40
10. Hellwig S, Reinhard M, Amtage F, Guschlbauer B, Buchert R, Tüscher O, et al. Transcranial sonography and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the differential diagnosis of parkinsonism: a head-to-head comparison. *Eur J Neurol.* 2014;21(6):860-6
11. Li X, Xue S, Jia S, Zhou Z, Qiao Y, Hou C, et al. Transcranial sonography in idiopathic REM sleep behavior disorder and multiple system atrophy. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2017;71(4):238-46

12. Monaco D, Berg D, Thomas A, Di Stefano V, Barbone F, Vitale M, et al. The predictive power of transcranial sonography in movement disorders: a longitudinal cohort study. *Neurol Sci.* 2018;39(11):1887-94
13. Alonso-Canovas A, Tembl Ferrairó JJ, Martínez-Torres I, Lopez-Sendon Moreno JL, Parees-Moreno I, Monreal-Laguillo E, et al. Transcranial sonography in atypical parkinsonism: How reliable is it in real clinical practice? A multicentre comprehensive study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;68:40-5
14. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Greim B, Benecke R. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol.* 2006;253(4):448-54
15. Tsai CF, Wu RM, Huang YW, Chen LL, Yip PK, Jeng JS. Transcranial color-coded sonography helps differentiation between idiopathic Parkinson's disease and vascular parkinsonism. *J Neurol.* 2007;254(4):501-7
16. Venegas-Francke P. Transcranial sonography in the discrimination of Parkinson's disease versus vascular parkinsonism. *Int Rev Neurobiol.* 2010;90:147-56
17. Busse K, Heilmann R, Kleinschmidt S, Abu-Mugheisib M, Höppner J, Wunderlich C, et al. Value of combined midbrain sonography, olfactory and motor function assessment in the differential diagnosis of early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(4):441-7
18. Walter U, Berg D, Behnke S, Schminke U, Ertl M, Witte OW, Krogias C. Positionspapier der DEGUM, Sektion Neurologie, und der DGKN zur Untersucherqualifikation für die transkranielle B-Bild-Sonografie (TCS) des Gehirns in der Diagnostik der Parkinson-Krankheit. *Klin Neurophysiol.* 2023; DOI: 10.1055/a-2150-4468
19. Heim B, Peball M, Hammermeister J, Djamshidian A, Krismer F, Seppi K. Differentiating Parkinson's Disease from Essential Tremor Using Transcranial Sonography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Parkinsons Dis.* 2022;12(4):1115-23
20. Alonso-Cánovas A, López-Sendón JL, Buisán J, deFelipe-Mimbrera A, Guillán M, García-Barragán N, et al. Sonography for diagnosis of Parkinson disease-from theory to practice: a study on 300 participants. *J Ultrasound Med.* 2014;33(12):2069-74
21. Chen W, Tan YY, Hu YY, Zhan WW, Wu L, Lou Y, et al. Combination of olfactory test and substantia nigra transcranial sonography in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a pilot study from China. *Transl Neurodegener.* 2012;1(1):25
22. López Hernández N, García Escrivá A, Shalabi Benavent M. Diagnostic value of combined assessment of olfaction and substantia nigra hyperechogenicity for Parkinson's disease. *Neurologia.* 2015;30(8):496-501
23. Cardaioli G, Ripandelli F, Paolini Paoletti F, Nigro P, Simoni S, Brahimi E, et al. Substantia nigra hyperechogenicity in essential tremor and Parkinson's disease: a longitudinal study. *Eur J Neurol.* 2019;26(11):1370-6
24. Li DH, He YC, Liu J, Chen SD. Diagnostic Accuracy of Transcranial Sonography of the Substantia Nigra in Parkinson's disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:20863
25. Berg D, Behnke S, Seppi K, Godau J, Lerche S, Mahlknecht P, et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28(2):216-9
26. Walter U, Heilmann R, Kaulitz L, Just T, Krause BJ, Benecke R, Höppner J. Prediction of Parkinson's disease subsequent to severe depression: a ten-year follow-up study. *J Neural Transm (Vienna).* 2015;122(6):789-97
27. Iranzo A, Stockner H, Serradell M, Seppi K, Valldeoriola F, Frauscher B, et al. Five-year follow-up of substantia nigra echogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord.* 2014;29(14):1774-80

28. Pilotto A, Heinzel S, Suenkel U, Lerche S, Brockmann K, Roeben B, et al. Application of the movement disorder society prodromal Parkinson's disease research criteria in 2 independent prospective cohorts. *Mov Disord.* 2017;32(7):1025-34
29. Miyamoto M, Miyamoto T. Relationship of substantia nigra hyperechogenicity to risk of Lewy body disease in idiopathic REM sleep behavior disorder patients: a longitudinal study. *Sleep Med.* 2020;68:31-4
30. Heinzel S, Kasten M, Behnke S, Vollstedt EJ, Klein C, Hagenah J, et al. Age- and sex-related heterogeneity in prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;33(6):1025-7
31. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1600-11
32. Heinzel S, Berg D, Gasser T, Chen H, Yao C, Postuma RB. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2019;34(10):1464-70
33. Mahlknecht P, Marini K, Werkmann M, Poewe W, Seppi K. Prodromal Parkinson's disease: hype or hope for disease-modification trials? *Transl Neurodegener.* 2022;11(1):11

2.4 Візуалізація за допомогою радіоактивних речовин

Автори: Thilo van Eimeren, Rüdiger Hilker-Roggendorf, Jan Kassubek, Philipp T. Meyer

Запитання 17: Наскільки ефективно ФДГ-ПЕТ диференціює ХП від інших діагнозів (МСА/ПНП/КБД) порівняно з довгостроковим клінічним спостереженням?

Передумови

Особливо на стадії початкових симптомів диференціація між ХП та іншими нейродегенеративними захворюваннями з синдромом паркінсонізму (особливо МСА, ПНП та КБД) є клінічною проблемою. ФДГ-ПЕТ головного мозку — це встановлена рутинна процедура, за допомогою якої можна реєструвати та використовувати для діагностики вплив захворювання на метаболізм мозку. Примітка: при кортикобазальному синдромі (КБС) КБД присутня не завжди, але ХП майже ніколи не зустрічається. Тому для цілей поточного питання диференціація між КБС та КБД в цьому розділі не проводиться.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови ФДГ-ПЕТ в Україні не проводиться.

Доказова база

Оцінка базувалася на трьох нещодавніх мета-аналізах. Було розглянуто найновішу літературу, яка ще не була включена в мета-аналіз. Одне додаткове дослідження було визнано відповідним для рекомендації, оскільки воно включало патогістологічне підтвердження.

Результати

ФДГ-ПЕТ дозволяє відрізнити ХП від інших діагнозів (МСА/ПНП/CBS) з високою чутливістю та специфічністю порівняно з довгостроковим клінічним спостереженням.

Обґрунтування рекомендації

Нещодавні мета-аналізи постійно демонструють дуже високу чутливість (84-91%) і специфічність (91-96%) диференціації інших діагнозів (МСА/ПНП/CBS) порівняно з ХП [1], [2], [3]. Надзвичайно висока специфічність ФДГ-ПЕТ демонструє особливу цінність методики для підтвердження діагнозу. У дослідженні з посмертною валідацією за допомогою гістопатологічної діагностики ФДГ-ПЕТ демонструє значно кращу точність порівняно з клінічним діагнозом під час візуалізації [4].

Рекомендація	Модифіковане положення (2023)
ФДГ-ПЕТ можна використовувати, якщо є достатні клінічні дані наявності атипового синдрому паркінсонізму та результат має клінічні наслідки (наприклад, щодо діагностики, прогнозу, терапії).	
Сила консенсусу: 84%, консенсус	

Запитання 18: Наскільки ефективна ФДГ-ПЕТ у порівнянні з довгостроковим клінічним спостереженням для прогнозування виникнення деменції при ХП?

Передумови

Деменція виникає у понад 80% випадків впродовж усієї хвороби Паркінсона. Однак початок і динаміка розвитку деменції значно відрізняються від пацієнта до пацієнта. Точна оцінка прогнозу раннього початку деменції може мати значні медичні та соціальні переваги. Індивідуальне значення прогнозу може сильно відрізнятись.

Доказова база

Оцінка базувалася на п'яти поздовжніх дослідженнях.

Результати

Задній кортикальний гіпометаболізм при ФДГ-ПЕТ має високу прогностичну цінність порівняно з клінічним спостереженням щодо виникнення деменції при ХП.

Обґрунтування рекомендації

Кілька поздовжніх досліджень показують, що модель заднього кортикального гіпометаболізму (як правило, скронево-тім'яної, можливо, потиличної) корелює з когнітивним зниженням і передусь розвитку деменції на кілька років [5], [6], [7], [8], [9]. Для цього прогностичного значення не обов'язково має бути наявні легкі когнітивні порушення. У проспективному дослідженні 54 пацієнтів із ХП без деменції чутливість становила 85%, а специфічність – 88% щодо виникнення деменції впродовж 4 років [8].

Рекомендація	Нове положення (2023)
ФДГ-ПЕТ можна використовувати для оцінки ризику деменції при ХП, якщо результат має клінічні наслідки (наприклад, щодо діагнозу, прогнозу, терапії).	
Сила консенсусу: 97%, сильний консенсус	

Запитання 19: Наскільки ефективна пресинаптична однофотонна емісійна комп'ютерна томографія смугастого тіла (DAT-ОФЕКТ) порівняно з довгостроковим клінічним спостереженням для діагностики нейродегенеративного синдрому Паркінсона?

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови DAT-ОФЕКТ для діагностики синдрому паркінсонізму в Україні не виконується.

Передумови

Точність клінічного діагнозу нейродегенеративного синдрому Паркінсона не є оптимальною. Неодноразово було доведено, що навіть фахівці можуть поставити неправильний діагноз приблизно в 20% випадків. Тому об'єктивний біомаркер для діагностики нейродегенеративного синдрому Паркінсона є дуже корисним.

Доказова база

Оцінка базується на 3 мета-аналізах. Було розглянуто найновішу літературу, яка ще не була включена в мета-аналіз. Два поздовжні дослідження вважалися відповідними для рекомендації, оскільки вони стосувалися так званої SWEDD (суб'єкти без ознак дофамінергічного дефіциту).

Результати

DAT-ОФЕКТ має дуже високу чутливість і специфічність порівняно з довгостроковим клінічним спостереженням для діагностики нейродегенеративного синдрому Паркінсона.

Обґрунтування рекомендації

Докази ефективності та точності DAT-ОФЕКТ знову зросли порівняно з попередніми рекомендаціями щодо ХП. Процедура вказана в рекомендаціях DGN (керівництво S1) ОФЕКТ-дослідження з 123I-міченим лігандом транспортера дофаміну FP-CIT (DaTSCAN™).

станом на травень 2017 року – реєстраційний номер AWMF: 031-037. Існує кілька нових мета-аналізів, які демонструють чутливість та специфічність від високої до дуже високої [10], [11], [12]. Імовірно, чутливість була недооцінена більшістю включених досліджень, оскільки вони, швидше за все, включали так звані SWEDD (суб'єкти без доказів дофамінергічного дефіциту), тобто пацієнтів, у яких був клінічно діагностований ХП, але які не показали жодного дефіциту в DAT-ОФЕКТ. Довгострокове клінічне спостереження цих пацієнтів у кількох дослідженнях показало, що в переважній більшості цих випадків не спостерігалось проявів і розвитку нейродегенеративної ХП [13], [14]. Це сприяло тому, що нормальний результат DAT-SPECT можна вважати критерієм виключення для діагностики ХП [15].

Рекомендація	Модифіковане положення (2023)
ОФЕКТ транспортера дофаміну (DAT-ОФЕКТ) слід проводити на ранніх стадіях захворювання, щоб виявити його дефіцит в чорній субстанції та смугастому тілі при клінічно неясному синдромі паркінсонізму або треморі, якщо результати мають клінічне значення (наприклад, щодо діагностики, прогнозу, терапії).	
Сила консенсусу: 82,2%, консенсус	

Запитання 20: Наскільки ефективно постсинаптична однофотонна емісійна комп'ютерна томографія смугастого тіла (IBZM-ОФЕКТ) диференціює ХП від інших діагнозів (МСА/ПНП/КБД) порівняно з довгостроковим клінічним спостереженням?

Передумови

Особливо на етапі початкових симптомів, диференціація між ХП та іншими нейродегенеративними захворюваннями з синдромами паркінсонізму (зокрема, МСА, ПНП та КБД) є клінічною проблемою. IBZM-ОФЕКТ дозволяє візуалізувати постсинаптичні дофамінові рецептори, які не повинні знижуватися при хворобі Паркінсона. Попередня настанова призвела до негативної оцінки («не слід») щодо вищезазначеного питання.

Доказова база

З моменту видання останньої рекомендації не було знайдено нових даних, які б показали будь-яку цінність цього питання. Нове порівняльне дослідження було визнано відповідним для рекомендації.

Результати

IBZM-ОФЕКТ недостатньо диференціює ХП від інших діагнозів (МСА/ПНП/КБД).

Обґрунтування рекомендації

Немає нових доказів порівняно зі попередніми рекомендаціями, які показали б будь-яку цінність у цьому питанні. Згідно з проспективним порівняльним дослідженням, ФДГ-ПЕТ значно ефективніша IBZM-ОФЕКТ для диференціальної діагностики ХП від інших діагнозів (МСА/ПНП/КБД) [16].

Рекомендація	Перевірене положення (2023)
IBZM-ОФЕКТ не слід використовувати для диференціальної діагностики синдромів паркінсонізму.	
Сила консенсусу: 96,9%, сильний консенсус	

Запитання 21: Наскільки ефективно сцинтиграфія серця MIBG або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія диференціюють ХП від множинної системної атрофії (МСА) порівняно з довгостроковим клінічним спостереженням?

***Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної настанови сцинтиграфія MIBG та ОФЕКТ серця для діагностики синдромів паркінсонізму в Україні не проводиться.*

Передумови

Особливо на початку захворювання, диференціація між ХП та іншими нейродегенеративними захворюваннями з синдромом паркінсонізму (особливо МСА, ПНП та КБД) є клінічною проблемою. Сцинтиграфія серця MIBG або ОФЕКТ може виявити норадренергічну денервацію, що проявляється у більшості пацієнтів із хворобою Паркінсона. У пацієнтів із МСА зазвичай цього не спостерігається.

Доказова база

У рекомендації було враховано три мета-аналізи. Крім того, ретроспективне порівняльне дослідження ФДГ-ПЕТ було визнано доречним для рекомендації.

Результати

Сцинтиграфія серця MIBG або ОФЕКТ у порівнянні з тривалим клінічним спостереженням дозволяє диференціювати ХП від МСА з хорошою чутливістю та специфічністю.

Обґрунтування рекомендації

Різні мета-аналізи показують, що серцева сцинтиграфія MIBG або ОФЕКТ порівняно з тривалим клінічним спостереженням дозволяє диференціювати ХП від МСА з хорошою чутливістю та специфічністю [17], [18], [19]. Точність на такому ж або трохи нижчому рівні, ніж у ФДГ-ПЕТ (див. запитання 17).

Проспективні порівняльні дослідження ФДГ-ПЕТ відсутні. Ретроспективне порівняльне дослідження прийшло до висновку, що ФДГ-ПЕТ має вищу, хоча статистично незначущу, дискримінаційну здатність (площа під кривою ROC: 82% проти 69%) порівняно зі сцинтиграфією MIBG [20].

Окрім порівняння діагностичної цінності, необхідно враховувати клінічні практичні міркування. При сцинтиграфії MIBG або ОФЕКТ відносно висока чутливість до хибнопозитивних (рідше хибнонегативних) результатів через медикаментозний вплив (наприклад, симпатоміметики, антагоністи кальцію, трициклічні антидепресанти, опіюїди, нейролептики тощо) і супутні захворювання, що виникають у літньому віці (наприклад, ішемічна хвороба серця, діабет, полінейропатія, кардіоміопатії, серцева недостатність), тому необхідно враховувати це при визначенні показання та виконанні процедури [21]. Крім того, ФДГ-ПЕТ, але не MIBG-сцинтиграфія чи ОФЕКТ, у багатьох випадках дозволяє провести подальшу диференціацію між атиповими синдромами Паркінсона. Важливими факторами, що слід враховувати, є захворювання серця, полінейропатії та численні ліки, які можуть впливати на зв'язування MIBG [22].

Рекомендація	Модифіковане положення (2023)
Сцинтиграфія MIBG серця або ОФЕКТ можна використовувати для диференціації ХП від МСА, якщо ФДГ-ПЕТ недоступний.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 22: Наскільки ефективно серцева скінтиграфія MIBG або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія диференціюють ХП від 4R-тауопатії (ПНП і КБД) порівняно з довгостроковим клінічним спостереженням?

Передумови

Особливо на початку захворювання, диференціація між ХП та іншими нейродегенеративними захворюваннями з синдромом паркінсонізму (зокрема МСА, ПНП та КБД) є клінічною проблемою. Сцинтиграфія серця MIBG або ОФЕКТ може виявити норадренергічну денервацію, що проявляється у більшості пацієнтів із хворобою Паркінсона. Пацієнти з ПНП і КБД зазвичай цього не виявляють.

Доказова база

У рекомендації було розглянуто два метааналізи.

Результати

Сцинтиграфія MIBG серця або ОФЕКТ у порівнянні з довгостроковим клінічним спостереженням диференціює ХП від ПНП з хорошою чутливістю та специфічністю. Дані про КБД занадто обмежені, щоб підтвердити рекомендацію.

Обґрунтування рекомендації

Мета-аналізи передбачає співставну величину (порівняно з МСА) щодо диференціації ХП від ПНП [18], [19].

Немає достатніх даних щодо КБД або кортикобазального синдрому.

Практичні обмеження скінтиграфії MIBG або ОФЕКТ і переваги FDG-PET вже обговорювалися в питаннях 17 і 21. Важливими факторами, що слід враховувати, є захворювання серця, поліневропатії та численні ліки, які можуть впливати на зв'язування MIBG [22].

Рекомендація	Нове положення (2023)
● Сцинтиграфія серця MIBG або ОФЕКТ можна використовувати для диференціації ХП від ПНП, якщо ФДГ-ПЕТ є недоступною. ● Сцинтиграфія серця MIBG або ОФЕКТ наразі не можуть бути рекомендовані для диференціації ХП від КБД.	
Сила консенсусу: 96,6%, сильний консенсус	

Література

1. Meyer PT, Frings L, Rücker G, Hellwig S. (18)F-FDG PET in Parkinsonism: Differential Diagnosis and Evaluation of Cognitive Impairment. J Nucl Med. 2017;58(12):1888-98
2. Gu SC, Ye Q, Yuan CX. Metabolic pattern analysis of (18)F-FDG PET as a marker for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Rev Neurosci. 2019;30(7):743-56
3. Papathoma PE, Markaki I, Tang C, Lilja Lindström M, Savitcheva I, Eidelberg D, Svenningsson P. A replication study, systematic review and meta-analysis of automated image-based diagnosis in parkinsonism. Sci Rep. 2022;12(1):2763
4. Schindlbeck KA, Gupta DK, Tang CC, O'Shea SA, Poston KL, Choi YY, et al. Neuropathological correlation supports automated image-based differential diagnosis in parkinsonism. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021;48(11):3522-9
5. Bohnen NI, Koeppe RA, Minoshima S, Giordani B, Albin RL, Frey KA, Kuhl DE. Cerebral glucose metabolic features of Parkinson disease and incident dementia: longitudinal study. J Nucl Med. 2011;52(6):848-55

6. Firbank MJ, Yarnall AJ, Lawson RA, Duncan GW, Khoo TK, Petrides GS, et al. Cerebral glucose metabolism and cognition in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(4):310-6
7. Baba T, Hosokai Y, Nishio Y, Kikuchi A, Hirayama K, Suzuki K, et al. Longitudinal study of cognitive and cerebral metabolic changes in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2017;372:288-93
8. Pilotto A, Premi E, Paola Caminiti S, Presotto L, Turrone R, Alberici A, et al. Single-subject SPM FDG-PET patterns predict risk of dementia progression in Parkinson disease. *Neurology*. 2018;90(12):e1029-e37
9. Booth S, Park KW, Lee CS, Ko JH. Predicting cognitive decline in Parkinson's disease using FDG-PET-based supervised learning. *J Clin Invest*. 2022;132(20)
10. Brigo F, Martinella A, Erro R, Tinazzi M. [¹²³I]FP-CIT SPECT (DaTSCAN) may be a useful tool to differentiate between Parkinson's disease and vascular or drug-induced parkinsonisms: a meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2014;21(11):1369-e90
11. Buchert R, Buhmann C, Apostolova I, Meyer PT, Gallinat J. Nuclear Imaging in the Diagnosis of Clinically Uncertain Parkinsonian Syndromes. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(44):747-54
12. Bega D, Kuo PH, Chalkidou A, Grzeda MT, Macmillan T, Brand C, et al. Clinical utility of DaTscan in patients with suspected Parkinsonian syndrome: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Parkinsons Dis*. 2021;7(1):43
13. Batla A, Erro R, Stamelou M, Schneider SA, Schwingenschuh P, Ganos C, Bhatia KP. Patients with scans without evidence of dopaminergic deficit: a long-term follow-up study. *Mov Disord*. 2014;29(14):1820-5
14. Marek K, Seibyl J, Eberly S, Oakes D, Shoulson I, Lang AE, et al. Longitudinal follow-up of SWEDD subjects in the PRECEPT Study. *Neurology*. 2014;82(20):1791-7
15. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591-601
16. Hellwig S, Amtage F, Kreft A, Buchert R, Winz OH, Vach W, et al. [¹⁸F]FDG-PET is superior to [¹²³I]IBZM-SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism. *Neurology*. 2012;79(13):1314-22
17. Treglia G, Stefanelli A, Cason E, Cocciolillo F, Di Giuda D, Giordano A. Diagnostic performance of iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in differential diagnosis between Parkinson's disease and multiple-system atrophy: a systematic review and a meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113(10):823-9
18. Treglia G, Cason E, Stefanelli A, Cocciolillo F, Di Giuda D, Fagioli G, Giordano A. MIBG scintigraphy in differential diagnosis of Parkinsonism: a meta-analysis. *Clin Auton Res*. 2012;22(1):43-55
19. Orimo S, Suzuki M, Inaba A, Mizusawa H. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(5):494-500
20. Brumberg J, Schröter N, Blazhenets G, Frings L, Volkmann J, Lapa C, et al. Differential diagnosis of parkinsonism: a head-to-head comparison of FDG PET and MIBG scintigraphy. *NPJ Parkinsons Dis*. 2020;6(1):39
21. Skowronek C, Zange L, Lipp A. Cardiac 123I-MIBG Scintigraphy in Neurodegenerative Parkinson Syndromes: Performance and Pitfalls in Clinical Practice. *Front Neurol*. 2019;10:152
22. Paolillo S, Rengo G, Pagano G, Pellegrino T, Savarese G, Femminella GD, et al. Impact of diabetes on cardiac sympathetic innervation in patients with heart failure: a 123I meta-iodobenzylguanidine (123I MIBG) scintigraphic study. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2395-401

2.5 Молекулярні біомаркери

Автори: Brit Mollenhauer, Kathrin Brockmann, Anja Schneider

Запитання 23: Наскільки ефективним є дослідження молекулярних біомаркерів (у спинномозковій рідині, крові, шкірі, калі) порівняно з довгостроковим клінічним спостереженням для діагностики ХП?

Передумови

Лише кілька біомаркерів у біологічних рідинах на сьогоднішній день регулярно використовуються при діагностиці хвороби Паркінсона.

Результати

Опис змісту дослідження, що стосується досліджуваного питання.

Маркер руйнування аксонів - нейрофіламенти легких ланцюгів (NfL) не є специфічним для захворювання та виявляється у підвищених рівнях у спинномозковій рідині та крові при різних неврологічних захворюваннях [1]. Ці результати можна спостерігати в різних когортах пацієнтів [2]. В когорті пацієнтів із ХП середні значення лише трохи вищі, ніж у здорових осіб контролю, але дослідження, що вивчало три проспективні незалежні когорти пацієнтів, виявило значно вищі значення при атипичних синдромах паркінсонізму, особливо при ПНП та МСА [3]. Кількісне визначення NfL можна проводити як у крові, так і в спинномозковій рідині, і також пропонується деякими лабораторіями для клінічної рутини.

У проспективному дослідженні біомаркери хвороби Альцгеймера β -амілоїд 1-42 і загальний білок в спинномозковій рідині пацієнтів з ХП були знижені або нормальні [4]. Низький рівень β -амілоїду 1-42 (низьке співвідношення β -амілоїду 1-42/1-40) у спинномозковій рідині може вказувати на ризик розвитку когнітивного дефіциту при хворобі Паркінсона, що було показано в поздовжньому когортному дослідженні [5].

В останні роки також були створені методи, які з високою чутливістю виявляють патологічно неправильно згорнутий α -синуклеїн (aSyn) у спинномозковій рідині. Ці аналізи посівної ампліфікації (SAA) працюють аналогічно аналізу на пріони. Додаючи протеїновий мономер до зразка пацієнта, що містить неправильно згорнутий білок (aSyn), запускається каскад, у якому патологічний білок у зразку ампліфікується. Результат великого мета-аналізу в різних лабораторіях показав, що вимірний напівкількісно за допомогою флуоресценції цей показник для спинномозкової рідини має чутливість та специфічність понад 90% [6]. Зокрема, ці високі показники чутливості та специфічності були відтворені у дуже великій міжнародній багатоцентровій когорті з понад 1000 пацієнтів [7]. Як широко відомо, сигнал є позитивним за 10 років до ХП, і тому також може бути придатним як ранній маркер, що підтверджує дані для ХП та ДТЛ у проспективній когорті пацієнтів з розладами REM-сну [8]. Деякі дослідження демонструють різні сигнали для ХП та МСА, і багато дослідницьких груп зараз працюють над встановленням процедури діагностики в периферичних рідинах або тканинах (таких як слина, біопсія шкіри, нюховий епітелій або кров) [9]. Аналізи посівної ампліфікації демонструють великий потенціал для майбутнього використання як діагностичних так і специфічних біомаркерів для виявлення чіткої патології α -синуклеїну в контексті ХП. Однак у Німеччині ця процедура ще не є стандартною.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови аналіз посівної ампліфікації для діагностики патології α -синуклеїну в Україні не проводиться.

Рекомендація	Нове положення (2023)
NfL (із спинномозкової рідини або сироватки) не підходить як діагностичний біомаркер ХП через його недостатню специфічність, але може бути корисним для диференціації ХП від	

атипових синдромів паркінсонізму.

Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус

Література

1. Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, Di Filippo M, Parnetti L, Zetterberg H. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(8):870-81
2. Mollenhauer B, Dakna M, Kruse N, Galasko D, Foroud T, Zetterberg H, et al. Validation of Serum Neurofilament Light Chain as a Biomarker of Parkinson's Disease Progression. *Mov Disord*. 2020;35(11):1999-2008
3. Hansson O, Janelidze S, Hall S, Magdalino N, Lees AJ, Andreasson U, et al. Blood-based NfL: A biomarker for differential diagnosis of parkinsonian disorder. *Neurology*. 2017;88(10):930-7
4. Irwin DJ, Fedler J, Coffey CS, Caspell-Garcia C, Kang JH, Simuni T, et al. Evolution of Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Early Parkinson's Disease. *Ann Neurol*. 2020;88(3):574-87
5. Siderowf A, Xie SX, Hurtig H, Weintraub D, Duda J, Chen-Plotkin A, et al. CSF amyloid {beta} 1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology*. 2010;75(12):1055-61
6. Yoo D, Bang JI, Ahn C, Nyaga VN, Kim YE, Kang MJ, Ahn TB. Diagnostic value of α -synuclein seeding amplification assays in α -synucleinopathies: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2022;104:99-109
7. Siderowf A, Concha-Marambio L, Lafontant DE, Farris CM, Ma Y, Urenia PA, et al. Assessment of heterogeneity among participants in the Parkinson's Progression Markers Initiative cohort using α -synuclein seed amplification: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2023;22(5):407-17
8. Iranzo A, Fairfoul G, Ayudhaya ACN, Serradell M, Gelpi E, Vilaseca I, et al. Detection of α -synuclein in CSF by RT-QuIC in patients with isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a longitudinal observational study. *Lancet Neurol*. 2021;20(3):203-12
9. Bellomo G, De Luca CMG, Paoletti FP, Gaetani L, Moda F, Parnetti L. α -Synuclein Seed Amplification Assays for Diagnosing Synucleinopathies: The Way Forward. *Neurology*. 2022;99(5):195-205

2.6 Цифрові біомаркери

Цифрові біомаркери для діагностики, оцінки прогресування та терапії при ХП

Автори: Walter Maetzler, Carsten Eggers

Основні аспекти

Термін «цифровий біомаркер» тут визначається як характеристика або набір характеристик, що реєструються засобами цифрових медичних технологій та слугують індикаторами нормальних біологічних процесів, патологічних процесів або реакцій на вплив чи втручання, включаючи терапевтичні втручання [1]. Автори зосереджуються на портативних цифрових медичних технологіях та великих ($N > 200$) поздовжніх дослідженнях і дослідженнях типу «випадок-контроль», які проводяться вдома або в умовах, схожих на домашні. В останні роки та місяці ряд портативних цифрових систем були умовно рекомендовані регуляторними органами (EMA, FDA) як варіанти для оцінки ХП. Ці рекомендації базуються на розумінні того, що пристрої безпечні у використанні та мають прийнятну кореляцію з клінічними вимірюваннями [2]. Однак, пристрої все ще повинні продемонструвати, яким чином їхні сигнали та дані корелюють з клінічно значущими результатами для пацієнта («дані, що стосуються повсякденного життя»), чи можна підтвердити ці дані незалежними дослідженнями та випробуваннями, і як ці заміри можна перевести в клінічно значущі дані (включаючи діагностику, спостереження за перебігом, оцінку терапії та прогнозування) при ХП. Тому Національний інститут охорони здоров'я та досконалості медичного обслуговування (NICE) у заяві від січня 2023 року (www.nice.org.uk/guidance/dg51) рекомендує використовувати портативні цифрові системи при хворобі Паркінсона лише для підтримки ведення, якщо в ході використання останніх буде отримана додаткова інформація. Ці дані включають, наприклад, скільки ресурсів потрібно для використання пристроїв та чи є вимірювання економічно ефективними; як часто та впродовж якого часу потрібно проводити вимірювання для отримання відповідних даних лікування; та як використання пристроїв впливає на користувачів, їхнє оточення та їхню хворобу (www.nice.org.uk/guidance/dg51). NICE також заявляє, що наразі немає надійних доказів того, якою мірою використання портативних цифрових систем впливає на якість життя пацієнтів із ХП та осіб, які за ними доглядають; яким чином дані пристроїв можуть допомогти у збереженні ресурсів системи охорони здоров'я або які ресурси слід економити. Автори цієї глави погоджуються з такою оцінкою.

Запитання 24: Наскільки ефективним є дослідження цифрових біомаркерів порівняно з довготривалим клінічним спостереженням для діагностики ХП?

Передумови

Клінічна діагностика ХП в даний час базується на клінічному дослідженні моторних і немоторних симптомів. Додаткових методів діагностики з використанням цифрових технологій (поки що) не існує. У зв'язку з динамічним розвитком медичних цифрових технологій можна також очікувати зростання прогресу в діагностичному секторі.

Доказова база

У результаті пошуку літератури в Pubmed за ключовими словами «хвороба Паркінсона ТА діагноз ТА цифровий біомаркер» було виявлено два мета-аналізи, три великі когортні дослідження та одне дослідження «випадок-контроль».

Результати

У мета-аналізі [3] дані про швидкість натискання клавіш на клавіатурі були використані для дослідження рухових порушень, включаючи ХП. Загалом до аналізу було включено 41 дослідження, з яких 25 були дослідженнями ХП. Було показано, що сукупна чутливість та

специфічність діагностики ХП на основі натискань клавіш на клавіатурі становили 86% та 83% відповідно.

В іншому мета-аналізі та систематичному огляді досліджувалося, як за допомогою цифрових даних на основі моделей машинного навчання можна досягнути діагностичної точності, зокрема на етапі встановлення діагнозу. [4]. В огляд було включено 49 різних досліджень. Найчастіше використовувались датчики, які кріпилися до тіла пацієнта (акселерометри, гіроскопи, магнітометри та інші датчики швидкості для реєстрації кінематичних параметрів), потім йшли смартфони або окремостоячі відеокамери. Діагностична точність у класифікаційному аналізі в цілому сягнула середнього показника 87%, причому найвища точність була для показників, отриманих від сигналів натиску (97%), за якими слідували записи голосу.

У дослідженні DREAM (Parkinson's Disease Digital Biomarker Challenge for digital diagnosis of PD study [5]) завдання із звичайної ходи було проаналізовано за допомогою даних, отриманих з акселерометра смартфонів 2804 учасників (656 пацієнтів з ХП (власна оцінка) і 2148 здорових осіб контрольної групи). Діагностична точність для розрізнення двох груп становила 0,87 (площа під кривою (Area under the receiver-operating characteristic curve (AUC ROC)).

У дослідженні типу «випадок-контроль» за участю приблизно 700 пацієнтів із ХП та 7000 осіб контрольної групи було розроблено та застосовано алгоритм на основі штучного інтелекту для оцінки дихання під час сну [6]. Модель штучного інтелекту змогла розрізнити пацієнтів із ХП від осіб контрольної групи з точністю (площа під кривою, AUC) від 0,85 до 0,90.

Використання мовних даних було досліджено у великому когортному дослідженні, що включало 1078 пацієнтів із хворобою Паркінсона та 5453 осіб контрольної групи [7]. За допомогою аналізу дисфонії було використано та досліджено 11 942 тривалих звуконаслідувань голосної «а». Було встановлено, що з чутливістю 67,43% та специфічністю 67,25% можна розрізнити пацієнтів та осіб контрольної групи.

Використовуючи автоматизовані дані 6614 учасників дослідження зі смартфонами (iPhone), дослідження m-Power досліджувало надійність запису даних про голос, рівновагу, ходу та постукування пальцями [8]. В аналіз були включені дані 807–1674 здорових учасників контрольної групи (залежно від завдання) та 610–970 пацієнтів з ХП. Для ходи, рівноваги та голосу розміри ефекту були від малого до середнього, а для постукування – від середнього до великого, що дозволяє диференціювати контрольну групу та пацієнтів з ХП. Для більшості показників завдань на ходу та рівновагу, надійність повторного тестування була від низької до хорошої, а для показників голосу та характеристик постукування – від хорошої до відмінної.

Обґрунтування рекомендації

Наявні на даний момент докази базуються на двох мета-аналізах і кількох великих поздовжніх обсерваційних дослідженнях або дослідженнях типу «випадок-контроль». Дослідження є досить різноманітними з точки зору досліджуваних когорт і використовуваних медичних цифрових технологій, алгоритмів і підходів до аналізу. Досі немає наукової ясності щодо інструментів, що слід використовувати. Хоча потенціал цифрових біомаркерів для діагностики ХП було широко досліджено з використанням різних технологій, результати дуже різноманітні. Хороші результати щодо діагностичної точності виявлені перш за все для кінематичних датчиків руху (особливо для датчиків тиску), хоча не можна дати чітких рекомендацій щодо розміщення чи типу зібраних даних.

Робоча група рекомендує використовувати медичні цифрові технології для допомоги в діагностиці ХП. Однак їх використання не може замінити клінічну діагностику захворювання за сучасного рівня технологій.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Цифрові біомаркери наразі не слід використовувати регулярно для діагностики ХП у клінічній рутині.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 25: Наскільки ефективним є вивчення цифрових біомаркерів порівняно з довгостроковим клінічним спостереженням для моніторингу прогресування ХП?

Передумови

Додаткові методи діагностики при ХП використовуються для оцінки тяжкості захворювання та розподілу симптомів з плином часу. Вони забезпечують важливу основу для фундаментального розуміння прогресування захворювання та для розробки параметрів оцінки лікування. Цифрові біомаркери можуть забезпечити додаткові дані для оцінки стану пацієнтів (наприклад, анкети, щоденники) та клінічної оцінки (наприклад, клінічне неврологічне обстеження, MDS-UPDRS), надаючи об'єктивні та релевантні параметри, зібрані протягом тривалих періодів у домашніх умовах.

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed із використанням термінів «хвороба Паркінсона ТА прогресування захворювання ТА цифровий біомаркер» виявив одне велике поздовжнє когортне дослідження та одне більше дослідження типу «випадок-контроль», а також одне велике та кілька менших досліджень типу «випадок-контроль».

Результати

У поздовжньому дослідженні 388 пацієнтів на ранніх стадіях ХП, які носили смарт-годинник у середньому 390 днів і проводили щоденні неконтрольовані оцінки [9], була показана помірна або сильна кореляція з MDS-UPDRS частиною III щодо тремору в спокої ($\rho=0,70$), брадикінезії ($\rho=-0,62$) і ходи ($\rho=-0,46$). У дослідженні типу «випадок-контроль» за участю приблизно 700 пацієнтів із ХП та 7000 пацієнтів із контрольної групи [6] було розроблено та застосовано алгоритм на основі III для оцінки дихання під час сну. Модель III показала кореляцію $R=0,94$ із загальним балом MDS-UPDRS. Невеликі тематичні дослідження вказують на те, що цифровий аналіз неконтрольованої ходи вдома можливий і достовірний, і його можна використовувати для оцінки прогресування (наприклад, [10]).

Обґрунтування рекомендації

Наявні на даний момент докази базуються на кількох великих поздовжніх обсерваційних дослідженнях або дослідженнях типу «випадок-контроль» і невеликих дослідженнях типу «випадок-контроль». Дослідження надзвичайно різноманітні з точки зору досліджуваних когорт і використовуваних цифрових технологій охорони здоров'я, алгоритмів і підходів до аналізу. Таким чином, настанова не може адекватно оцінити потенціал цифрових біомаркерів для оцінки прогресування ХП, тому рекомендації не надаються. Група, що створювала настанову рекомендує використання цифрових технологій охорони здоров'я в рутинній клінічній практиці і клінічних випробуваннях для допомоги в розробці цифрових біомаркерів, забезпечуючи належний розгляд усіх клінічних груп у межах ХП (включаючи пацієнтів з когнітивними порушеннями, руховими порушеннями, не пов'язаними з ХП, та тяжкими порушеннями, пов'язаними з ХП).

Рекомендація	Нове положення (2023)
Цифрові біомаркери наразі не слід використовувати регулярно для моніторингу прогресування ХП у клінічній рутині.	
Сила консенсусу: 96,7%, сильний консенсус	

Запитання 26: Наскільки ефективним є дослідження цифрових біомаркерів порівняно з тривалим клінічним спостереженням для моніторингу терапії ХП?

Передумови

Цифрові біомаркери можуть надавати додаткові дані щодо широко використовуваних наразі інструментів оцінки, таких як оцінка стану пацієнтів (анкети, щоденники) та клінічна оцінка (клінічне неврологічне обстеження, MDS-UPDRS), шляхом надання об'єктивних та релевантних параметрів, зібраних протягом тривалих періодів у домашніх умовах.

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed із використанням термінів «хвороба Паркінсона ТА відповідь на лікування ТА цифровий біомаркер» виявив одне велике поздовжнє когортне дослідження та кілька невеликих досліджень типу «випадок-контроль».

Результат

У подовжньому дослідженні N=388 пацієнтів на ранніх стадіях ХП, які носили розумний годинник в середньому протягом 390 днів і проводили щоденні неконтрольовані оцінки [9], було виявлено незначний або помірний зв'язок між оцінкою тремору, брадикінезії та ходи на основі розумного годинника та дофамінергічною оцінкою пацієнтів (On проти Off Cohen's $d=0,19-0,54$). Хода за умов наявності стану «включення» та «виключення» та станів без визначення була досліджена в невеликих об'єктивних дослідженнях, причому диференціація була хорошою або дуже хорошою [11], [10], а варіабельність ходи та параметри ходи під час повороту виявилися особливо значущими [12].

Обґрунтування рекомендації

Наявні на даний момент докази базуються на кількох великих подовжніх обсерваційних дослідженнях або дослідженнях типу «випадок-контроль» і невеликих дослідженнях типу «випадок-контроль». Дослідження надзвичайно різноманітні з точки зору досліджуваних когорт і використовуваних медичних цифрових технологій, алгоритмів і підходів до аналізу. Тому настанова не в змозі адекватно оцінити потенціал цифрових біомаркерів для терапевтичного моніторингу ХП, тому жодних рекомендацій не надано. Група з розробки рекомендацій рекомендує дослідницьке використання цифрових медичних технологій у клінічній рутині та клінічних випробуваннях для підтримки розробки цифрових біомаркерів, забезпечуючи належний розгляд усіх груп у рамках ХП (включаючи пацієнтів з когнітивними порушеннями, руховими порушеннями, не пов'язаними з ХП, та тяжкими порушеннями, пов'язаними з ХП).

Рекомендація	Нове положення (2023)
Цифрові біомаркери наразі не слід регулярно використовувати для моніторингу терапії ХП в клінічній рутині.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Література

1. Vasudevan S, Saha A, Tarver ME, Patel B. Digital biomarkers: Convergence of digital health technologies and biomarkers. *NPJ Digit Med*. 2022;5(1):36
2. Bloem BR, Post E, Hall DA. An Apple a Day to Keep the Parkinson's Disease Doctor Away? *Ann Neurol*. 2023;93(4):681-5
3. Alfalahi H, Khandoker AH, Chowdhury N, Iakovakis D, Dias SB, Chaudhuri KR, Hadjileontiadis LJ. Diagnostic accuracy of keystroke dynamics as digital biomarkers for fine motor decline in neuropsychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022;12(1):7690
4. Giannakopoulou KM, Roussaki I, Demestichas K. Internet of Things Technologies and Machine Learning Methods for Parkinson's Disease Diagnosis, Monitoring and Management: A Systematic Review. *Sensors (Basel)*. 2022;22(5)
5. Zhang H, Deng K, Li H, Albin RL, Guan Y. Deep Learning Identifies Digital Biomarkers for Self-Reported Parkinson's Disease. *Patterns (N Y)*. 2020;1(3)
6. Yang Y, Yuan Y, Zhang G, Wang H, Chen YC, Liu Y, et al. Artificial intelligence-enabled detection and assessment of Parkinson's disease using nocturnal breathing signals. *Nat Med*. 2022;28(10):2207-15
7. Arora S, Tsanas A. Assessing Parkinson's Disease at Scale Using Telephone-Recorded Speech: Insights from the Parkinson's Voice Initiative. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(10)
8. Sahandi Far M, Eickhoff SB, Goni M, Dukart J. Exploring Test-Retest Reliability and Longitudinal Stability of Digital Biomarkers for Parkinson Disease in the m-Power Data Set: Cohort Study. *J Med Internet Res*. 2021;23(9):e26608
9. Burq M, Rainaldi E, Ho KC, Chen C, Bloem BR, Evers LJW, et al. Virtual exam for Parkinson's disease enables frequent and reliable remote measurements of motor function. *NPJ Digit Med*. 2022;5(1):65
10. Liu Y, Zhang G, Tarolli CG, Hristov R, Jensen-Roberts S, Waddell EM, et al. Monitoring gait at home with radio waves in Parkinson's disease: A marker of severity, progression, and medication response. *Sci Transl Med*. 2022;14(663):eadc9669
11. Evers LJ, Raykov YP, Krijthe JH, Silva de Lima AL, Badawy R, Claes K, et al. Real-Life Gait Performance as a Digital Biomarker for Motor Fluctuations: The Parkinson@Home Validation Study. *J Med Internet Res*. 2020;22(10):e19068
12. Shah VV, McNames J, Mancini M, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, El-Gohary M, et al. Digital Biomarkers of Mobility in Parkinson's Disease During Daily Living. *J Parkinsons Dis*. 2020;10(3):1099-111

2.7 Генетична діагностика

Автори: Franziska Hopfner, Stephan Klebe, Christine Klein, Olaf Rieß, Gregor Kuhlenbäumer

Запитання 27а: У яких пацієнтів із ХП має бути обґрунтована підозра на моногенну причину?

Запитання 27б: Яким пацієнтам із ХП слід запропонувати генетичне консультування та генетичне тестування?

Передумови

Спадкові синдроми паркінсонізму, тобто синдроми, спричинені патогенними варіантами в одному гені, зустрічаються рідко. Діагноз спадкового синдрому паркінсонізму можна підтвердити за допомогою генетичної діагностики. Достовірний діагноз важливий для того, щоб зробити обґрунтоване прогнозування, вибрати найкращу терапію та визначити ризик захворювання для членів родини. Обґрунтована підозра на моногенну причину залежить насамперед від віку початку захворювання та сімейного анамнезу. Номенклатура спадкових синдромів Паркінсона складається з терміна «PARK», за яким слідує аббревіатура гена, який несе патогенний варіант. Наприклад, спадкова хвороба Паркінсона, викликана патогенним варіантом гена LRRK2, називається PARK-LRRK2.

Доказова база

Загальна картина моногенних захворювань складається з багатьох досліджень із невеликими вибірками сімей та окремих випадків. Оскільки ці дослідження мають різний фокус, вони дуже неоднорідні, що призводить до великих коливань в оцінках частоти виникнення симптомів, перебігу захворювання та інших параметрів. Крім того, з часом виникає упередженість публікацій до специфічних та екстремальних фенотипів. Вже відомі фенотипи більше не можуть бути опубліковані для патогенних варіантів (у відомих генах, пов'язаних із захворюваннями), які давно доведено спричиняють захворювання, через відсутність їхньої новизни. Стандартизована класифікація досліджень за трьома класами доказів, яка є основою більшості розділів цієї настанови, тому не може бути осмислено застосована. База даних MDSGene (станом на 1 травня 2023 р., <https://www.mdsgene.org/>, [1]) спрямована на збір і статистичну оцінку всіх публікацій про моногенні форми рухових розладів. Таким чином, ключові цифри щодо віку початку та початкових симптомів були отримані з бази даних MDSGene. Слід зазначити наступні обмеження бази даних MDSGene: загальна кількість випадків патологічних генів невелика. Особливо це стосується DJ1, VPS35, SNCA і PINK1, меншою мірою – LRRK2 і PRKN, що може призвести до відносно великих коливань в інших даних (Таблиця 5). Що стосується початкових симптомів, слід зазначити, що інформація в публікаціях є неоднорідною, і тому інформація про окремі симптоми відсутня у 60% усіх пацієнтів, про які йдеться. Однак щодо віку початку захворювання бракує лише невеликої частини даних (<10% для кожного гена, крім DJ1 (19%)), тому ці цифри є відносно надійними. Загалом, патогенні генетичні варіанти в 7 генах вважаються доведеною причиною спадкового синдрому паркінсонізму, з яких дані доступні в MDSGene для 6. Наступні номери публікацій зберігаються в MDSGene для окремих генів, які обговорюються нижче:

Ген	Публікацій
Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2)	130
Synuclein alpha (SNCA)	51
VPS35 retromer complex component (VPS35)	9
Parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase (PRKN)	174

PTEN induced kinase 1 (PINK1)	52
Parkinsonism-associated deglycase (PARK7 також відомий як DJ1)	18

Патогенні генетичні варіанти в coiled-coil-helix-coiled-coil-helix домен, що містить 2 гени (CHCHD2) нещодавно були класифіковані Робочою групою з номенклатури та класифікації генетичних захворювань MDS як ще одна певна причина спадкового синдрому паркінсонізму (www.movementdisorders.org). Загалом було оцінено 24 публікації щодо CHCHD2, у тому числі 2 дослідження з великими сім'ями, 1 звіт про один випадок і 21 дослідження, в яких серія пацієнтів із хворобою Паркінсона, деякі з позитивним сімейним анамнезом, досліджувалися на наявність варіантів CHCHD2. Крім того, для визначення правової бази було використано Закон про генетичну діагностику (www.gesetze-im-internet.de/gendg/index.html).

Результати

Патогенні генетичні варіанти в 7 генах є визначеними причинами спадкового синдрому паркінсонізму. Таблиця 5 показує медіану, 90-й перцентиль, віковий діапазон початку та відсоток початкових симптомів для шести добре встановлених генів. Ми представили нещодавно доданий ген CHCHD2 в окремому параграфі. Віковий розподіл та розподіл початкових симптомів розраховували за допомогою бази даних MDSGene [1]. Нещодавне всесвітнє комплексне опитування загалом 3888 пацієнтів із патогенними генетичними варіантами шести згаданих вище генів привело до результатів, дуже схожих на MDSGene [2]. Патогенні генетичні варіанти в чотирьох причинних генах викликають аутосомно-домінантний спадковий синдром паркінсонізму (LRRK2, SNCA, VPS35, CHCHD2), три інші форми спадкового синдрому паркінсонізму викликані двоалельними патогенними генетичними варіантами в генах PRKN, PINK1 і DJ1. Біалельний означає, що обидві копії гена повинні нести патогенний генетичний варіант, щоб викликати захворювання. Гени, які викликають атиповий, часто ювенільний спадковий паркінсонізм, наприклад ATP13A2 (синдром Куфора-Ракеба), DNAJC6, FBXO7, SLC6A3 або SYNJ1, не підпадають під дію цієї настанови. Атипові спадкові синдроми паркінсонізму зустрічаються дуже рідко.

Аутосомно-домінантні успадковані форми

Аутосомно-домінантні захворювання, як правило, мають такі характеристики: у послідовних поколіннях є кілька осіб з патологією. Через знижену пенетрантність, покоління можуть бути «пропущені» клінічно. З таблиці 5 видно, що вік виникнення аутосомно-домінантного спадкового синдрому паркінсонізму вищий, ніж аутосомно-рецесивних форм. У випадку PARK-LRRK2 і PARK-VPS35 він майже ідентичний середньому віку початку спорадичної ХП, який становить приблизно 60 років [3], [4], [2]. Оскільки ці пацієнти страждають на захворювання, що клінічно не відрізняється від спорадичної ХП, не мають репродуктивних порушень, і за статистичними даними 50% усіх дітей одного з хворих батьків є носіями патогенного генетичного варіанту, позитивний сімейний анамнез є найважливішим показником аутосомно-домінантного спадкового синдрому паркінсонізму. Ряд патогенних генетичних варіантів у LRRK2, SNCA та VPS35 демонструють знижену пенетрантність, тобто не всі носії патогенних генетичних варіантів мають захворювання [5], [6], [7], [8]. Найяскравішим прикладом є, безумовно, найпоширеніший варіант LRRK2 (Gly2019Ser або G2019S), який у деяких дослідженнях досягає лише приблизно 40–50% пенетрантності навіть у віці 80 років [5], [6]. Через невеликий розмір сім'ї, знижену вікову пенетрантність та появу нових («de novo») патогенних генетичних варіантів, у пацієнтів позитивний сімейний анамнез є ненадійним показником і веде до діагностики не всіх пацієнтів із аутосомно-домінантним спадковим синдромом паркінсонізму. Однак, кращого критерію, такого як певна клінічна характеристика або біомаркер, наразі немає.

Ген CHCHD2 нещодавно був доданий Товариством рухових розладів (MDS) до списку генів, у яких патогенні генетичні варіанти викликають аутосомно-домінантний спадковий

паркінсонізм. Це в основному базується на японському дослідженні, в якому косегрегація раніше неописаного варіанту гена SNCHD2 («Thr61Ple») з ХП була виявлена у великій родині [9]. У трьох інших невеликих родинах відомі дуже рідкісні варіанти гена SNCHD2, косегреговані із захворюванням [9], а в незалежній публікації, косегрегація вищезгаданого варіанту «Thr61Ple» з ХП була виявлена в родині середнього розміру [10]. Дослідження у великих родинах є дуже надійним способом виявлення патогенних генетичних варіантів у нових генах, що викликають захворювання. У 22 додаткових дослідженнях було обстежено серію окремих пацієнтів. Хоча варіант «Thr61Ple» можна класифікувати як безсумнівно патогенний, це ще не було остаточно з'ясовано для багатьох варіантів, знайдених у серії випадків.

Аутосомно-рецесивні форми

Найважливішим показником аутосомно-рецесивного (=двоалельного) спадкового синдрому паркінсонізму є молодий вік початку (табл. 5), який для всіх трьох генів становить близько 30 років як медіана. До 50 років хворіють понад 90% усіх пацієнтів. При аутосомно-рецесивному успадкуванні обоє батьків є носіями патогенного генетичного варіанту, але клінічно не хворіють. Рідко один або навіть обидва батьки можуть бути носіями нових патогенних генетичних варіантів. За статистикою, лише кожна четверта дитина гетерозиготних батьків буде двоалельним носієм патогенних генетичних варіантів і, отже, матиме високу ймовірність розвитку захворювання. У переважно невеликих європейських сім'ях мало ймовірно, що в одному поколінні буде кілька хворих, тобто сімейний анамнез буде позитивним. Зважаючи на спадковість, хворих осіб не слід очікувати через кілька поколінь. Всі діти хворих є гетерозиготними носіями патогенного генетичного варіанту. Таким чином, може бути підвищений ризик рецидиву, особливо в шлюбі з родичами. Проте, проводячи аналіз генеалогічного дерева, слід також враховувати, що через частоту ХП (так званою «спорадичною» ХП) у загальній популяції кілька хворих осіб можуть виникати в одному або різних поколіннях сім'ї, тобто пацієнти зі спадковою ХП та пацієнти зі спорадичною ХП (так звані фенкопії). Тому рекомендується, якщо можливо, провести генетичне тестування пацієнта з найранішим віком початку захворювання як індексного пацієнта в сім'ї.

Відповідність Закону про генетичну діагностику:

Відповідно до розділу 10 Закону про генетичну діагностику (GenDG), лікар може замовити діагностичне генетичне обстеження дорослих пацієнтів, здатних дати згоду, після надання інформації та згоди відповідно до GenDG у межах його/її сфери компетенції. У разі захворювання, яке піддається лікуванню, наприклад спадкової ХП, відповідно до розділу 10, абзац 1 GenDG, генетичне консультування також має запропонувати лікар, який відповідає вимогам розділу 7, параграфи 1 і 3 GenDG. Відповідно до GenDG, генетичне консультування може надавати або фахівець з генетики людини, або невролог, кваліфікований для надання спеціалізованого генетичного консультування людині (GenDG §7 параграф 1). Хоча це безпосередньо не охоплюється цими рекомендаціями, важливо зазначити, що предиктивне генетичне тестування, тобто генетичне тестування потенційних носіїв патогенних генетичних варіантів, які не є хворими, може проводитися лише лікарями, що спеціалізуються на генетиці людини, або лікарями, кваліфікованими для надання спеціалізованого генетичного консультування, і що генетичне консультування є обов'язковим до тестування та після отримання результатів тестування (GenDG, Розділ 7, Абзац 1).

Коментар робочої групи: Проведена за останнє десятиріччя реорганізація медико-генетичної служби в Україні сприяла поліпшенню допомоги хворим зі спадковою патологією. Розробка молекулярно-діагностичних технологій підвищила можливість ранньої, доклінічної діагностики спадкової патології, а також хвороб зі спадковою схильністю та здійснюється відповідно до Наказу МОЗ України від 31 грудня 2003 року № 641/84 «Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні».

Таблиця 5: Інформація про спадкові синдроми паркінсонізму

Форма	PARK-LRRK2	PARK-SNCA	PARK-VPS35	PARK-DJ1	PARK-PRKN	PARK-PINK1
Ген	LRRK2	SNCA	VPS35	DJ1 (PARK7)	PRKN	PINK1
Режим успадкування	аутосомно-домінантний зі зниженою пенетрантністю*			аутосомно-рецесивний з високою пенетрантністю		
Вік початку медіана; 25-й/75-й процентиль (діапазон)	57; 47/65 (24 – 91) років	46; 36/54 (19 – 77) років	52; 45/61 (26 – 75) років	27; 22/34 (14 – 40) років	31; 23/38 (3 – 81) років	32; 25/40 (9 – 67) років
Кількість пацієнтів у MDSGene (www.mdsgene.org)	723	146	68	35	1487	180

*за винятком триплікації SNCA та патогенних одонуклеотидних варіантів у SNCA, які є повністю пенетрантними

Обґрунтування рекомендації

Для шести генів, наведених у Таблиці 5, є достатньо доказів причинно-наслідкового зв'язку та інтерпретованості варіантів, щоб виправдати проведення діагностичного генетичного тестування, тобто тестування осіб, які вже хворіють на хворобу Паркінсона. Це ще не стосується SNCA, оскільки багато потенційно патогенних генетичних варіантів цього гена ще не є достатньо інтерпретованими.

Рекомендація	Модифіковане положення (2023)
- Генетичне тестування слід запропонувати на прохання пацієнта, якщо: - два родичі першого ступеня споріднення або один родич першого ступеня споріднення та один родич другого ступеня споріднення мають ХП, або - якщо захворювання проявляється до 50 років. - Положення Закону про генетичну діагностику (GenDG) повинні суворо дотримуватися. Для генетичного тестування він включає, зокрема, вимогу надання інформованої згоди відповідно до GenDG. Слід рекомендувати генетичне консультування після отримання результатів. - Аналіз SNCA слід проводити в спеціалізованих неврологічних або генетичних центрах людини, поки не будуть доступні більші набори даних від різних етнічних груп для інтерпретації знайдених варіантів.	
Сила консенсусу: 96,4%, сильний консенсус	

Запитання 28: Які фенотипічні та інші характеристики у групах пацієнтів, визначених у вищезазначених питаннях, призводять до рекомендації якого тесту?

Запитання 29: Який тест має найвищу ймовірність успіху та найнижчу частку хибнонегативних/хибнопозитивних результатів? Який тест є економічно ефективним?

Доказова база

Доказова база ідентична питанням PICO 26 і 27.

Результати

Групи пацієнтів і вимоги відповідно до Закону про генетичну діагностику, які мають право на генетичне дослідження потенційно спадкового синдрому паркінсонізму, вже визначені в рекомендаціях 1 і 2 попередніх питань 27a і 27b.

Група 1: двоє родичів першого ступеня або один родич першого ступеня та один родич другого ступеня мають ХП, і вік початку хвороби старше 50 років. Можлива аутосомно-домінантна спадкова ХП; принаймні гени LRRK2, SNCA і VPS35 повинні бути досліджені.

Група 2: Хворі на ХП із проявами хвороби до 50 років. Можлива аутосомно-рецесивна або аутосомно-домінантна спадкова ХП. Тому необхідно перевірити принаймні гени PRKN, PINK1, DJ1, LRRK2, SNCA і VPS35.

Оскільки варіації кількості копій є поширеними при PRKN та SNCA, необхідний цілеспрямований аналіз. Комплексні генетичні дослідження, тобто секвенування екзомів, в яких реєструється приблизно 99% кодуючих областей (майже всі гени), проводяться протягом кількох років. Секвенування геному також дозволяє виявляти рідкісні генетичні варіанти в звичайних послідовностях, приховані мутації сайтів сплайсингу в інтронічних областях або спеціальні структурні варіанти, такі як інверсії. Тому виникає питання, чи слід використовувати один із цих методів для генетичної діагностики синдрому паркінсонізму. Це рішення може бути прийняте лише індивідуально за участю пацієнта. Основна перевага діагностики на основі екзома/генома полягає в тому, що виявляються також гени, про які не подумав лікар, який ініціював обстеження. Це особливо важливо, коли пацієнт не страждає на чисту хворобу Паркінсона, але має інші симптоми та ознаки, що вказують на атипичний синдром паркінсонізму або інше захворювання, пов'язане з синдромом паркінсонізму. Рекомендації з цього приводу виходять за межі цієї настанови. При виборі типу аналізу пацієнт повинен бути проінформований про те, що майже в кожному генетичному дослідженні, особливо в комплексній діагностиці на основі екзома/генома, причинні варіанти можуть бути знайдені в генах, для яких немає (поки що) достатніх доказів, щоб зробити чітке твердження про причинний зв'язок, або які мають значення для розвитку інших захворювань. Ці знахідки можуть викликати занепокоєння у пацієнтів і потребують особливо якісної інформації та подальшого спостереження, оскільки докази цих знахідок можуть змінюватися з часом.

Обґрунтування рекомендації

Обґрунтування рекомендації можна знайти безпосередньо в розділі «Результати».

Рекомендація	Нове положення (2023)
1. Для пацієнтів з хворобою Паркінсона, у яких початок захворювання спостерігається після 50 років, які бажають пройти генетичне тестування та мають двох родичів першого ступеня споріднення або одного родича першого ступеня споріднення та одного родича другого ступеня споріднення із синдромом паркінсонізму, слід протестувати щонайменше на LRRK2, SNCA та VPS35. Окрім визначення порядку послідовності, використані методи також повинні забезпечувати можливість виявлення делецій/дуплікацій. 2. Для пацієнтів з хворобою Паркінсона, у яких захворювання почалося до 50 років і які	

бажають пройти генетичне тестування, слід дослідити гени PRKN, PINK1, DJ1, LRRK2, SNCA та VPS35. Якщо хворобу мають кілька членів сім'ї, тест бажано проводити спочатку у пацієнта з наймолодшим віком початку захворювання. Окрім визначення послідовності, використовувані методи також повинні виявляти делеції/дуплікації генів.

3. Якщо підозра на генетичну причину ХП зберігається, незважаючи на негативний результат обстежень, згаданих у рекомендаціях 1 і 2, слід проконсультуватися з неврологом або генетиком людини, який спеціалізується на нейрогенетиці, якщо пацієнт того бажає, щоб спланувати подальші клінічні діагностичні процедури.

Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус

Запитання 30: Наскільки ефективним є генетичне тестування в групах, визначених у пункті 1, для встановлення правильного діагнозу?

Передумови

На відміну від більшості спорадичної (генетично комплексної) ХП, у випадку відомих спадкових синдромів паркінсонізму зазвичай можна зробити чітке етіологічне визначення. Сучасні рекомендації Американського коледжу медичної генетики та геноміки (ACMG) [11], [12] також використовуються в Німеччині як основа для надійного визначеного або ймовірно визначеного патогенних генетичних варіантів. Ймовірно визначені патогенні генетичні варіанти визначаються як «змінна, що дуже ймовірно спричинить захворювання через свої властивості», а надійно визначені патогенні генетичні варіанти — як «змінна, що раніше була описана як клінічно значуща з достатніми доказами».

Доказова база

Поділ на класи доказів застосовний лише в обмеженій мірі для цього питання PICO. Зокрема, рандомізовані дослідження не корисні або неможливі для більшості питань. Пошук літератури виявив:

N=0 рандомізованих контрольованих досліджень

N=5 поздовжніх великих когортних досліджень

N=10 звітів про випадки та оглядових статей

Результати

Значна мінливість даних щодо частоти спадкових синдромів паркінсонізму зумовлена дизайном досліджень, у яких іноді розглядалися дуже гетерогенні групи пацієнтів та контрольної групи. Наразі встановлені сім моногенних причин спадкового синдрому паркінсонізму (аутосомно-домінантні: LRRK2, SNCA, VPS35, CHCHD2; двоалельні/аутосомно-рецесивні: PRKN, PINK1, DJ1) рідко зустрічаються в невідібраних групах пацієнтів із ХП (див. таблицю 5). Однак, у добре стратифікованих групах пацієнтів із раннім початком захворювання (зазвичай <50 років) та/або позитивним сімейним анамнезом вони зустрічаються набагато частіше, залежно від етнічного походження. Це особливо вірно для аутосомно-домінантних патогенних генетичних варіантів у LRRK2, а також для двоалельних (аутосомно-рецесивних) патогенних генетичних варіантів у PRKN (<https://www.mdsgene.org/>, [13], [14]). Однак середній вік початку захворювання у пацієнтів із PARK-LRRK2 становить 57 років, а 90-й перцентиль — 72 роки, тому не може служити критерієм відмінності від спорадичного ХП [3], [4]. Однак у генетичних дослідженнях із залученням великих груп пацієнтів із ХП зазвичай спостерігається упередженість, оскільки центри, які беруть участь, зазвичай особливо цікавляться спадковими синдромами паркінсонізму та часто включають пацієнтів, у яких підозрюється моногенна причина. Природно, тут не проводяться рандомізовані дослідження («зміщення відбору»). Для LRRK2 дослідження за участю пацієнтів північноафриканського походження та позитивного

сімейного анамнезу показали частоту 41% патогенних варіантів LRRK2 [13]. Було підтверджено засновницький ефект найпоширенішого патогенного варіанту LRRK2 (Gly2019Ser або G2019S). Існує градієнт північ-південь цього патогенного варіанту LRRK2 із частотою <5% у країнах Європи (<https://www.mdsgene.org/>, [15]). Пацієнти з позитивним сімейним анамнезом ХП мають вищу частоту патогенних генетичних варіантів LRRK2. У Федеративній Республіці Німеччина, залежно від дослідження, патогенні генетичні варіанти LRRK2 можна знайти у 1,3% пацієнтів із позитивним сімейним анамнезом і 0,8% у спорадичних пацієнтів [16], [17], [18], [19]. Глобальна частота PARK-LRRK2 становить 1% синдромів паркінсонізму та 4% пацієнтів із позитивним сімейним анамнезом [20]. Порівняно з LRRK2, два інші аутосомно-домінантні спадкові синдроми паркінсонізму (PARK-SNCA, PARK-VPS35) зустрічаються рідко (див. таблицю 5). Для PARK-SNCA є лише звіти про окремі випадки або описи великих сімей із 1 до максимум 12 пацієнтів або для PARK-VPS35 із 2–17 пацієнтами (<https://www.mdsgene.org/>). Пацієнти PARK-PRKN представляють найбільшу групу двоалельних успадкованих аутосомно-рецесивних спадкових синдромів паркінсонізму (<https://www.mdsgene.org/>). Однак, здається, також існують етнічні та/або регіональні відмінності в аутосомно-рецесивних формах. У великому дослідженні з 1587 пацієнтами (497 пацієнтів з аутосомно-рецесивним успадкуванням згідно з аналізом родоходу; 1090 пацієнтів без позитивного сімейного анамнезу) двоалельні патогенні генетичні варіанти були виявлені у 12,5% у PRKN, 1,9% у PINK1 та 0,16% у DJ1 [14]. Пацієнти північноафриканського походження, зокрема, були позитивними щодо патогенних генетичних варіантів PINK1. Однак загалом, на цих частотах також слід очікувати упередженість відбору. Частота пацієнтів з позитивним результатом тесту буде вищою, якщо обстежувати пацієнтів з раннім початком захворювання [21], [22].

Обґрунтування рекомендації

Ефективність генетичної діагностики спадкових синдромів паркінсонізму (PARK-LRRK2, PARK-SNCA, PARK-VPS35, PARK-CHCHD2, PARK-PRKN, PARK-PINK1, PARK-DJ1) не може бути точно визначена через поточну ситуацію в дослідженнях. Це багато в чому залежить від групи обстежених пацієнтів. Вік початку захворювання, сімейний анамнез, кровна спорідненість батьків і походження або етнічне походження відіграють важливу роль. Основою для оцінки патогенності генетичних варіантів є класифікація Американського коледжу медичної генетики та геноміки (ACMG). Доброякісні, ймовірно патогенні та патогенні генетичні варіанти поділяються на 5 класів [11], [12]. Доброякісні варіанти без клінічної значущості класифікуються як клас 1, ймовірно доброякісні варіанти як клас 2, варіанти невизначеної значущості як клас 3, ймовірно патогенні генетичні варіанти як клас 4 і патогенні генетичні варіанти як клас 5. Зокрема, варіанти з неясним значенням (клас 3) слід перевіряти через регулярні проміжки часу на можливі зміни в класифікації.

Рекомендація	Нове положення (2023)
1. Щоб досягти високого рівня істинно позитивного результату на спадкові синдроми паркінсонізму, генетична діагностика повинна попередньо відбирати пацієнтів для обстеження на основі критеріїв, описаних у питаннях PICO 27a та 27b. Зрозуміло, що це дає змогу пропустити спадкові синдроми паркінсонізму з невстановленим рівнем захворюваності. Це особливо стосується аутосомно-домінантних форм з пізнім початком (PARK-LRRK2, PARK-VPS35), які фенотипічно не відрізняються від спорадичної хвороби Паркінсона. 2. Для оцінки патогенності генетичних варіантів слід використовувати класифікацію Американського коледжу медичної генетики та геноміки (ACMG). Патогенні генетичні варіанти класу 4 або класу 5, ймовірно, вважаються причиною захворювання. В оцінку слід враховувати передачу (аутосомно-домінантну проти біалельної). Варіанти невизначеної	

значущості (клас 3) наразі слід переглянути для переоцінки їх класу відповідно до ACMG приблизно через 4 роки після виявлення.

Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус

Запитання 31: Наскільки ефективним є генетично підтверджений діагноз спадкової хвороби Паркінсона для оцінки прогнозу хвороби щодо виживання, якості життя та когнітивних порушень?

Передумова

ХП і тяжкість її моторних і немоторних симптомів впливають на різні сфери повсякденного життя. Існує кілька досліджень, які досліджують пацієнтів зі спадковими синдромами паркінсонізму щодо параметрів виживаності, якості життя та когнітивних порушень та/або порівнюють їх із контрольними групами зі спорадичною ХП. Це піднімає питання про те, чи можливе достовірне твердження щодо параметрів, згаданих у питанні 31, для спадкових синдромів паркінсонізму.

Доказова база

Пошук літератури виявив:

N=0 рандомізованих контрольованих досліджень

N=3 поздовжніх великих когортних досліджень

N= 5 випадків та оглядових статей

Результат

Проспективне ізраїльське дослідження продемонструвало триваліший рівень виживання у пацієнтів з патологічним варіантом G2019S гена LRRK2 [23]. Пацієнти з триплікацією гена SNCA продемонстрували на 8 років коротший час виживання від початку моторних симптомів до смерті порівняно з пацієнтами з дуплікацією [24]. Немає достовірних даних про різну тривалість життя пацієнтів із PARK-PRKN, PARK-PINK1, PARK-DJ1, PARK-CHCHD2 або PARK-VPS35 порівняно зі спорадичною ХП. Що стосується якості життя пацієнтів зі спадковою ХП, ситуація з дослідженням дуже слабка. Тому про якість життя не можна робити жодного обґрунтованого твердження. У проспективному 7-річному дослідженні за участю 144 пацієнтів з PARK-LRRK2 прогресування захворювання було значно повільнішим у пацієнтів з PARK-LRRK2, ніж у пацієнтів без патогенного варіанту LRRK2, що вимірювалося за Уніфікованою шкалою оцінки хвороби Паркінсона [25]. Навпаки, у пацієнтів із PARK-SNCA спостерігається швидше прогресування, але це також залежить від конкретного патогенного генетичного варіанту. Пацієнти з триплікаціями SNCA та трьома з чотирьох відомих патологічних варіантів (A53T, H50Q, A30P), ймовірно, демонструють швидше прогресування, ніж пацієнти з дуплікаціями [24]. Немає достатніх даних про прогресування захворювання в PARK-VPS35, PARK-CHCHD2, PARK-PRKN, PARK-PINK1 і PARK-DJ1. У великому мета-аналізі оцінювали когнітивні та нейропсихіатричні симптоми у пацієнтів зі спадковою ХП [26]. Цікаво, що пацієнти з PARK-PINK1 показали найбільші когнітивні порушення, за ними йдуть пацієнти з PARK-DJ1 і PARK-SNCA. У цьому мета-аналізі принаймні один психіатричний діагноз можна поставити у 55% пацієнтів з PARK-PRKN за допомогою валідованих шкал. Депресія була діагностована у 23,5%, розлад контролю імпульсів — у 22,1%, тривожний розлад — у 18% і психоз — у 7% пацієнтів. В одному дослідженні порівнювали 21 пацієнта з PARK-PRKN з 23 пацієнтами зі спорадичною ХП. Відмінностей у частоті депресії виявлено не було [26]. База даних «MDSGene» змогла виявити когнітивні порушення у 45% пацієнтів з PARK-SNCA. Тип генетичних змін при SCNA (триплікація в порівнянні з дуплікацією в порівнянні з точковою мутацією) не відігравала жодної ролі (когнітивні порушення у 7 із 8 випадків із триплікацією, 27 із 39 випадків із подвоєнням; 16 із

24 випадків з точковими мутаціями) [27]. Однак інші дослідження припускають вищий рівень когнітивних порушень у пацієнтів із триплікацією SNCA порівняно з дуплікацією SNCA [28]. Пацієнти з PARK-VPS35 і PARK-LRRK2 продемонстрували найнижчий рівень когнітивних порушень. Для пацієнтів із PARK-LRRK2 невеликі дослідження не показали певного впливу на когнітивні чи нейропсихіатричні симптоми [26], [29], [30]. Стосовно мета-аналізу слід підкреслити, що методи нейропсихологічного обстеження та час обстеження значно відрізняються в різних дослідженнях. Інші немоторні симптоми, описані для спадкових синдромів паркінсонізму, включають депресію, галюцинації, порушення сну та вегетативні симптоми. Ймовірно, вони найчастіше зустрічаються у пацієнтів із PARK-SNCA і рідше — при інших спадкових синдромах паркінсонізму [28].

Обґрунтування рекомендації

Перебіг спадкових синдромів паркінсонізму (PARK-LRRK2, PARK-SNCA, PARK-VPS35, PARK-CHCHD2, PARK-PRKN, PARK-PINK1, PARK-DJ1) у багатьох випадках подібний до перебігу спорадичної ХП. Однак проспективних лонгітюдних порівняльних досліджень для всіх форм бракує. Виняток становлять пацієнти з триплікаціями та трьома з чотирьох патологічних варіантів (A53T, H50Q, A30P) у гені SNCA, які мають більш швидке прогресування та, ймовірно, більшу частку когнітивного дефіциту, хоча тут також немає проспективних досліджень. Тому у випадку спадкової ХП неможливо зробити надійний прогноз щодо перебігу або очікуваної тривалості життя на рівні окремого випадку.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Діагноз спадкового ХП не дозволяє зробити надійний прогноз для окремого пацієнта щодо тривалості виживання, якості життя та когнітивних втрат.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 32: Наскільки генетично підтверджений діагноз спадкового синдрому паркінсонізму впливає на прийняття рішення щодо лікування?

Передумови

Генетичні тести можуть допомогти діагностувати захворювання та підтвердити діагнози. Деякі моногенні захворювання (наприклад, рак молочної залози) можна лікувати на ранній стадії, ефективно та індивідуально за допомогою генетичного тестування людини. Наразі не існує специфічної терапії спорадичної ХП і спадкових синдромів паркінсонізму.

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed дав 144 дослідження за термінами «Хвороба Паркінсона ТА генетична ТА рішення про лікування або рішення про терапію ТА лікування генетичної хвороби Паркінсона». Після перегляду тез було відібрано документи, які містили відповідну інформацію щодо питання PICO 32. Усі документи були серією випадків та/або оглядовими статтями.

Результати

Аналітичні методи, що швидко розвиваються, пропонують все більш надійні та економічно ефективні підходи до діагностики спадкових синдромів паркінсонізму [31]. У багатьох випадках комплексне генетичне обстеження з оцінкою патогенності виявлених генетичних варіантів дає відповідь на питання про наявність спадкової ХП (див. табл. 5, питання 27a/27b). Відповідь на дофамінергічну терапію визначена як від хорошої до дуже доброї у більшості пацієнтів зі спадковою ХП [32], [33], [9]. Однак немає проспективних

рандомізованих досліджень, які б порівнювали спорадичну ХП і спадковий синдром паркінсонізму. Тому до спадкових синдромів паркінсонізму в даний час застосовуються ті самі рекомендації щодо медикаментозної та немедикаментозної терапії, що й до спорадичної ХП. В даний час немає спеціальних ліків для лікування спадкового синдрому паркінсонізму. Деякі тематичні дослідження повідомляють про успішну глибоку стимуляцію мозку у пацієнтів зі спадковою ХП [34], [35], [36]. Особливо це стосується пацієнтів із PARK-LRRK2 та PARK-PRKN [34], [37]. Серії випадків також повідомляють про покращення моторних симптомів у пацієнтів із дуплікаціями SNCA [38], [39], [40], [41], [39]. Немає порівняльних досліджень щодо терапевтичного успіху глибокої стимуляції мозку у пацієнтів зі спадковою ХП та спорадичною ХП.

Обґрунтування рекомендації

Наразі не існує індивідуальних варіантів лікування спадкових синдромів паркінсонізму. Можна припустити, що в майбутньому будуть доступні специфічні методи лікування для носіїв певних патогенних генетичних варіантів. Тому загальні рекомендації щодо медикаментозної терапії стосуються і спадкових синдромів паркінсонізму. Глибоку стимуляцію мозку також можна застосовувати при спадкових синдромах паркінсонізму.

Рекомендація	Нові положення (2023)
- До спадкової ХП застосовуються ті самі рекомендації щодо медикаментозної терапії, як і до спорадичної ХП. - Застосування глибокої стимуляції мозку можлива при моногенній ХП. Застосовуються ті самі критерії включення та виключення, що й для спорадичної ХП.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 33: Чи існує група пацієнтів з хворобою Паркінсона, у яких необхідно враховувати складні генетичні фактори?

Передумови

Спорадична ХП спричинена кількома генетичними факторами ризику в поєднанні з впливом навколишнього середовища та іншими факторами, які лише частково відомі [42]. Загальні генетичні варіанти можуть впливати на ризик захворювання загалом, хоча й дуже незначною мірою [42]. Найважливішими відомими генетичними факторами ризику складної генетичної ХП є варіанти ризику в гені глюкоцереброзидази (GBA1, генний локус Chr 1: 155,23–155,24 Mb) [43].

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed дав 348 досліджень за термінами «Хвороба Паркінсона ТА генетична ТА комплексно-генетичні фактори АБО генетична діагностика та хвороба Паркінсона ТА хвороба Паркінсона АБО GBA1 АБО GBA». Після перегляду рефератів було відібрано документи, які містили відповідну інформацію щодо питання 33 РІСО. Усі документи були серією випадків та/або оглядовими статтями.

Результати

Епідеміологічні дослідження показують, що непрямі генетичні фактори (зокрема родичі першого ступеня з захворюванням, сімейний анамнез тремору) підвищують ризик ХП [44], [45]. Полігенні оцінки ризику узагальнюють суму загальних, слабких генетичних варіантів ризику [46]. Полігенні оцінки ризику наразі не відіграють ролі в діагностиці, прогнозі чи лікуванні ХП. Ймовірно, це зміниться в майбутньому [47], [48], [49]. Варіанти ризику в гені

GBA1 присутні у 7–10% пацієнтів, у яких розвивається ХП [43], [50]. Як і всі генетичні варіанти, ці варіанти ризику можуть бути гетерозиготними, гомозиготними або складними гетерозиготними. Відношення шансів (OR) цих гетерозиготних варіантів ризику становить від 2 до 10, що відповідає приблизно подвоєнню або десятикратному збільшенню ризику захворювання при захворюваннях з низькою поширеністю. Індивідуальні варіанти дозволяють зробити висновок про тяжкість ХП і перебіг захворювання (раніший вік початку, більш виражені немоторні симптоми, більш ранні когнітивні порушення, більш швидке прогресування захворювання) [51], [52], [53], [54].

Імовірність розвитку ХП у носіїв генетичних варіантів GBA1 сильно залежить від конкретного варіанту ризику (наприклад, p.L444P: OR 10-15 і p.N370S: OR ≤ 5) [55], [54]. Ризик захворювання при сильних варіантах ризику в GBA1 близький до ризику низькопенетрантних патогенних генетичних варіантів з LRRK2 [56], [54]. Тут межа між варіантами ризику та спадковою ХП зі зниженою пенетрантністю є розмитою. У цій настанові гетерозиготні патогенні варіанти в гені GBA1 розуміються як варіанти ризику, тобто не як причина «спадкового синдрому паркінсонізму», який вважається моногенним. Різні двоалельні патогенні генетичні варіанти в GBA1 викликають хворобу Гоше. Оцінки показують, що хвороба Гоше пов'язана з 20–30-кратним підвищенням ризику розвитку ХП [57], [58]. Хвороба Гоше є мультисистемним захворюванням і тому не є предметом цієї настанови. Було показано, що деякі варіанти, які не є патогенними для хвороби Гоше, підвищують ризик розвитку ХП [59], [60], [61]. Патогенні варіанти GBA1 можна класифікувати відповідно до їх патогенності (ХП GBA_тяжка, PD GBA_середня, PD GBA_ризик) [54]. Ретроспективні дослідження показують, що пацієнти з варіантами ризику в гені GBA1 отримують користь від глибокої стимуляції мозку з точки зору їхніх рухових можливостей [62], [63], [64]. Проте кілька серій випадків повідомляли про більш швидкий розвиток когнітивних порушень після глибокої стимуляції мозку у пацієнтів із варіантами ризику GBA1, ніж у пацієнтів із спорадичною ХП або іншими спадковими синдромами паркінсонізму. Відповідна група порівняння з варіантами ризику в GBA1, але без глибокої стимуляції мозку не була включена [65], [64], [62], [65]. У подальшому дослідженні було обстежено 58 пацієнтів з варіантами ризику в гені GBA1 і глибокою стимуляцією мозку, а також 82 пацієнта з варіантами ризику в гені GBA1 без глибокої стимуляції мозку та виявлено більш швидке зростання когнітивних порушень у групі з глибокою стимуляцією мозку [66]. Даних на сьогоднішній день недостатньо для надійної оцінки прискореного когнітивного порушення. Також незрозуміло, чи відіграє роль вибір цільової області стимуляції (STN в порівнянні з GPi). На питання про те, чи пов'язані варіанти сильного ризику в GBA1 з вищим ризиком швидшого прогресування когнітивних порушень при глибокій стимуляції мозку, ніж варіанти низького ризику, зараз неможливо відповісти надійно [67]. На підставі існуючих доказів, якщо відомий варіант ризику GBA1, перед глибокою стимуляцією мозку слід надати вичерпну інформацію про можливості та ризики, приділяючи особливу увагу когнітивному статусу в окремому випадку. Пацієнтам із запланованою глибокою стимуляцією мозку можна запропонувати обстеження GBA1. Наразі не існує хворобо-модифікуючої терапії для носіїв варіантів ризику GBA1. Наявність варіанту не впливає на медикаментозне лікування. Крім GBA1, в геномі людини присутній псевдоген GBAP1 [68]. Послідовність псевдогену майже ідентична послідовності гена GBA1. У результаті поточні методи «короткого зчитування секвенування наступного покоління» не дозволяють повністю правильно секвенувати ген GBA1. Точні результати можна отримати за допомогою звичайного секвенування Сангера з використанням специфічних для GBA1 праймерів та методів секвенування наступного покоління з довгим зчитуванням.

Обґрунтування рекомендації

Комплексні генетичні дослідження (наприклад, чіпи для генотипування всього геному) для визначення полігенного ризику наразі не відіграють жодної ролі в діагностиці, прогнозі чи лікуванні ХП. Варіанти ризику GBA1 не впливають на фармакотерапію. Можливо, що

варіанти ризику GBA1 призводять до більш швидкого прогресування когнітивних порушень при глибокій стимуляції мозку.

Рекомендація	Нове положення (2023)
1. Тестування полігенного ризику не слід проводити рутинно. 2. Тести для виявлення генетичних варіантів гена GBA1 не слід проводити рутинно. У випадках ізольованої хвороби Паркінсона, початку захворювання до 50 років або у пацієнтів з хворобою Паркінсона зі швидким прогресуванням (особливо швидким когнітивним зниженням після встановлення клінічного діагнозу) тестування GBA1 може бути проведене за бажанням пацієнта після ретельного пояснення переваг та недоліків. 3. Необхідно суворо дотримуватися положень Закону про генетичну діагностику (GenDG). Для діагностичних генетичних досліджень це, зокрема, застереження лікаря, а також інформована згода відповідно до GenDG. Слід рекомендувати генетичну консультацію після отримання результатів. 4. Якщо розглядається терапія з глибокою стимуляцією мозку, секвенування гена GBA1 може бути проведено у пацієнтів, які цього бажають. Перед обстеженням і після отримання результатів потрібна вичерпна інформація про можливості та ризику глибокої стимуляції мозку у пацієнтів із варіантом ризику GBA1.	
Сила консенсусу: 96,2%, сильний консенсус	

Література

1. Lill CM, Mashychev A, Hartmann C, Lohmann K, Marras C, Lang AE, et al. Launching the movement disorders society genetic mutation database (MDSGene). *Mov Disord*. 2016;31(5):607-9
2. Vollstedt EJ, Schaake S, Lohmann K, Padmanabhan S, Brice A, Lesage S, et al. Embracing Monogenic Parkinson's Disease: The MJFF Global Genetic PD Cohort. *Mov Disord*. 2023;38(2):286-303
3. Grover S, Kumar Sreelatha AA, Pihlstrom L, Domenighetti C, Schulte C, Sugier PE, et al. Genome-wide Association and Meta-analysis of Age at Onset in Parkinson Disease: Evidence From the COURAGE-PD Consortium. *Neurology*. 2022;99(7):e698-e710
4. Blauwendraat C, Heilbron K, Vallerga CL, Bandres-Ciga S, von Coelln R, Pihlstrøm L, et al. Parkinson's disease age at onset genome-wide association study: Defining heritability, genetic loci, and α -synuclein mechanisms. *Mov Disord*. 2019;34(6):866-75
5. Hentati F, Trinh J, Thompson C, Nosova E, Farrer MJ, Aasly JO. LRRK2 parkinsonism in Tunisia and Norway: a comparative analysis of disease penetrance. *Neurology*. 2014;83(6):568-9
6. Sierra M, González-Aramburu I, Sánchez-Juan P, Sánchez-Quintana C, Polo JM, Berciano J, et al. High frequency and reduced penetrance of LRRK2 G2019S mutation among Parkinson's disease patients in Cantabria (Spain). *Mov Disord*. 2011;26(13):2343-6
7. Sharma M, Ioannidis JP, Aasly JO, Annesi G, Brice A, Bertram L, et al. A multi-centre clinico-genetic analysis of the VPS35 gene in Parkinson disease indicates reduced penetrance for disease-associated variants. *J Med Genet*. 2012;49(11):721-6
8. Nishioka K, Ross OA, Ishii K, Kachergus JM, Ishiwata K, Kitagawa M, et al. Expanding the clinical phenotype of SNCA duplication carriers. *Mov Disord*. 2009;24(12):1811-9
9. Funayama M, Ohe K, Amo T, Furuya N, Yamaguchi J, Saiki S, et al. CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. *Lancet Neurol*. 2015;14(3):274-82
10. Shi CH, Mao CY, Zhang SY, Yang J, Song B, Wu P, et al. CHCHD2 gene mutations in familial and sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2016;38:217.e9-.e13
11. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American

College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24

12. Rehder C, Bean LJH, Bick D, Chao E, Chung W, Das S, et al. Next-generation sequencing for constitutional variants in the clinical laboratory, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2021;23(8):1399-415

13. Lesage S, Ibanez P, Lohmann E, Pollak P, Tison F, Tazir M, et al. G2019S LRRK2 mutation in French and North African families with Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2005;58(5):784-7

14. Lesage S, Lunati A, Houot M, Romdhan SB, Clot F, Tesson C, et al. Characterization of Recessive Parkinson Disease in a Large Multicenter Study. *Ann Neurol.* 2020;88(4):843-50

15. Correia Guedes L, Ferreira JJ, Rosa MM, Coelho M, Bonifati V, Sampaio C. Worldwide frequency of G2019S LRRK2 mutation in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(4):237-42

16. Berg D, Schweitzer KJ, Leitner P, Zimprich A, Lichtner P, Belcredi P, et al. Type and frequency of mutations in the LRRK2 gene in familial and sporadic Parkinson's disease*. *Brain.* 2005;128(Pt 12):3000-11

17. Schlitter AM, Woitalla D, Mueller T, Epplen JT, Dekomien G. The LRRK2 gene in Parkinson's disease: mutation screening in patients from Germany. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(7):891-2

18. Hedrich K, Winkler S, Hagenah J, Kabakci K, Kasten M, Schwinger E, et al. Recurrent LRRK2 (Park8) mutations in early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(9):1506-10

19. Möller JC, Rissling I, Mylius V, Höft C, Eggert KM, Oertel WH. The prevalence of the G2019S and R1441C/G/H mutations in LRRK2 in German patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2008;15(7):743-5

20. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, Bonifati V, Durr A, Bressman S, et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2008;7(7):583-90

21. Alcalay RN, Caccappolo E, Mejia-Santana H, Tang MX, Rosado L, Ross BM, et al. Frequency of known mutations in early-onset Parkinson disease: implication for genetic counseling: the consortium on risk for early onset Parkinson disease study. *Arch Neurol.* 2010;67(9):1116-22

22. Sutherland RM, McCredie JA, Inch WR. Effect of splenectomy and radiotherapy on lymphocytes in Hodgkin's disease. *Clin Oncol.* 1975;1(4):275-84

23. Thaler A, Kozlovski T, Gurevich T, Bar-Shira A, Gana-Weisz M, Orr-Urtreger A, et al. Survival rates among Parkinson's disease patients who carry mutations in the LRRK2 and GBA genes. *Mov Disord.* 2018;33(10):1656-60

24. Kasten M, Klein C. The many faces of alpha-synuclein mutations. *Mov Disord.* 2013;28(6):697-701

25. Saunders-Pullman R, Mirelman A, Alcalay RN, Wang C, Ortega RA, Raymond D, et al. Progression in the LRRK2-Associated Parkinson Disease Population. *JAMA Neurol.* 2018;75(3):312-9

26. Piredda R, Desmarais P, Masellis M, Gasca-Salas C. Cognitive and psychiatric symptoms in genetically determined Parkinson's disease: a systematic review. *Eur J Neurol.* 2020;27(2):229-34

27. Trinh J, Zeldenrust FMJ, Huang J, Kasten M, Schaake S, Petkovic S, et al. Genotype-phenotype relations for the Parkinson's disease genes SNCA, LRRK2, VPS35: MDSGene systematic review. *Mov Disord.* 2018;33(12):1857-70

28. Kasten M, Marras C, Klein C. Nonmotor Signs in Genetic Forms of Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;133:129-78

29. Alcalay RN, Mejia-Santana H, Mirelman A, Saunders-Pullman R, Raymond D, Palmese C, et al. Neuropsychological performance in LRRK2 G2019S carriers with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(2):106-10

30. Gunzler SA, Riley DE, Chen SG, Tatsuoka CM, Johnson WM, Mieyal JJ, et al. Motor and non-motor features of Parkinson's disease in LRRK2 G2019S carriers versus matched controls. *J Neurol Sci.* 2018;388:203-7

31. Pillay NS, Ross OA, Christoffels A, Bardien S. Current Status of Next-Generation Sequencing Approaches for Candidate Gene Discovery in Familial Parkinson's Disease. *Front Genet.* 2022;13:781816
32. van der Brug MP, Singleton A, Gasser T, Lewis PA. Parkinson's disease: From human genetics to clinical trials. *Sci Transl Med.* 2015;7(305):205ps20
33. Over L, Brüggemann N, Lohmann K. Therapies for Genetic Forms of Parkinson's Disease: Systematic Literature Review. *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(3):341-56
34. Prendes Fernández P, Blázquez Estrada M, Sol Álvarez J, Álvarez Martínez V, Suárez San Martín E, García Fernández C, et al. Analysis of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN-DBS) in patients with monogenic PRKN and LRRK2 forms of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2023;107:105282
35. Weill C, Gallant A, Baker Erdman H, Abu Snineh M, Linetsky E, Bergman H, et al. The Genetic Etiology of Parkinson's Disease Does Not Robustly Affect Subthalamic Physiology. *Mov Disord.* 2023;38(3):484-9
36. Weiss D, Landoulsi Z, May P, Sharma M, Schüpbach M, You H, et al. Genetic stratification of motor and QoL outcomes in Parkinson's disease in the EARLYSTIM study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022;103:169-74
37. Kuusimäki T, Korpela J, Pekkonen E, Martikainen MH, Antonini A, Kaasinen V. Deep brain stimulation for monogenic Parkinson's disease: a systematic review. *J Neurol.* 2020;267(4):883-97
38. Shimo Y, Natori S, Oyama G, Nakajima M, Ishii H, Arai H, Hattori N. Subthalamic deep brain stimulation for a Parkinson's disease patient with duplication of SNCA. *Neuromodulation.* 2014;17(1):102-3
39. Youn J, Oyama G, Hattori N, Shimo Y, Kuusimäki T, Kaasinen V, et al. Subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease with SNCA mutations: Based on the follow-up to 10 years. *Brain Behav.* 2022;12(2):e2503
40. Antonini A, Pilleri M, Padoan A, Landi A, Ferla S, Biundo R, D'Avella D. Successful subthalamic stimulation in genetic Parkinson's disease caused by duplication of the α -synuclein gene. *J Neurol.* 2012;259(1):165-7
41. Perandones C, Aráoz Olivós N, Raina GB, Pellene LA, Giugni JC, Calvo DS, et al. Successful GPi stimulation in genetic Parkinson's disease caused by mosaicism of alpha-synuclein gene duplication: first description. *J Neurol.* 2015;262(1):222-3
42. Reid JB, Ross JJ. Mendel's genes: toward a full molecular characterization. *Genetics.* 2011;189(1):3-10
43. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1651-61
44. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, Schrag A. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2012;72(6):893-901
45. Hopfner F, Höglinger GU, Kuhlenbäumer G, Pottegård A, Wod M, Christensen K, et al. β -adrenoreceptors and the risk of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2020;19(3):247-54
46. Dudbridge F. Power and predictive accuracy of polygenic risk scores. *PLoS Genet.* 2013;9(3):e1003348
47. Dehestani M, Liu H, Gasser T. Polygenic Risk Scores Contribute to Personalized Medicine of Parkinson's Disease. *J Pers Med.* 2021;11(10)
48. Liu H, Dehestani M, Blauwendraat C, Makarious MB, Leonard H, Kim JJ, et al. Polygenic Resilience Modulates the Penetrance of Parkinson Disease Genetic Risk Factors. *Ann Neurol.* 2022;92(2):270-8
49. Koch S, Schmidtke J, Krawczak M, Caliebe A. Clinical utility of polygenic risk scores: a critical 2023 appraisal. *J Community Genet.* 2023

50. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat.* 2008;29(5):567-83
51. Cooper DN, Krawczak M, Polychronakos C, Tyler-Smith C, Kehrer-Sawatzki H. Where genotype is not predictive of phenotype: towards an understanding of the molecular basis of reduced penetrance in human inherited disease. *Hum Genet.* 2013;132(10):1077-130
52. Brockmann K, Berg D. The significance of GBA for Parkinson's disease. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(4):643-8
53. Pilotto A, Schulte C, Hauser AK, Biskup S, Munz M, Brockmann K, et al. GBA-associated parkinsonism and dementia: beyond α -synucleinopathies? *Eur J Neurol.* 2016;23(3):520-6
54. Höglinger G, Schulte C, Jost WH, Storch A, Voitalla D, Krüger R, et al. GBA-associated PD: chances and obstacles for targeted treatment strategies. *J Neural Transm (Vienna).* 2022;129(9):1219-33
55. Roos J, Müller S, Giese A, Appenzeller S, Ringelstein EB, Fiehler J, et al. Pontine autosomal dominant microangiopathy with leukoencephalopathy: Col4A1 gene variants in the original family and sporadic stroke. *J Neurol.* 2023;270(5):2631-9
56. Brockmann K, Srulijes K, Pflederer S, Hauser AK, Schulte C, Maetzler W, et al. GBA-associated Parkinson's disease: reduced survival and more rapid progression in a prospective longitudinal study. *Mov Disord.* 2015;30(3):407-11
57. Bultron G, Kacena K, Pearson D, Boxer M, Yang R, Sathe S, et al. The risk of Parkinson's disease in type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(2):167-73
58. McNeill A, Duran R, Hughes DA, Mehta A, Schapira AH. A clinical and family history study of Parkinson's disease in heterozygous glucocerebrosidase mutation carriers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(8):853-4
59. Straniero L, Asselta R, Bonvegna S, Rimoldi V, Melistaccio G, Soldà G, et al. The SPID-GBA study: Sex distribution, Penetrance, Incidence, and Dementia in GBA-PD. *Neurol Genet.* 2020;6(6):e523
60. Iwaki H, Blauwendraat C, Leonard HL, Liu G, Maple-Grødem J, Corvol JC, et al. Genetic risk of Parkinson disease and progression:: An analysis of 13 longitudinal cohorts. *Neurol Genet.* 2019;5(4):e348
61. Zhang Y, Shu L, Sun Q, Zhou X, Pan H, Guo J, Tang B. Integrated Genetic Analysis of Racial Differences of Common GBA Variants in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Front Mol Neurosci.* 2018;11:43
62. Lythe V, Athauda D, Foley J, Mencacci NE, Jahanshahi M, Cipolotti L, et al. GBA-Associated Parkinson's Disease: Progression in a Deep Brain Stimulation Cohort. *J Parkinsons Dis.* 2017;7(4):635-44
63. Weiss D, Brockmann K, Srulijes K, Meisner C, Klotz R, Reinbold S, et al. Long-term follow-up of subthalamic nucleus stimulation in glucocerebrosidase-associated Parkinson's disease. *J Neurol.* 2012;259(9):1970-2
64. Angeli A, Mencacci NE, Duran R, Aviles-Olmos I, Kefalopoulou Z, Candelario J, et al. Genotype and phenotype in Parkinson's disease: lessons in heterogeneity from deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2013;28(10):1370-5
65. Mangone G, Bekadar S, Cormier-Dequaire F, Tahiri K, Welaratne A, Czernecki V, et al. Early cognitive decline after bilateral subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease patients with GBA mutations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;76:56-62
66. Duffin C. Researchers ask why diagnoses of cancer are too often delayed. *Emerg Nurse.* 2014;22(4):11
67. Pal G, Mangone G, Hill EJ, Ouyang B, Liu Y, Lythe V, et al. Parkinson Disease and Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Cognitive Effects in GBA Mutation Carriers. *Ann Neurol.* 2022;91(3):424-35
68. Horowitz M, Wilder S, Horowitz Z, Reiner O, Gelbart T, Beutler E. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution. *Genomics.* 1989;4(1):87-96

3. Терапія

3.1 Протипаркінсонівські засоби

Протипаркінсонічні засоби та загальні принципи терапії

Автори: Matthias Höllerhage, Günter Höglinger, Claudia Trenkwalder

Запитання 34: Які характеристики впливають на пріоритетність окремих препаратів леводопи для окремих пацієнтів?

Передумови

Щоб змінити фармакокінетику леводопи, були розроблені так звані композиції «з модифікованим вивільненням» з метою досягнення рівномірніших рівнів у плазмі, з одного боку, та швидшого всмоктування, з іншого. Леводопа продається в Німеччині у фіксованій комбінації (4:1) з інгібітором допадекарбоксилази карбідопою або бенсеразидом. Леводопа/карбідопи та леводопа/бенсеразид доступні у стандартних формах із уповільненим вивільненням та швидкокорозчинними формами. Тому виникає питання про те, чи існують пріоритети в клінічному застосуванні для різних форм і вибору інгібітора дофа-декарбоксилази. Крім того, нещодавно з'явився інгаляційний препарат леводопи [1], який схвалений для лікування фази «виключення».

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови в Україні доступні леводопамісні лікарські засоби із швидким вивільненням в комбінації 5:1 (леводопа/карбідопи), з повільним вивільненням 4:1 (леводопа/карбідопи) і швидким вивільненням 4:1 (леводопа/бенсеразид), лікарські засоби леводопи для інгаляційного застосування не зареєстровані.

Доказова база

Немає жодних доказів того, що лікарські форми леводопи з модифікованим вивільненням з інгібіторами декарбоксилази перевершують лікарські форми зі стандартним вивільненням у лікуванні ранніх стадій ХП.

Результати

Дослідження, які порівнюють комбінації леводопа/карбідопи та леводопа/бенсеразид, доступні в Німеччині у співвідношенні 4:1, відсутні; перевагу інгібітору дофа-декарбоксилази не можна вивести з літератури.

У дослідженні 1999 року стандарт (негайне вивільнення) порівнювали з леводопою/карбідопою з контрольованим вивільненням, і не було виявлено жодної різниці щодо контролю симптомів, розвитку флуктуацій або дискінезій протягом 5-річного періоду спостереження [2]. Для протидії фазам «виключення» існує препарат леводопи для інгаляційного застосування (без інгібіторів допадекарбоксилази), який швидко всмоктується в кровотік, оскільки минає шлунково-кишковий тракт і тому підходить для поєднання в фазі «виключення» у пацієнтів, які вже отримують леводопу плюс інгібітор допадекарбоксилази [1].

Обґрунтування рекомендації

Через відсутність порівняльних досліджень не можна дати рекомендації щодо переваги інгібітора дофа-декарбоксилази. Препарати з пролонгованим вивільненням не мають переваг перед препаратами зі стандартним вивільненням щодо контролю симптомів, моторних флуктуацій або дискінезій. Через довший час абсорбції та пов'язані з цим триваліші періоди голодування, а також вищий ризик впливу їжі на абсорбцію леводопи, препарати пролонгованої дії не слід приймати під час неспання, а лише вночі. Швидкокорозчинні

пероральні препарати леводопи особливо підходять для переривання фаз «виключення». Інгаляційний препарат леводопи підходить для переривання фаз «виключення», але через відсутність інгібітора допадекарбоксилази, лише у пацієнтів, які вже отримують леводопу плюс інгібітор допадекарбоксилази.

Рекомендація	Модифіковане положення (2023)
• Препарати леводопи можна використовувати для лікування ХП з урахуванням диференціальних показань, наведених нижче. • Пріоритетність препаратів на основі інгібітора допадекарбоксилази (карбідопи або бенсеразиду) не може бути виведена з літератури. • Лікарські форми леводопи з пролонгованим вивільненням з інгібіторами декарбоксилази не слід використовувати для лікування пацієнтів з хворобою Паркінсона під час неспання, а лише для лікування симптомів хвороби Паркінсона вночі. • Швидкорозчинні пероральні та інгаляційні форми леводопи можна використовувати для лікування станів «виключення»; однак інгаляційну леводопу можна застосовувати лише пацієнтам, які отримують пероральний препарат леводопи, оскільки інгаляційний варіант не поєднується з інгібітором допадекарбоксилази.	
Сила консенсусу: 92,9%, консенсус	

Запитання 35: Які характеристики впливають на пріоритетність окремих агоністів дофаміну для окремих пацієнтів?

Передумови

В принципі, неерголінові агоністи дофаміну (праміпексол, ропінірол, пірибедил, ротиготин, із суворими обмеженнями апоморфін) схвалені як терапія першої лінії.

Агоністи дофаміну пірибедил, праміпексол і ропінірол доступні у вигляді таблеток, хоча на додаток до стандартної форми також доступні форми пролонгованої дії праміпексолу та ропініролу, які дають можливість одноразового щоденного прийому. Ротиготин доступний у вигляді трансдермального пластиру, який змінюють один раз на день. Апоморфін доступний для підшкірних ін'єкцій або інфузій або у вигляді сублінгвальної плівки [3]. Виникає питання, чи існують відмінності між препаратами щодо ефективності, профілю побічних ефектів, взаємодій чи протипоказань, що виправдовували б пріоритетне застосування в певних групах пацієнтів.

Фіброзні зміни в заочеревинній зоні та в області серцевих клапанів були задокументовані як побічний ефект для всіх ерголінових агоністів дофаміну, за винятком лізуриду. Зазвичай вони незворотні. Тому використання ерголінових агоністів дофаміну більше не рекомендується.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою лізурид в Україні не зареєстрований, апоморфін - зареєстрований у лікарській формі для підшкірних ін'єкцій або інфузій.

Доказова база

Немає останніх контрольованих досліджень, у яких порівнювали б ефективність або побічні ефекти окремих агоністів дофаміну. У недавньому мета-аналізі було розраховано значення відносної ефективності чотирьох агоністів дофаміну, включаючи три неерголінові агоністи праміпексол, ропінірол і ротиготин [4]. Попереднє подвійне масковане дослідження порівнювало праміпексол з ротиготином [5]. Щодо можливих взаємодій інформація про метаболізм була взята з інформації про лікарський засіб.

Результати

У мета-аналізі, в якому серед інших досліджувалися агоністи дофаміну праміпексол, ропінірол і ротиготин, було виявлено докази того, що ропінірол може мати найвищу ефективність серед розглянутих агоністів дофаміну (значення ефективності: ропінірол: 2,171, (95% ДІ: 1,888-2,489); праміпексол (1,774; 1,607-1,958), ротиготин (1,745; 1,514-2,009) [4]. У подвійному замаскованому дослідженні, яке порівнювало праміпексол і ротиготин, шкірні реакції виникали частіше під час терапії ротиготином, тоді як не було доказів різної ефективності [5].

Пірибедил метаболізується в печінці та значною мірою виводиться із сечею. Даних щодо пацієнтів із печінковою та/або нирковою недостатністю немає (інструкція до використання).

Ротиготин метаболізується різними ізоферментами CYP і потім значною мірою виводиться нирками. При помірній печінковій недостатності або тяжкій нирковій недостатності корекція дози не потрібна. У разі різкого погіршення функції нирок може статися несподіване накопичення ротиготину (інструкція до використання).

Праміпексол лише незначно метаболізується і 90 % виводиться нирками. Пацієнтам із порушенням функції нирок (кліренс креатиніну >30 , <50 мг/хв) терапію слід починати з 0,26 мг через день. Немає доступних даних щодо кліренсу креатиніну <30 мг/хв (див. інструкцію до використання).

Ропінірол метаболізується ізоферментом CYP1A2 цитохрому P450. При помірній нирковій недостатності (кліренс креатиніну >30 мг/хв) корекція дози не потрібна. Немає даних щодо кліренсу креатиніну <30 мг/хв. Для пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності та пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, рекомендована початкова доза препарату з уповільненим вивільненням становить 2 мг (див. інструкцію до використання).

Обґрунтування рекомендації

Немає доказів ефективності ерголінових агоністів дофамінових рецепторів, коли інші схвалені речовини або втручання не забезпечують задовільного контролю. Ерголінові агоністи дофамінових рецепторів мають порівнянну ефективність з неерголіновими агоністами дофаміну, але менш сприятливий профіль побічних ефектів. Тому їх використання не рекомендується. Доказів для прямого порівняння чотирьох агоністів дофаміну пірибедилу, праміпексолу, ропініролу та ротиготину мало. Доказів різної ефективності немає. Лише один мета-аналіз надає докази того, що ропінірол може бути більш ефективним, ніж праміпексол і ротиготин. Що стосується побічних ефектів, шкірні побічні ефекти виникають частіше при застосуванні ротиготину. Неможливо зробити жодних заяв щодо інших побічних ефектів через відсутність порівняльних досліджень.

Стосовно потенціалу взаємодії слід зазначити, що ропінірол метаболізується за допомогою ізоферменту CYP1A2 цитохрому P450.

Рекомендація	Нові положення (2023)
- Ерголінові агоністи дофаміну (бромокриптин, каберголін, перголід) більше не слід використовувати для лікування ХП. - Неерголінові агоністи дофаміну (праміпексол, ропінірол, пірибедил, ротиготин, із серйозними обмеженнями апоморфін) можна використовувати для лікування ХП, беручи до уваги диференціальні показання, викладені нижче. - Апоморфін доступний для підшкірних ін'єкцій або інфузій, або у вигляді сублінгвальної плівки, і тому його застосування обмежене певними показаннями. - Праміпексол і ропінірол у вигляді таблеток у формах уповільненого вивільнення та ротиготин у вигляді трансдермального пластиру дозволяють застосовувати один раз на день. - Пріоритетність різних агоністів дофаміну щодо ефективності не може бути чітко виведена	

з літератури.

- При одночасному застосуванні з препаратами, які індукують або інгібують CYP1A2, слід розглянути можливість коригування дози ропініролу або перехід на інший агоніст дофаміну.
- Якщо наявна печінкова недостатність, слід розглянути перевагу праміпексолу, який значною мірою виводиться нирками.
- Якщо функція нирок порушена, розгляньте перевагу ропініролу, ротиготину або пірибедилу над праміпексолом.

Сила консенсусу: 96%, сильний консенсус

Запитання 36: Які властивості впливають на пріоритетність окремих інгібіторів КОМТ (ентакапон, толкапон, опікапон) для окремих пацієнтів?

Передумови

Для лікування ХП доступні три інгібітори КОМТ: ентакапон, толкапон і опікапон. Ентакапон додається до кожної дози леводопи до десяти разів на день. Толкапон дають до трьох разів на день. Опікапон ще не був доступний на момент написання останньої версії рекомендацій. Опікапон дають лише один раз на день ввечері.

Доказова база

Є 2 дослідження III фази, в яких було показано, що опікапон у дозі 50 мг скорочує час вимкнення [6], [7]. Існує мета-аналіз, в якому порівнювалася ефективність 3 інгібіторів КОМТ [8], і поточна оглядова стаття [9].

Результати

У першому дослідженні III фази 600 пацієнтів були рандомізовані на 5 груп (плацебо, ентакапон 200 мг, опікапон 5 мг, опікапон 25 мг, опікапон 50 мг). У дозі 50 мг опікапон призводив до значного скорочення часу періоду «вимкнення», тоді як результати для 5 мг і 25 мг були незначними. Порівняно з ентакапоном спостерігалася незначна тенденція ($p=0,051$) для опікапону, що призводило до більшого скорочення часу періоду «виключення», ніж для ентакапону [7]. У другому дослідженні 427 пацієнтів були рандомізовані на 3 групи (плацебо, опікапон 25 мг, опікапон 50 мг). 50 мг опікапону призвели до значного скорочення часу періоду «виключення», тоді як ефект не був значущим для 25 мг [6].

У нещодавньому мета-аналізі було виявлено, що ентакапон, опікапон і толкапон призводять до значного збільшення часу та більшої кількості дискінезій порівняно з плацебо. Толкапон показав найкращу ефективність щодо подовження часу включення порівняно з ентакапоном та опікапоном. Збільшення часу було більшим при застосуванні опікапону, ніж при застосуванні ентакапону, хоча це не було статистично значущим. Рівень побічних ефектів був найвищим при толкапоні. Ентакапон також продемонстрував значно більше побічних ефектів порівняно з плацебо, тоді як частота побічних ефектів для опікапону не була значно вищою, ніж для плацебо [8].

Усі інгібітори КОМТ ефективні у скороченні часу періоду «вимкнення». Опікапон може мати дещо більшу ефективність, ніж ентакапон, щодо скорочення часу періоду «вимкнення». У той час як ентакапон додають до кожного прийому леводопи, опікапон дають лише один раз на день з рекомендацією приймати опікапон принаймні за годину до або після комбінованих препаратів леводопи (див. інструкцію до застосування опікапону). У результаті терапія опікапоном вимагає додаткового часу для прийому препарату. Дослідження прямого порівняння трьох інгібіторів КОМТ недоступне.

Найпоширенішими побічними ефектами ентакапону є нудота, біль у животі, діарея, зміна кольору сечі (нешкідливо). Найбільш поширеними побічними ефектами опікапону є нудота, запор, безсоння, сухість у роті та гіпертонія. Найбільш поширеними побічними

ефектами толкапону є нудота, діарея, галюцинації, підвищення показників функції печінки, зміна кольору сечі та запаморочення. Побічний ефект діареї виникає частіше при застосуванні ентакапону та толкапону, ніж при застосуванні опікапону [9].

Обґрунтування рекомендації

Не існує прямого порівняльного дослідження інгібіторів КОМТ один з одним. Толкапон може бути трохи ефективнішим, ніж опікапон і ентакапон, але потенційно токсичний для печінки. Опікапон переноситься найкраще і має незначну тенденцію до кращої ефективності, ніж ентакапон.

Рекомендація	Нове положення (2023)
●Опікапон та ентакапон значною мірою еквівалентні за дією як інгібітори КОМТ і можуть використовуватися для лікування флюктуацій при ХП, беручи до уваги диференціальні показання, викладені нижче. ●Через його гепатотоксичність толкапон слід використовувати лише як засіб другого ряду та під ретельним контролем безпеки (клінічним та лабораторним).	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 37: Які властивості впливають на пріоритетність окремих інгібіторів МАО-В (селегілін, разагілін, сафінамід) для окремих пацієнтів?

Передумова

Інгібітори МАО-В разагілін і селегілін застосовуються як монотерапія ХП. Якщо є показання, прийом можна продовжувати протягом усього перебігу захворювання, якщо інгібітор МАО-В або має значущий симптоматичний ефект у цій фазі захворювання, або зменшує рухові флюктуації та/або дискінезії. Сафінамід має подвійний механізм дії, оскільки він інгібує МАО-В в обох затверджених дозах (50 мг і 100 мг), а також має глутаматергічний ефект у вищій дозі. Сафінамід не схвалений для монотерапії, а лише для комбінованої терапії з леводопою у разі коливань ефективності.

Доказова база

Що стосується лікування ХП інгібіторами МАО-В, більшість даних існує для разагіліну (див. також розділ про початкову монотерапію). Прямих порівняльних досліджень інгібіторів МАО-В разагіліну та селегіліну немає. Як зазначалося, сафінамід не схвалений для монотерапії.

Результат

Перевагу інгібітору МАО-В не можна чітко вивести з літератури.

Обґрунтування рекомендації

Оскільки в літературі не можна вивести чіткі переваги щодо використання інгібіторів МАО-В, не можна рекомендувати встановлення пріоритетів. Щодо диференціальних показань (разагілін, селегілін у монотерапії та на пізніх стадіях, сафінамід на пізніх стадіях лише у комбінованій терапії), будь ласка, зверніться до відповідних розділів (3.2, 3.3, 3.4).

Рекомендація	Нові положення (2023)

- Пріоритезація різних інгібіторів МАО-В щодо ефективності не може бути чітко виведена з літератури.
- Інгібітори МАО-В селегілін або разагілін можна використовувати як монотерапію на ранній стадії ХП або в комбінації з леводопою для лікування ХП з флюктуаціями ефекту, беручи до уваги диференціальні показання, викладені нижче.
- Інгібітор МАО-В сафінамід із подвійним механізмом дії не схвалений як монотерапевтичний засіб, але може використовуватися в комбінації з леводопою для лікування ХП із флюктуаціями, беручи до уваги диференціальні показання, викладені нижче.

Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус

Запитання 38: Які властивості впливають на пріоритетність окремих антагоністів рецепторів NMDA (амантадин, будіпін) для окремих пацієнтів?

Передумова

Теоретично антагоністи рецепторів NMDA амантадин і будіпін доступні для лікування ХП.

Доказова база

Існує систематичний аналіз 2003 року [10] і нещодавній огляд [11] щодо амантадину при лікуванні ХП. Будіпін більше не представлений на ринку через можливі серйозні серцеві побічні ефекти.

Результати

Амантадин позитивно впливає на дискінезії, спричинені леводопою (див. розділ 3.5). Не вдалося знайти достатніх доказів ефективності та безпеки амантадину на ранній фазі ХП [10], [11].

Обґрунтування рекомендації

Амантадин є єдиним антагоністом рецепторів NMDA на ринку. Він позитивно впливає на дискінезії, спричинені леводопою (див. відповідний розділ), і не має доведеної симптоматичної ефективності на ранніх стадіях ХП.

Рекомендація	Нові положення (2023)
●Амантадин можна використовувати для лікування ХП з урахуванням диференціальних показань, викладених нижче. ●Будіпін більше не рекомендується через його профіль побічних ефектів.	
Сила консенсусу: 95,2%, сильний консенсус	

Запитання 39: Які властивості впливають на пріоритетність окремих антихолінергічних засобів (біпериден, борнапирин, метиксен, тригексифенідил) для окремих пацієнтів?

Передумова

Антихолінергічні засоби (біпериден, борнапирин, метиксен, тригексифенідил) схвалені як препарати для лікування ХП.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами борнаприн та метиксен в Україні не зареєстровано.

Доказова база

Оскільки з моменту складання останньої настанови не було опубліковано жодного рандомізованого дослідження з аналізом антихолінергічних засобів, доказова база не змінилася з часу складання останньої настанови.

Результати

Оскільки з моменту складання останньої настанови не було опубліковано жодного рандомізованого дослідження з аналізом антихолінергічних засобів, доказова база не змінилася з часу складання останньої настанови.

Обґрунтування рекомендації

Даних рандомізованих досліджень щодо ефективності та переносимості антихолінергічних засобів при ХП недостатньо. Їх ефективність не може бути достатньо кількісно оцінена на основі наявних даних, але в цілому вони видаються досить слабкими. Це також стосується індикації щодо тремору. Додаткову інформацію див. у відповідному розділі.

Рекомендація	Оновлені положення (2023)
• Антихолінергічні засоби не слід використовувати як протипаркінсонічні препарати через несприятливий профіль користі та ризику порівняно з альтернативними методами лікування. • Лише в абсолютно виняткових випадках можна розглядати використання для лікування тремору (див. Розділ 3.6).	
Сила консенсусу: 96,4%, сильний консенсус	

Запитання 40: Які рекомендації щодо дозування застосовуються до окремих препаратів від хвороби Паркінсона (агоністи дофаміну, інгібітори MAO-B, інгібітори КОМТ, амантадин, антихолінергічні препарати)?

Передумова

Різні симптоматичні ліки від ХП доступні в різних дозах. Це ставить питання щодо режимів дозування.

Доказова база

У попередній версії цих рекомендацій були таблиці з рекомендаціями щодо дозування, які не змінилися для раніше відомих препаратів. Оскільки їх, як правило, більше не слід використовувати, рекомендації щодо дозування ерголінових агоністів дофаміну були видалені.

Щодо дозування разагіліну, мета-аналіз був опублікований після того, як були складені останні рекомендації [12]. Щодо дозування сафінамідів використовували дослідження фази I/II і мета-аналіз [13], [14].

Результати

У мета-аналізі досліджень із застосуванням разагіліну, під час яких разагілін застосовували в дозі 1 мг або 2 мг один раз на день, було підтверджено, що 1 мг і 2 мг разагіліну призвели до покращення UPDRS, частини II і III, тоді як лише доза 1 мг призвела до

покращення UPDRS, частина I. Крім того, немає доказів кращої ефективності 2 мг на рухову функцію порівняно з 1 мг. [12]. Таким чином, разагілін слід застосовувати лише у стандартній дозі 1 мг.

Селегілін доступний у вигляді таблеток по 5 або 10 мг. Період напіврозпаду становить кілька днів, і за наявними дослідженнями неможливо визначити залежність від дози.

Мета-аналіз вивчав дослідження сафінамід, в яких використовувалися добові дози від 50 до 200 мг. Дані для 200 мг дуже мізерні. Загалом рекомендовані дози від 50 до 100 мг як додаткова терапія до леводопи; залежну від дози різницю в ефективності виявити не вдалося [13], [14]. Найважливішими побічними ефектами були дискінезія та зорові галюцинації.

Таблиця 6: Рекомендації щодо дозування для терапії агоністами дофаміну.

Речовина	Початкова доза	Щотижневе збільшення	Підтримуюча доза	Загальна добова доза
Неерготамінові агоністи дофамінових рецепторів				
Пірибедил	50 мг увечері	50 мг кожні 2 тижні	2-3 рази / добу по 50 мг; максимальна доза 100 - 50 - 100 мг	150–250 мг
Праміпексол стандартний	3 рази по 0,088 мг	2-й тиждень: 3 рази по 0,18 мг 3-й тиждень: 3 рази по 0,35 мг Продовжуйте збільшувати щотижня по 0,18 мг на кожен прийом	3 рази/добу по 0,35-0,7 мг	1,05-3,3 мг
Праміпексол пролонгований	0,26 мг вранці	2-й тиждень: 0,52 мг зранку 3-й тиждень: 1,05 мг зранку Продовжуйте щотижня: 2,1 мг зранку або 3,15 мг зранку	1 раз/добу по 1,05-2,1 мг	1,05-3,15 мг
Ропінірол стандартний	1 мг вранці	по 1 мг до 6 мг, потім по 1,5–3 мг	3 рази по 3-8 мг	6-24 мг
Ропінірол пролонгований	2 мг вранці	по 2 мг	1 раз по 6-24 мг	6-24 мг
Ротиготин трансдермальний	2 мг / 24 год	2 мг / 24 год	4–8 мг/24 год (рання стадія) 8–16 мг/24 год (пізня стадія)	6-16 мг / 24 год

Таблиця 2: Дозування інгібіторів МАО-В

Речовина	Початкова доза	Щотижневе збільшення	Підтримуюча доза	Загальна добова доза
Разагілін	1 мг	немає	1 мг 1 раз/день	1 мг
Селегілін	5 мг	на 5 мг	1-2 рази/день по 5 мг 10 мг 1 раз/день	5-10 мг
Сафінамід	50 мг	Для зняття симптомів: 50-100 мг При дискінезії: 100 мг	50-100 мг 1 раз/день	50-100 мг

Ці рекомендації щодо дозування застосовуються в амбулаторних умовах лікування хворих на ХП для лікарів, які не спеціалізуються на рухових розладах. Швидка титрація дозування також можлива в клінічних умовах або в спеціальних центрах рухових розладів.

Запитання 41: Яка еквівалентна доза леводопи окремих препаратів від хвороби Паркінсона (агоністи дофаміну, інгібітори МАО-В, інгібітори КОМТ, амантадин, антихолінергічні препарати)?

Передумова

Доступні препарати для лікування симптомів ХП суттєво відрізняються за діапазоном доз, що ставить питання про еквівалентну дозу.

Доказова база

Що стосується еквівалентної дози, в останній версії настанов використовувалася таблиця від Tomlinson et al., 2010 [15]. Це описано в статті Schade et al. з 2021 р. доповнено новішими препаратами (леводопа тривалої дії, опікапон, сафінамід) [16]. Існує також поточний систематичний огляд, що містить рекомендації щодо дій щодо еквівалентних доз [17]. Компіляція таблиць включена до цієї настанови.

Результат

Таблиця 8: Еквівалентні дози (посилання 14–16)

Клас медикаментів	Ліки	Разові дози (мг/100 мг L-Dopa)	Множник
Леводопа	Леводопа (LD)	100	1
	Леводопа з уповільненим вивільненням	133	0,75
	Кишковий гель леводопа/карбідопа	90	1,11 (ранкова доза та підтримуюча доза)
	Кишковий гель леводопа/карбідопа/ентакапон	90 70	1,11 (ранкова доза) 1,46 (підтримуюча)

Клас медикаментів	Ліки	Разові дози (мг/100 мг L-Dopa)	Множник
			доза)
Інгібітори КОМТ*	Ентакапон	LD x 0,33	LD x 0,33
	Толкапон	LD x 0,5	LD x 0,5
	Опікапон	LD x 0,5	LD x 0,5
Агоністи дофамінових рецепторів (не ерготамінові)	Праміпексол	1 мг солі	100
	Ропінерол	5	20
	Ротиготин	3,3	30
	Пірибедил	100	1
	Апоморфін (підшкірна інфузія або ін'єкція)	10	10
Інгібітори МАО-В	Селегілін 10 мг (оральний)	10	10
	Селегілін 1,25 мг (сублінгвально)	1,25	80
	Разагілін	1	100
	Сафінамід	100-150	0,66-1
Інші	Амантадин	100	1

У таблиці наведено групи лікарських засобів, діючі речовини, еквівалентну дозу до 100 мг леводопи та, для спрощення, множник, на який потрібно помножити дозу активного інгредієнта, щоб обчислити еквівалентну дозу.

*Для розрахунку еквівалентної дози інгібіторів КОМТ загальну дозу леводопи (включаючи леводопу пролонгованого вивільнення) множать на відповідне значення та додають до загальної дози леводопи.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб леводопи/карбидопи/ентакапон у лікарській формі кишкового гелю в Україні не зареєстрований.

Література

1. Paik J. Levodopa Inhalation Powder: A Review in Parkinson's Disease. Drugs. 2020;80(8):821-8
2. Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, Capilldeo R. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. Carbidopa/Levodopa Study Group. Neurology. 1999;53(5):1012-9

3. Olanow CW, Factor SA, Espay AJ, Hauser RA, Shill HA, Isaacson S, et al. Apomorphine sublingual film for off episodes in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Neurol.* 2020;19(2):135-44
4. Binde CD, Tvete 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;76(12):1731-43
5. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Martignoni E, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007;6(6):513-20
6. Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, Poewe W, Rocha JF, McCrory M, Soares-da-Silva P. Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017;74(2):197-206
7. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(2):154-65
8. Song Z, Zhang J, Xue T, Yang Y, Wu D, Chen Z, et al. Different Catechol-O-Methyl Transferase Inhibitors in Parkinson's Disease: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2021;12:707723
9. Fabbri M, Ferreira JJ, Rascol O. COMT Inhibitors in the Management of Parkinson's Disease. *CNS Drugs.* 2022;36(3):261-82
10. Crosby N, Deane KH, Clarke CE. Amantadine in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2003(1):Cd003468
11. Rascol O, Fabbri M, Poewe W. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. *Lancet Neurol.* 2021;20(12):1048-56
12. 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;49(5):421-34
13. Hattori N, Kogo Y, Koebis M, Ishida T, Suzuki I, Tsuboi Y, Nomoto M. The Effects of Safinamide Adjunct Therapy on Depression and Apathy in Patients With Parkinson's Disease: Post-hoc Analysis of a Japanese Phase 2/3 Study. *Front Neurol.* 2021;12:752632
14. Giossi R, Carrara F, Mazzari M, Lo Re F, Senatore M, Schicchi A, et al. Overall Efficacy and Safety of Safinamide in Parkinson's Disease: A Systematic Review and a Meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2021;41(4):321-39
15. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(15):2649-53
16. Schade S, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Levodopa Equivalent Dose Conversion Factors: An Updated Proposal Including Opicapone and Safinamide. *Mov Disord Clin Pract.* 2020;7(3):343-5
17. Jost ST, Kaldenbach MA, Antonini A, Martinez-Martin P, Timmermann L, Odin P, et al. Levodopa Dose Equivalency in Parkinson's Disease: Updated Systematic Review and Proposals. *Mov Disord.* 2023;38(7):1236-52

3.2. Початкова монотерапія

Автори: Маттіас Хеллерхаге, Гюнтер Хеллінгер, Клаудія Тренквальдер

Запитання 42: Коли є показання до фармакотерапії ХП?

Передумова

Показання до фармакотерапії ХП залежать насамперед від функціональних обмежень пацієнта у повсякденній діяльності. Метою початкової монотерапії на ранніх стадіях ХП має бути індивідуалізований підхід у виборі класів речовин, доступних для цього показання (агоністи дофаміну, леводопа, інгібітори МАО-В) для симптоматичного контролю функціонального порушення. Це має бути зроблено після розумної оцінки ризику та користі.

Доказова база

Досі немає доказів існування терапії, що модифікує хворобу, тому бажання модифікувати хворобу на даний момент не є показанням для фармакотерапії. Щодо методів лікування, що потенційно можуть змінити захворювання, зверніться до відповідного розділу цієї настанови. Також немає систематичних досліджень, які б вивчали, коли слід призначати фармакотерапію ХП.

Результати

У рандомізованих контрольованих дослідженнях не було вивчено момент часу, коли слід розпочати фармакотерапію ХП.

Обґрунтування рекомендації

Слід продовжувати застосовувати рекомендації останніх настанов щодо хвороби Паркінсона.

Рекомендація	Перевірене положення (2023)
Фармакотерапію хвороби Паркінсона (ХП) слід розпочинати своєчасно, належним чином та ефективно. Залежно від віку пацієнта, тривалості захворювання та соціального стану, можуть бути актуальними такі цілі лікування: • Терапія рухових та/або немоторних та/або вегетативних розладів • Поведінкові та психологічні симптоми захворювання • Збереження незалежності в повсякденній діяльності • Запобігання/зменшення потреби в догляді • Збереження незалежності в сім'ї та суспільстві (соціальні навички) • Підтримання професійної здатності • Збереження/підвищення якості життя • Уникнення вторинних супутніх захворювань внутрішніх органів та ортопедичних порушень • Профілактика/лікування рухових і немоторних ускладнень • Уникнення дофамінергічних побічних ефектів	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 43: Наскільки ефективна та безпечна леводопа зі стандартним вивільненням порівняно з плацебо в монотерапії ранньої стадії ХП?

Передумова

Стандартною терапією ХП є леводопа вже більше 30 років. Леводопа є біохімічним попередником дофаміну, рівень якого знижується в мозку під час ХП. Леводопа

перетворюється на дофамін за допомогою допа-декарбоксилази. Для зниження периферичного метаболізму дофаміну леводопа поєднується з периферичними інгібіторами допа-декарбоксилази (бенсеразид або карбідопа). Це збільшує проходження леводопи через гематоенцефалічний бар'єр.

Препарати леводопи є однією з причин розвитку рухових ускладнень. Залежно від рівня леводопи в плазмі можливі флюктуації ефекту. Зменшення ефекту леводопи називається акінезією «виснаження» або «кінця дози». Під час цих коливань пацієнти відчують чергування фаз «включення» та «виключення». На початку флюктуації зазвичай передбачувані, але в міру їх прогресування часто з'являються непередбачувані флюктуації. На ці рухові флюктуації накладаються дискінезії. Останні включають мимовільні, хоресформні рухи під час максимальної ефективності дії леводопи (так звані дискінезії піку дози - вони зазвичай не супроводжуються болем) та дистонії під час початку та/або фази ослаблення ефекту леводопи (так звані монофазні або двофазні, часто больові дистонії). Щоб запобігти або відтермінувати виникнення рухових ускладнень, обговорюється питання про те, чи слід, якщо можливо, відкласти застосування леводопи у молодих пацієнтів з хворобою Паркінсона. Однак вирішальну роль у розвитку дискінезії відіграє величина добової дози леводопи і, перш за все, тривалість захворювання. Багатьом, якщо не всім, пацієнтам з часом знадобиться леводопа для ефективного контролю симптомів (приблизно 50-90% протягом 4-6 років) [1], [2]. У довгостроковій перспективі, тобто впродовж більше п'яти років хвороби, більшість пацієнтів з хворобою Паркінсона зазвичай не можуть обійтися без препарату леводопи.

Доказова база

Основну базу ефективності леводопи та інгібіторів допа-декарбоксилази на даний час надає дослідження ELLDOPA [3]. Після останньої настанови було опубліковано нове рандомізоване подвійне сліпе дослідження, що було включено до цієї настанови [4].

Ряд досліджень показали, що терапію леводопою, можливо, потрібно відкласти через розвиток моторних флюктуацій [2]. У 2014 році було проведено дослідження, що систематично вивчало взаємозв'язок між тривалістю захворювання, дозою леводопи, тривалістю терапії, віком і розвитком рухових флюктуацій та дискінезій. Пацієнтів із Гани порівнювали з пацієнтами з Італії [1].

Було знайдено мета-аналіз, у якому проаналізовано 14 РКД щодо питання про виникнення дискінезій під час терапії леводопою. Монотерапія леводопою або комбінована терапія, що складається з леводопи з ентакапоном, селегіліном, амантадином та антихолінергічними препаратами, порівнювалася з агоністами дофаміну окремо або у вигляді комбінованої терапії. Середня тривалість лікування становила 46,5 місяців (IQR: 37,5-57) [5].

Результати

Дослідження ELLDOPA [3] було рандомізоване, подвійне сліпе та плацебо-контрольоване в 33 центрах у США та Канаді (п'ять центрів також проводили 123I-бета-СІТ-ОФЕКТ). 361 нелікований пацієнт із хворобою Паркінсона були рандомізовані у чотири терапевтичні групи, які отримували три різні дози леводопи/карбідопи або плацебо: 1) 150/37,5 мг на день (загалом 92 пацієнти), 2) 300/75 мг на день (загалом 88 пацієнтів), 3) 600/150 мг на день (загалом 91 пацієнт), 4) плацебо (загалом 90 пацієнтів).

Леводопа дозозалежно зменшувала ступінь погіршення симптомів ХП. Спостерігалася значуща зміна балів по UPDRS від вихідного рівня до 42-го тижня (порівняно з плацебо): загальне значення ($p < 0,001$). Якість життя, рухова та психологічна сфери також значно покращилися. Показники UPDRS погіршилися в трьох групах леводопи протягом 2-тижневого періоду виведення. Однак вони не опустилися до рівня групи плацебо. Група, яка отримувала найвищу дозу леводопи, продемонструвала найбільше покращення показника UPDRS.

Що стосується розвитку моторних флюктуацій і дискінезій, дослідження 2014 року, що вивчало зв'язок між тривалістю захворювання, дозою леводопи, тривалістю терапії, віком і розвитком моторних флюктуацій та дискінезій включало 91 пацієнта з Гани та відповідало у

співвідношенні 1:2 182 італійським пацієнтам, виявило, що загальна доза леводопи та тривалість захворювання були факторами, які сприяли розвитку моторних ускладнень і дискінезій, тоді як тривалість захворювання на початку терапії леводопою не впливала [1]. Мета-аналіз 2018 року вивчив 14 РКД. Було виявлено, що монотерапія леводопою пов'язана з більшим ризиком розвитку дискінезій, спричинених леводопою (LID), порівняно з іншими методами лікування хвороби Паркінсона (OR=2,82; 95% ДІ: 1,73-4,60). Під час аналізу підгруп було виявлено, що монотерапія леводопою пов'язана з більшим ризиком LID порівняно з монотерапією агоністами дофаміну (OR: 3,45; 95% ДІ: 2,28-5,21) або комбінованою терапією леводопи та агоніста дофаміну (OR: 5,97; 95% ДІ: 2,26-15,76). При порівнянні монотерапії леводопою з комбінованою терапією інгібіторами MAO-B не було достовірної різниці (OR: 0,81; 0,59-1,01). Для пацієнтів, які отримували монотерапію леводопою, порівняно з пацієнтами, які ніколи не отримували леводопу як додаткову терапію, OR для розвитку LID становив 3,27 (95% ДІ: 2,24-4,78), порівняно з пацієнтами, які коли-небудь отримували леводопу як додаткову терапію, він все ще становив 2,82 (95% ДІ: 1,73-4,60). Цікаво, що ні еквівалентна доза леводопи, ні вік пацієнта не мали істотного впливу на розвиток LID [5]. Автори заявили, що досі немає доказів того, що LID залежить від часу або дози.

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні Verschuur et al., що було виконано з моменту розробки останніх настанов, з 2019 року досліджували, чи леводопа плюс інгібітор допа-декарбоксилази також мають хворобомодифікуючий ефект. У дослідженні дві групи пацієнтів порівнювали у рандомізованому подвійному сліпому методі з плановою відстрочкою початку терапії. Одна група отримувала лікування леводопою/карбідопою 100/25 мг тричі на день протягом 80 тижнів (ранній початок), а інша група спочатку отримувала плацебо протягом 40 тижнів, а потім також леводопу/карбідопу 100/25 мг тричі на день протягом наступних 40 тижнів (відтермінований початок). Загалом було включено 445 пацієнтів із первинною кінцевою точкою за шкалою UPDRS між вихідним рівнем і 80 тижнями. Вторинними кінцевими точками були зміни в балах UPDRS за тиждень між 4-м і 40-м тижнями, а також відмінності в інших шкалах оцінки (включаючи когнітивні функції, депресію та умови життя).

Були включені пацієнти з ранньою ХП (діагноз протягом останніх 2 років) та без симптоматичної терапії. Через 80 тижнів не було різниці між двома групами, але була гірша якість життя в групі, яка спочатку не отримувала леводопи/інгібітор допа-декарбоксилази [4].

Через 40 тижнів оцінка UPDRS у групі раннього початку була значно нижчою на $3,1 \pm 10,2$ порівняно з базовою лінією, тоді як у групі відстроченого початку оцінка була на $2,0 \pm 12,3$ вищою порівняно з базовою лінією. Загалом у групі лікування відбулося покращення показника UPDRS на 5,1 (95% ДІ: 2,9–7,2) порівняно з групою відстроченого початку лікування, яка раніше не отримувала лікування. Через 80 тижнів показники двох груп не відрізнялися при порівнянні одна з одною ($27,0 \pm 14,8$ для групи раннього початку та $27,0 \pm 14,3$ для групи відкладеного початку).

Небажані побічні ефекти не відрізнялися за частотою, за винятком більш частого виникнення нудоти на першій фазі в групі раннього старту (23,0% проти 14,3%, $p=0,02$). У групі відстроченого початку дослідження 87 із 223 пацієнтів передчасно перейшли на «відкрите лікування» другої фази дослідження (47 до 22 тижня, 40 до 40 тижня). У групі раннього початку 24 з 222 пацієнтів рано перейшли до другої фази дослідження (5 до 22 тижня, 19 до 40 тижня) [4].

Обґрунтування рекомендації

Дослідження ELLDOPA 2004 року вже показало, що леводопа є найефективнішим засобом лікування ХП. Короткочасні дофамінергічні побічні ефекти рідкісні та зазвичай тимчасові. Однак довготривала терапія леводопою може спричинити дозозалежні моторні ускладнення, такі як флуктуації та дискінезії.

Вже загальноновизнано, що леводопа бере участь у розвитку флуктуацій дії препарату та дискінезій. Нещодавній мета-аналіз підтвердив, що пацієнти, які отримують монотерапію

леводопою, мають вищий ризик розвитку LID [5]. Автори заявили, що досі немає доказів того, що LID залежить від тривалості терапії чи дози. Проте слід застосовувати найнижчу ефективну дозу.

Дослідження Verschuur та ін. з 2019 року вдалося підтвердити, що леводопа має хороший симптоматичний ефект, виміряний різницею UPDRS між групами раннього початку та відстроченого початку після 40 тижнів. Доказів впливу леводопи на курс лікування не було. Пацієнти, які пізніше отримували лікування леводопою за планом відстроченого початку, мали такий самий бал UPDRS після 40-тижневої фази лікування, як і пацієнти, які отримували лікування протягом 80 тижнів.

Рекомендація	Змінені положення (2023)
● Леводопа може використовуватися як монотерапія на ранній стадії ХП, беручи до уваги диференціальні показання, викладені нижче. ● Слід використовувати найменшу можливу, але достатньо ефективну дозу леводопи. ● Згідно з наявними доказами, леводопа не має ні негативного, ні позитивного впливу на прогресування захворювання.	
Сила консенсусу: 91%, консенсус	

Запитання 44: Наскільки ефективними та безпечними є агоністи дофамінових рецепторів порівняно з плацебо або леводопою при монотерапії ранньої стадії ХП?

Передумови

Агоністи дофамінових рецепторів також доступні для монотерапії ХП. Вони зв'язуються переважно з D2-рецепторами смугастого тіла. Передбачається, що вони, особливо у формі з уповільненим вивільненням або трансдермальній формі, викликають менш пульсуючу стимуляцію рецепторів, ніж леводопа [6]. Виникає питання, наскільки ефективними та безпечними є агоністи дофаміну в лікуванні ХП і як вони порівнюються з леводопою з точки зору ефективності та безпеки.

В принципі, неерголінові агоністи дофамінових рецепторів (праміпексол, ропінірол, прибедел, ротиготин, із суворими обмеженнями апоморфін) схвалені як терапія першої лінії.

З нормативних причин ерголінові агоністи дофаміну поки дозволено використовувати лише як препарат другого ряду. Фіброзні зміни в заочеревинній ділянці та в ділянці серцевих клапанів були задокументовані для всіх агоністів дофамінових рецепторів ерголінового ряду, за винятком лізуриду. Зазвичай вони незворотні. Тому використання агоністів дофамінових рецепторів ерголінового ряду більше не рекомендується.

Клінічно доза-залежний ефект на початку лікування важко визначити; у рутинній практиці рекомендується об'єктивно визначати покращення основних симптомів ХП (наприклад, виміряне за допомогою шкали MDS-UPDRS, моторної субшкали) щонайменше на 30% або понад 50%. Загалом такий ефект можна досягти за допомогою всіх агоністів дофамінових рецепторів, які не є ерголіновими. Однак суб'єктивна переносимість агоністів дофаміну іноді незадовільна, тому необхідна заміна препарату. Однак, виходячи з мета-аналізу, можна очікувати, що перехід на інший клас речовин (інгібітори MAO-B або, наприклад, леводопу) або на інший агоніст дофаміну має сенс, оскільки різні агоністи дофаміну можуть мати різний профіль побічних ефектів.

Доказова база

Ефективність агоністів дофаміну в порівнянні з плацебо була продемонстрована в численних централізованих дослідженнях схвалення окремих речовин (останнім часом переважно неерголінових агоністів дофамінових рецепторів). Ефективність також

підтверджується трьома мета-аналізами, в тому числі результатами Кокранівської робочої групи [7], а також рекомендаціями MDS [8]. Дослідження (PD-MED), в якому ефективність не була головною увагою, розглядало питання про те, яку з можливих початкових терапій (леводопа, агоністи дофаміну, інгібітори MAO-B) слід вибрати на початку. У цьому дослідженні 1620 пацієнтів були рандомізовані у співвідношенні 1:1:1 відкрито для терапії леводопою, агоністом дофаміну або інгібітором MAO-B, моторна функція та якість життя, а також когнітивні функції та причини припинення терапії були проаналізовані за допомогою анкет, заповнених пацієнтами [9].

З прагматичних міркувань тут представлено дослідження, у яких порівнювали агоністи дофамінових рецепторів з плацебо чи леводопою, а також дослідження, у яких вивчали інгібітори MAO-B на додаток до вищезгаданих класів препаратів. Дослідження, які досліджували виключно інгібітори MAO-B, представлені під відповідним ключовим питанням.

Після розробки останньої настанови було опубліковано два мета-аналізи, у яких порівнювалися дані про монотерапію агоністами дофаміну, інгібіторами MAO-B та леводопою. Мета-аналіз 2016 року порівнював та статистично аналізував опубліковані дані плацебо-контрольованих досліджень, які вивчали монотерапію леводопою, агоністами дофаміну та інгібіторами MAO-B [10].

В іншому мета-аналізі 2020 року було опубліковано дані про відповідь на лікування агоністами дофаміну каберголіном, праміпексолом, ропініролом і ротиготином та інгібіторами MAO-B селегіліном, разагіліном і сафінамідом, які були проаналізовані та порівняні з даними для леводопи. Значення відносної ефективності були розраховані для різних терапій за допомогою статистичної моделі [11].

Крім того, після того, як були складені останні рекомендації, були опубліковані подальші дослідження та мета-аналізи, в яких досліджувалися окремі агоністи дофаміну, які підсумовані в наступних таблицях. Для повноти в таблицях також перераховані дослідження, які вже були включені в останню настанову.

Таблиця 9: Резюме мета-аналізів і систематичних оглядів щодо ефективності агоністів дофаміну на ранніх стадіях ХП

Дослідження	Кількість досліджень (n)	Агоніст дофаміну проти плацебо або леводопи	Методологічні недоліки та зауваження
(Chen et al. 2017) [12]	12	Ротиготин проти плацебо	
(Giladi et al. 2016) [13]	6	Ротиготин проти плацебо, Ротиготин плюс леводопа проти плацебо	Включення досліджень з пацієнтами на ранній стадії. (леводопа не допускається) і дослідження з пацієнтами з пізньою стадією. (Леводопа як критерій включення)
(Shen and Kong 2018) [14]	3	Праміпексол неуповільненої дії проти уповільненого вивільнення проти плацебо	невелика кількість досліджень, лише 2 дослідження з групою плацебо

Дослідження	Кількість досліджень (n)	Агоніст дофаміну проти плацебо або леводопи	Методологічні недоліки та зауваження
(Márquez-Cruz et al. 2016) [10]	5	Леводопа проти плацебо Праміпексол проти плацебо Разагілін проти плацебо Селегілін проти плацебо	лише праміпексол досліджувався як агоніст ДА
(Binde et al. 2020) [11]	79	4 агоністи ДА (каберголін, праміпексол, ропінірол, ротиготин) проти. 3 інгібітори MAO-B (селегілін, разагілін, сафінамід (як доповнення)) проти. Леводопа проти плацебо	У дослідженні були розраховані відносні розміри ефекту.
(Zhuo et al. 2017) [15]	24	Леводопа, різні агоністи ДА, різні інгібітори MAO-B	Дослідження побічних ефектів, без дослідження ефективності
(Kulisevsky and Pagonabarraga 2010) [16]*	40	Агоніст дофаміну проти плацебо та один одного	Якість навчання не оцінена як добра
(Stowe et al. 2008) [7]*	21	Агоніст дофаміну проти плацебо або леводопи	дуже хороший Кокранівський мета-аналіз
(Fox et al. 2011) [8]*	68, не всі з яких належать до питання	Агоніст дофаміну проти плацебо або леводопи	Цей систематичний огляд обґрунтовує рекомендації Товариства рухових розладів щодо дій
(Baker et al. 2009) [17]*	25	Агоніст дофаміну проти плацебо або леводопи	Мета-аналіз, здається, переоцінює ефект агоністів дофаміну.

**дослідження, що вже були включені в попередні рекомендації*

Таблиця 10: Резюме рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) щодо ефективності агоністів дофаміну на ранніх стадіях ХП

Дослідження	Кількість пацієнтів (n)	Речовина проти плацебо або леводопи	Тривалість спостереження	Методологічні недоліки
(Zesiewicz et al. 2017) [18]	Плацебо: n=40 Ропінірол: 2 мг: n=13, 4 мг: n=41,	Ропінірол в порівнянні з плацебо	13-17 тижнів титрування, потім 4-7	багато підгруп, що зрештою призводить до

Дослідження	Кількість пацієнтів (n)	Речовина проти плацебо або леводопи	Тривалість спостереження	Методологічні недоліки
	8 мг: n=40, 12 мг, n=39, 24 мг: n=13		тижнів підтримки дози, зниження дози 1 тиждень, вимивання 1-2 тижні	невеликої кількості пацієнтів у деяких групах; короткий термін дослідження
(Hauser et al. 2016b) [19]	Плацебо: n=40, Ротиготин (≤ 6 мг): n=41 Ротиготин (≥ 8 мг): n=41	Ротиготин в порівнянні з плацебо	4-7 титрування, потім 12 тижнів підтримки дози, зниження дози до 12 днів, вимивання 28 днів	короткий термін дослідження
(Rascol et al. 2006b) [20] *	Плацебо: n=204 Пірибедил: n=197	Плацебо в порівнянні з пірибедилом	24 місяці	напрочуд сильний ефект пірибедилу, багато центрів в Індії, Мексиці та Аргентині
(Rascol et al. 2006a) [21] *	Ропінірол: n=179 Леводопа: n=89	Ропінірол в порівнянні з леводопою	5 років	Подальше дослідження з малою кількістю закінчених
(Watts et al. 2007) [22] *	Ротиготин: n=181 Плацебо: n=96	Ротиготин в порівнянні з плацебо	27 тижнів	(Останнє спостереження перенесено) LOCF замість ІТТ, непояснені гендерні відмінності
(Jankovic et al. 2007) [23] *	Ротиготин: n=181 Плацебо: n=96	Ротиготин в порівнянні з плацебо	27 тижнів	Це подвійне видання
(Poewe et al. 2011) [24] *	Плацебо: n=103 Праміпексол ретард: n=223 Праміпексол стандарт: n=213	Праміпексол ретард в порівнянні зі стандартним праміпексолом в порівнянні з плацебо	33 тижні, включаючи титрування	
(Mizuno et al. 2013) [25] *	Ротиготин: n=82 Плацебо: n=90	Ротиготин в порівнянні з плацебо	12 тижнів, включаючи титрування	відносно високий рівень відсіву

Дослідження	Кількість пацієнтів (n)	Речовина проти плацебо або леводопи	Тривалість спостереження	Методологічні недоліки
(Schapira et al. 2013) [26] *	Плацебо: n=261 Праміпексол: n=274	Праміпексол в порівнянні з плацебо	15 місяців, відкладений старт. Verum через 9 (6) місяців	Лише деякі пацієнти отримували ОФЕКТ-СІТ візуалізацію.

* - дослідження, що вже були включені в попередні рекомендації

З моменту розробки останніх настанов було опубліковано огляд [27] і мета-аналіз [28] порушень контролю імпульсів під дією агоністів дофаміну.

Результати

У мета-аналізі 2020 року, у якому порівнювали монотерапію агоністами дофаміну (каберголін, праміпексол, ропінірол і ротиготин), монотерапію інгібіторами MAO-B селегіліном, разагіліном і монотерапію леводопою, усі досліджувані агоністи дофаміну, інгібітори MAO-B та леводопи були ефективними порівняно з плацебо щодо покращення моторики (UPDRS). Для всіх речовин була розрахована відносна ефективність. Найефективнішою терапією був ропінірол (значення ефективності: 2,171; 95% ДІ: 1,888–2,489), за ним йшла леводопи (2,017; 1,733–2,336). Трохи менш ефективними, але такими ж ефективними були праміпексол (1,774; 1,607–1,958), ротиготин (1,745; 1,514–2,009), селегілін (1,697; 1,491–1,924) і разагілін (1,657; 1,509–1,818). Найменш ефективним був каберголін (1,402; 1,114–1,732). Що стосується серйозних побічних ефектів, вони виникали частіше при застосуванні праміпексолу, ніж при застосуванні плацебо. Такого не відмічено з усіма іншими препаратами [11]. Шкірні побічні ефекти не були описані в цьому дослідженні. Мета-аналіз Chen et al. з 2017 р. [12], який досліджував дослідження з ротиготином проти плацебо, виявив, що при застосуванні ротиготину виникало більше побічних ефектів, ніж при застосуванні плацебо, хоча в цьому аналізі не було проаналізовано окремі побічні ефекти.

У систематичному огляді 2016 року порівнювали та статистично аналізували опубліковані дані плацебо-контрольованих досліджень, що вивчали монотерапію леводопою, агоністами дофаміну та інгібіторами MAO-B. Були включені дослідження з леводопою, праміпексолом, разагіліном і селегіліном. Загалом пацієнти, які отримували лікування леводопою, мали найбільше покращення моторного UPDRS порівняно з плацебо, за яким йшли праміпексол і селегілін. Що стосується нудоти та галюцинацій, у цьому мета-аналізі не було суттєвих відмінностей у непрямому груповому порівнянні між лікуванням леводопою, праміпексолом, разагіліном і селегіліном. Дискінезія виникала частіше у пацієнтів, які отримували лікування леводопою [10].

У недавньому огляді розлади контролю над імпульсами аналізувалися у відношенні агоністів дофамінових рецепторів. Порушення контролю над імпульсами виникають частіше при лікуванні агоністами дофамінових рецепторів. У перші 2,5 роки терапії порушення контролю імпульсів спостерігаються рідше, ніж у наступні 2,5 роки [27]. Мета-аналіз показав, що молодий вік, чоловіча стать, більша тривалість хвороби, тривалість терапії агоністами дофамінових рецепторів, більш високі дози та куріння пов'язані з вищим ризиком розвитку розладів контролю імпульсів [28].

Попередні дослідження ротиготину показали, що місцеві шкірні реакції є одними з найпоширеніших побічних ефектів ротиготину під час трансдермальної терапії ротиготином [29]. Подвійне масковане дослідження, в якому випробуваних було рандомізовано на 3 групи (праміпексол, ротиготин, плацебо), також показало, що шкірні реакції є специфічними для ротиготину. У цьому дослідженні шкірні реакції виникали частіше у пацієнтів, які отримували

ротиготин, хоча дві інші групи також отримували фіктивний пластир. За ефективністю ротиготин не поступався праміпексолу [30]. Слід зазначити, що це дослідження проводилося до виходу на ринок таблеток праміпексолу з пролонгованим вивільненням.

З даних мета-аналізу 2020 року можна зробити висновок, що ропінірол може бути ефективнішим, ніж інші агоністи дофаміну. Як побічну дію ротиготину слід враховувати місцеві шкірні реакції в ділянці застосування. Що стосується порівняння ефективності між ропініролом і леводопою, дані неоднозначні. Інші агоністи дофаміну менш ефективні, ніж леводопа. Проблема полягає в тому, що порівняння еквівалентних доз не може бути отримано з мета-аналізу.

Поки немає прямих порівняльних досліджень між поточними препаратами уповільненого вивільнення окремих доступних агоністів дофаміну, неможливо остаточно відповісти на питання про порівняння ефективності окремих агоністів дофаміну.

У дослідженні PD-MED не було суттєвої різниці між початком терапії леводопою або агоністами дофаміну протягом 7 років лікування щодо рухової функції, яку пацієнт самостійно оцінює. Однак частота припинення лікування була вищою з агоністами дофаміну, ніж з леводопою [9].

Нижче результати мета-аналізів і рандомізованих контрольованих досліджень, що аналізували окремі агоністи дофаміну, підсумовані у формі таблиці. Для повноти картини також перераховані дослідження, що вже були включені в останню настанову. Вони були позначені *.

Таблиця 11: Кінцеві точки мета-аналізів і систематичних оглядів агоністів дофаміну на ранніх стадіях

Дослідження	Ефективність проти плацебо	Ефективність проти леводопи	Безпека: рухові флюктуації	Переносимість: дискінезії, дистонії	Переносимість: немоторні побічні реакції
(Chen et al. 2017) [12]	Ротиготин краще	не досліджено	не повідомляється	в одному дослідженні частіше зустрічається з ротиготином	Побічні реакції частіше зустрічаються при застосуванні ротиготину
(Giladi et al. 2016) [13]	Ротиготин краще (на всіх стадіях)	не досліджено	не досліджено	не досліджено	не досліджено
(Márquez-Cruz et al. 2016) [10]	Праміпексол краще	Леводопа краще	не повідомляється	частіше з леводопою	немає істотних відмінностей
(Binde et al. 2020) [11]	Ропінірол, праміпексол, ротиготин, каберголін краще	Ропінірол краще, Праміпексол, ротиготин, каберголін гірше	не повідомляється	частіше з леводопою	частіше з праміпексолом, незначно частіше з іншими речовинами
(Zhuo et al. 2017) [15]	не перевірено	не перевірено		частіше з леводопою порівняно з плацебо, частіше з агоністами порівняно з плацебо	Нудота, втома, запаморочення частіше спостерігаються при застосуванні агоністів порівняно з плацебо. Галюцинації частіше

Дослідження	Ефективність проти плацебо	Ефективність проти леводопи	Безпека: рухові флюктуації	Переносимість: дискінезії, дистонії	Переносимість: немоторні побічні реакції
					зустрічаються при застосуванні ропініролу порівняно з плацебо
(Kulisevsky and Pagonabarraga 2010) [16]*	не перевірено	не перевірено		Ропінірол краще леводопи	Відмінності агоністів
(Stowe et al. 2008) [7]*	Агоніст краще	Леводопа краще	Агоніст краще	Агоніст краще	Леводопа краще
(Fox et al. 2011) [8]*, §	Пірибедил, праміпексол, ропінірол, ротиготин, каберголін, перголід краще				
(Baker et al. 2009) [17]*	Агоніст краще	Леводопа краще	Агоніст краще	Агоніст краще	Леводопа краще

* - дослідження, які вже були включені в попередні рекомендації

§ - огляд по суті містить клінічні рекомендації щодо дій

Таблиця 12: Кінцеві точки рандомізованих контрольованих досліджень агоністів дофаміну на ранніх стадіях

Дослідження	Ефективність порівняно з плацебо (первинна кінцева точка)	Ефективність проти леводопи (первинна кінцева точка)	Безпека: рухові ускладнення	Толерантність (первинний/вторинний ВП) Виникнення дискінезій	Толерантність до немоторних побічних реакцій
(Zesiewicz et al. 2017) [18]	Ропінірол кращий, але лише значно в групі однієї дози	не досліджено	не повідомляється	1 пацієнт з ропініролом, жоден пацієнт з плацебо	Нудота, втома, головний біль, сонливість, артеріальна гіпертензія, блювання
(Hauser et al. 2016a) [31]	Ротиготин краще	не досліджено	не повідомляється	не частіше, ніж з плацебо	не частіше, ніж плацебо
(Rascol et al. 2006b) [20]*	Пірибедил краще		не значний		нудота, артеріальна гіпотензія, сонливість
(Rascol et al. 2006a) [21]*			не повідомляється	Ропінірол краще	не повідомляється
(Watts et al. 2007) [22]*	Ротиготин краще				місцева реакція, сонливість, нудота, головний біль

Дослідження	Ефективність порівняно з плацебо (первинна кінцева точка)	Ефективність проти леводопи (первинна кінцева точка)	Безпека: рухові ускладнення	Толерантність (первинний/вторинний ВП) Виникнення дискінезій	Толерантність до немоторних побічних реакцій
(Poewe et al. 2011) [24]*	Праміпексол пролонгованого вивільнення (ER) і праміпексол негайного вивільнення (IR) є кращими				сонливість, нудота, запор, сонливість, сухість у роті
(Mizuno et al. 2013) [25]*	Ротиготин краще		2 летальні випадки під час лікування ротиготином, які не вважаються залежними від терапії		не повідомляється в оригінальній публікації
(Schapira et al. 2013) [26]*	Незначний				Нудота, набряки, втома, сонливість, галюцинації

* - дослідження, які вже були включені в попередні рекомендації

Обґрунтування рекомендації

Дослідження послідовно показують, що агоністи дофаміну ефективні порівняно з плацебо в лікуванні ранньої стадії ХП. Що стосується порівняння з леводопою, дані залишаються недостатніми. У зв'язку з цим існує лише одне РКД 2006 року з невеликою кількістю пацієнтів, які завершили дослідження, у якому леводопу порівнювали з агоністом дофамінового рецептору, що не є ерготаміновим (ропінірол), і ропінірол показав кращі результати, ніж леводоба, щодо ризику виникнення дискінезій.

Нещодавній мета-аналіз 2016 року, у якому порівнювалися різні види монотерапії, виявив, що пацієнти, які отримували леводопу, мали найкращий симптоматичний ефект порівняно з пацієнтами, які отримували агоністи дофаміну або інгібітори МАО-В, хоча цей мета-аналіз не включав дослідження з оцінкою ропініролу [10].

Цікаво, що мета-аналіз 2020 року, проведений Binde та ін., виявив найбільшу ефективність ропініролу, навіть випереджаючи леводопу [11], хоча порівняння базувалося на розрахованих значеннях ефективності, без будь-яких досліджень, що порівнювали б усі препарати.

Найпоширенішими побічними ефектами агоністів дофаміну в дослідженнях є нудота, втома, сонливість і, для ротиготину, що застосовується у вигляді пластиру, місцеві шкірні реакції. Крім того, розлади контролю імпульсів виникають частіше при застосуванні агоністів дофаміну, ніж при застосуванні плацебо. У дослідженнях праміпексолу повідомлялося про набряк як побічну реакцію. Серцеві вальвулопатії - це головна проблема агоністів дофаміну ерготомінового ряду, тому ці активні інгредієнти більше не можна використовувати.

Дискінезії виникають, коли захворювання триває кілька років при пероральному застосуванні леводопи, коли для досягнення антикінетичного ефекту потрібна ефективна доза леводопи, яка перевищує поріг дискінезії.

Рекомендація	Модифіковані положення (2023)
● Неерголінові агоністи дофаміну можна використовувати для початкової монотерапії на ранніх стадіях ХП, беручи до уваги диференціальні показання, викладені нижче. ● Неерголіновий агоніст дофаміну слід титрувати до клінічно ефективної, але добре переносимої дози. ● Якщо побічні ефекти, що виникають при застосуванні неерголінових агоністів дофаміну, перешкоджають адекватній терапії, інший клас речовин (леводопа або інгібітори МАО-В) або, якщо необхідно, інший неерголіновий агоніст дофаміну слід використовувати для початкової монотерапії.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 45: Наскільки ефективними та безпечними є інгібітори МАО-В порівняно з плацебо або леводопою чи агоністами дофаміну в монотерапії ранньої стадії ХП?

Передумова

Селективні інгібітори моноаміноксидази В (інгібітори МАО-В) блокують розпад дофаміну, підвищуючи його рівень у смугастому тілі. Інгібітори МАО-В разагілін і селегілін застосовуються як монотерапія ХП; сафінамід не схвалений для монотерапії. У затверджених дозах інгібітори МАО-В не викликають небажаної реакції після вживання їжі, багатої на тирамін (так званий ефект тираміну або сирний ефект), і тому безпечніші порівняно з неселективними інгібіторами. Спочатку інгібітори МАО-В були введені для симптоматичного лікування пізніх стадій ХП. Пізніше їх також використовували для лікування ХП на ранніх стадіях, вважаючи, що, окрім симптоматичного ефекту, вони також мають нейропротекторні властивості. Питання, що ставиться тут, полягає в тому, чи ефективні інгібітори МАО-В у симптоматичному лікуванні ранньої стадії ХП.

Доказова база

З 2005 року не було опубліковано жодного дослідження, яке вивчало б ефективність інгібіторів МАО-В порівняно з леводопою при лікуванні ранньої стадії ХП. Після 2005 року не було опубліковано жодних відповідних досліджень, що вивчали б порівняння між інгібіторами МАО-В та агоністами дофаміну.

Після опублікування останніх настанов було опубліковано кілька мета-аналізів і систематичних оглядів, що аналізують інгібітори МАО-В при ХП. Окрім досліджень ефективності, у дослідженні PD-MED вивчалось, яку з можливих початкових терапій (леводопа, агоністи дофаміну, інгібітори МАО-В) слід обрати на початку. 1620 пацієнтів були рандомізовані у співвідношенні 1:1:1 відкрито для терапії леводопою, агоністом дофаміну або інгібітором МАО-В, і були проаналізовані анкети, заповнені пацієнтами, моторна функція та якість життя, а також когнітивні функції та припинення терапії [9].

Таблиця 13: Резюме поточних мета-аналізів і систематичних оглядів інгібіторів МАО-В на ранніх стадіях.

Дослідження	Кількість досліджень (n)	Інгібітори МАО-В порівняно з плацебо або леводопою	Методологічні недоліки та зауваження
(Binde et al. 2018) [32]	27	Разагілін порівняно з плацебо та як доповнення до леводопи Селегілін порівняно з плацебо та як доповнення до леводопи	Дослідження обчислює відносні розміри ефекту, незрозуміло, які з досліджень були повторно проаналізовані в наведеному

Дослідження	Кількість досліджень (n)	Інгібітори MAO-B порівняно з плацебо або леводопою	Методологічні недоліки та зауваження
		Сафінамід проти плацебо та як доповнення до леводопи	нижче дослідженні.
(Binde et al. 2020) [11]	79	4 агоністи DA (каберголін, праміпексол, ропінірол, ротиготин) проти. 3 інгібітори MAO-B (селегілін, разагілін, сафінамід (як доповнення)) проти. Леводопи проти плацебо	Дослідження розраховує відносні розміри ефекту, незрозуміло, які дослідження з дослідження вище були повторно проаналізовані.
(Chang et al. 2017)[33]	10	Разагілін окремо або як доповнення порівняно з плацебо	
(Hauser et al. 2016a) [31]	2	Разагілін проти плацебо	Мета-аналіз дослідження TEMPO та ADAGIO
(Márquez-Cruz et al. 2016) [10]	5	Леводопи проти плацебо Праміпексол проти плацебо Разагілін проти плацебо Селегілін проти плацебо	
(Zhuo et al. 2017) [15]	110	10 різних ліків, включаючи селегілін і разагілін	

З моменту розробки останніх настанов було опубліковано одне дослідження фармакокінетики (у здорових суб'єктів) і два дослідження ефективності (у пацієнтів з хворобою Паркінсона), у яких досліджувалися інгібітори MAO-B. Вони перераховані в таблиці нижче.

В останню версію рекомендацій було включено чотири рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) (Biglan 2006 [34], Hauser 2009 [35], Olanow 2009 [36], Pahlagen 2006 [37]). Одне РКД (Tolosa, 2012) було виключено з аналізу, оскільки воно не включало пацієнтів з хворобою Паркінсона на ранній стадії. Чотири дослідження, що вже були включені до останньої версії рекомендацій, також перелічені в таблиці.

Таблиця 14: Резюме рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) інгібіторів MAO-B на ранніх стадіях

Дослідження	Кількість пацієнтів (n)	Речовина проти плацебо або леводопи	Тривалість спостереження	Методологічні недоліки
(Elgart et al. 2019) [38]	64 здорові добровольці	не досліджено		дослідження чистої фармакокінетики та безпеки, одноцентрове дослідження, здорові добровольці Порівняння 32 японців з 32 європеїдами
(Hattori et al. 2019) [39]	Разагілін: n=118 Плацебо: n=126	Разагілін	26 тижнів	Багатоцентрове дослідження, проведене в Японії

Дослідження	Кількість пацієнтів (n)	Речовина проти плацебо або леводопи	Тривалість спостереження	Методологічні недоліки
(Mizuno et al. 2017) [40]	Селегілін: n=146 Плацебо: n=146	Селегілін	12 тижнів	Багатоцентрове дослідження, проведене в Японії
(Biglan et al. 2006) [34] *	Плацебо: n=132 Разагілін: n=124 (1 мг), n=124 (2 мг)	Плацебо проти разагіліну, разагіліну проти разагіліну	6 місяців плацебо проти разагіліну, потім 12 місяців Разагілін проти разагіліну	Переоцінка, відсутність інформації про змішування та рандомізацію, відсутність опису процесу засліплення, достатній, високий рівень відсіву
(Hauser et al. 2009) [35] *	Плацебо: n=138 Разагілін (1 мг): n=128 (ранній початок) і n=138 (пізній початок)	Плацебо проти разагіліну, разагіліну проти разагіліну	6 місяців плацебо проти разагіліну, потім 6 місяців Разагілін проти Разагіліну	Переоцінка, важка інтерпретація з накладанням ефектів у відкритому розширенні, високий відсоток вибування
(Pålhagen et al. 2006) [37] *	Плацебо: n=76 Селегілін (10 мг): n=81 пізніше в комбінації з леводопою (індивідуальна доза)	Плацебо проти селегіліну	Монотерапія плацебо або селегіліном, пізніше комбінована терапія леводопою, до 7 років	Методологія недостатня для демонстрації впливу на перебіг захворювання
(Olanow et al. 2009) [36] *	Разагілін 1 мг ранній початок: n=300 Розагілін 1 мг, відстрочений початок: n=288 Разагілін 2 мг ранній початок: n=295 Розагілін 2 мг, відстрочений початок: n=293	Плацебо проти разагіліну, Разагілін проти разагіліну	36 тижнів прийому разагіліну проти плацебо, потім 72 тижні раннього початку прийому разагіліну проти відкладеного початку	Ефект лише для разагіліну 1 мг, але не для 2 мг, різницю неможливо пояснити. На дизайн відстроченого старту також впливає симптоматичний ефект.

* - дослідження, які вже були включені в попередні рекомендації

Результат

Дослідження PD-MED не показало різниці в самооцінці рухової функції у пацієнтів, які отримували лікування леводопою, агоністами дофамінових рецепторів або інгібіторами MAO-B. Однак у групі пацієнтів, які отримували інгібітори MAO-B, найвищий відсоток припинення лікування спостерігався протягом семи років дослідження, що свідчить про те, що довготривалий симптоматичний ефект інгібіторів MAO-B був недостатнім [9].

Результати мета-аналізів і РКД, що оцінюють інгібітори MAO-B, підсумовані в таблицях нижче.

Таблиця 15: Кінцеві точки мета-аналізів і систематичних оглядів інгібіторів MAO-B на ранніх стадіях.

Дослідження	Ефективність проти плацебо	Ефективність проти леводопи	Безпека: рухові флюктуації	Переносимість: дискінезії, дистонії	Переносимість: немоторні побічні реакції
(Binde et al.	Разагілін,	не перевірено	не	не збільшився	не збільшився

Дослідження	Ефективність проти плацебо	Ефективність проти леводопи	Безпека: рухові флюктуації	Переносимість: дискінезії, дистонії	Переносимість: немоторні побічні реакції
2018) [32]	селегілін, сафінамід краще		повідомляється	порівняно з плацебо	порівняно з плацебо
(Binde et al. 2020) [11]	Разагілін, селегілін, сафінамід краще	Разагілін гірше Селегілін гірше	не повідомляється	не повідомляється	не збільшився порівняно з плацебо
(Chang et al. 2017) [33]	Разагілін краще	не перевірено	не повідомляється	не повідомляється	не повідомляється
(Hauser et al. 2016a) [31]	Разагілін краще	не перевірено	не досліджено	не досліджено	не досліджено
(Márquez-Cruz et al. 2016) [10]	Разагілін краще Селегілін краще	Леводопа краще	не повідомляється	не повідомляється	рідше з інгібіторами MAO-B порівняно з агоністами DA або леводопою
(Zhuo et al. 2017) [15]	Разагілін краще Селегілін краще	Леводопа краще	не повідомляється	не повідомляється	лише опосередковано через рівень припинення, в якому також відіграє роль недостатня ефективність

Таблиця 16: Кінцеві точки рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) інгібіторів MAO-B на ранніх стадіях

Дослідження	Ефективність порівняно з плацебо (первинна кінцева точка)	Ефективність проти леводопи (первинна кінцева точка)	Безпека: рухові ускладнення	Переносимість (Первинний/Вторинний ВП) Виникнення дискінезій	Переносимість Немоторні побічні реакції
(Elgart et al. 2019) [38]	не досліджено	не досліджено	не досліджено	не досліджено	немає чіткої різниці між разагіліном і плацебо
(Hattori et al. 2019) [39]	Разагілін краще	не досліджено	не повідомляється	не досліджено	Головні болі та екзема частіше зустрічаються при прийомі разагіліну
(Mizuno et al. 2017) [40]	Селегілін краще	не досліджено	не повідомляється	не досліджено	
(Biglan et al. 2006) [34] *	Разагілін в обох концентраціях є кращим на ранньому				

Дослідження	Ефективність порівняно з плацебо (первинна кінцева точка)	Ефективність проти леводопи (первинна кінцева точка)	Безпека: рухові ускладнення	Переносимість (Первинний/Вторинний ВП) Виникнення дискінезій	Переносимість Немоторні побічні реакції
	початку				
(Hauser et al. 2009) [35] *	Прийом разагіліну краще розпочати рано				
(Pålhagen et al. 2006) [37] *	Селегілін краще		немає різниці між двома комбінованими методами лікування		
(Olanow et al. 2009) [36] *	Разагілін є кращим в обох концентраціях на ранньому початку				трохи більше побічних реакцій для разагіліну 2 мг в активній фазі

* - дослідження, які вже були включені в попередні рекомендації

З цих досліджень також ясно, що інгібітори МАО-В ефективні на ранніх стадіях ХП щодо цільових моторних симптомів. Інгібітори МАО-В менш ефективні, ніж леводопа. У недавньому мета-аналізі селегілін і разагілін були такими ж ефективними, як агоністи дофаміну праміпексол і ротиготин, і менш ефективні, ніж агоніст дофаміну ропінірол у використуваних дозах [11]. У 2017 році було проведено вторинний аналіз дослідження NET-PD-LS1, дослідження з оцінки моногідрату креатину. Вторинний аналіз вивчив, чи впливала тривалість лікування інгібіторами МАО-В на швидкість клінічного погіршення в досліджуваній популяції. Це дослідження показало, що пацієнти, які отримували лікування інгібіторами МАО-В протягом більш тривалого періоду, відчували менше клінічного погіршення [41]. Хоча загальний консенсус полягає в тому, що уповільнення прогресування захворювання за допомогою інгібіторів МАО-В не було переконливо продемонстровано, ці дані є додатковими доказами того, що інгібітори МАО-В можуть затримувати прогресування захворювання. Слід зазначити, що немає порівняльних даних щодо подібних тривалих періодів лікування для інших лікарських засобів для лікування ХП. Крім того, більша тривалість лікування інгібіторами МАО-В може призвести до упередженого вибору пацієнтів із більш легким перебігом.

Що стосується ефективності порівняння інгібіторів МАО-В та агоністів дофамінових рецепторів, британське дослідження [42] показало незначну різницю за шкалою Вебстера між групами лікування бромокриптином і леводопою плюс селегілін у 9-річному періоді спостереження.

Що стосується рухових ускладнень, дослідження Caraceni та Musicco [43] не виявило істотної різниці в наступних категоріях після середнього спостереження протягом 34 місяців:

- Моторні флуктуації
- Тривалість часу до появи моторних флуктуацій
- Частота виникнення дискінезій
- Різниця в часі до початку дискінезії між агоністами дофаміну та інгібіторами МАО-В

У британському дослідженні [42] не було суттєвих відмінностей у смертності між групами лікування леводопою плюс селегіліном і бромокриптином.

В іншому дослідженні [43] також не було істотної різниці в смертності між пацієнтами, які отримували агоністи дофаміну, і тими, хто отримував селегілін.

Щодо припинення участі, в одному [43] з досліджень були зроблені такі висновки:

- Більшість припинень дослідження в групі агоністів дофаміну було спричинено нудотою/блюванням або постуральною гіпотензією або їх поєднанням (43/53 хворих).

- Більшість припинень у групі селегіліну відбулося в перші шість місяців через недостатню ефективність.

- Комбіноване лікування було розпочато у 40,7% пацієнтів, які отримували терапію агоністами дофаміну, і у 63,9% пацієнтів, які отримували селегілін.

- Початок лікування леводопою можна було відкласти в середньому на 30 місяців у групі агоністів дофаміну та на 15 місяців у групі селегіліну.

Обґрунтування рекомендації

Сучасні мета-аналізи та РКД також показали, що інгібітори МАО-В ефективні в лікуванні ХП на ранніх стадіях. Найкращі дані доступні для разагіліну. Немає досліджень, у яких прямо порівнювали б інгібітори МАО-В, агоністи дофаміну та леводопа. Пряме порівняння може бути неадекватно оцінено лише за допомогою мета-аналізу. Сафінамід не схвалений для монотерапії.

Питання про можливий нейропротекторний або модифікуючий ефект інгібіторів МАО-В досі остаточно не з'ясовано. Хоча нейропротекторний або модифікуючий ефект інгібіторів МАО-В ніколи не був однозначно продемонстрований, вторинний аналіз дослідження, опублікованого в 2017 році, свідчить про те, що більша тривалість лікування інгібіторами МАО-В могла призвести до менш серйозного клінічного погіршення ХП [41].

Рекомендація	Модифіковані положення (2023)
Інгібітори МАО-В селегілін або разагілін можна використовувати для монотерапії на ранніх стадіях ХП, беручи до уваги диференціальні показання, викладені нижче, якщо очікуваний порівняно легкий симптоматичний ефект виявляється достатнім.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 46: Наскільки ефективним і безпечним є амантадин у порівнянні з плацебо або леводопою чи агоністами дофаміну при монотерапії ранньої стадії ХП?

Передумова

Ефективність амантадину щодо моторних симптомів ХП була виявлена випадково в 1960-х роках, коли його використовували як противірусний препарат у пацієнтів з ХП, хворих на грип (Schwab 1969). Точний механізм дії не повністю вивчений і може бути багатофакторним. Амантадин впливає на пресинаптичне вивільнення дофаміну, діє як інгібітор зворотного захоплення катехоламінів у пресинаптичному нервовому закінченні, постсинаптично модулює спорідненість дофамінових рецепторів, а також має антихолінергічні ефекти, а також антагоністичну дію на глутаматні рецептори N-метил-D-аспартату (NMDA). З моменту вперше описаного симптоматичного протипаркінсонічного ефекту амантадин використовується клінічно як можлива альтернатива дофамінергічним препаратам у лікуванні ранніх стадій ХП.

Доказова база

Немає поточних досліджень, що вивчали б амантадин у монотерапії ХП.

Результат

Амантадин має антидискінетичний ефект при дискінезії, спричиненій леводопою. Досі немає даних про користь монотерапії ХП [44].

Обґрунтування рекомендації

Високоякісний систематичний аналіз [45] показав, що недостатньо доказів ефективності та безпеки амантадину в симптоматичному лікуванні ранніх стадій ХП. Ця точка зору була підтверджена в недавній оглядовій статті [44].

Рекомендація	Змінені положення (2023)
Амантадин не слід застосовувати як монотерапію на ранніх стадіях ХП.	
Сила консенсусу: 96,2%, сильний консенсус	

Запитання 47: Наскільки ефективними та безпечними є антихолінергічні препарати порівняно з плацебо або леводопою чи агоністами дофаміну в монотерапії ранньої стадії ХП?

Передумова

Антихолінергічні препарати, що зазвичай використовуються при лікуванні ХП, діють через селективну блокаду мускаринових рецепторів смугастого тіла і головним чином через модульоване вивільнення дофаміну в базальних гангліях. Починаючи з використання гіосцину/скополаміну бутилброміду, антихолінергічні засоби представляють групу речовин, яка використовувалася найдовше і використовується досі. Дослідження ефективності та переносимості в основному проводилися до введення дофамінергічних речовин і зазвичай не відповідають сучасним методичним вимогам. У зв'язку з цим постає питання про те, які докази досліджень існують щодо ефективності та переносимості антихолінергічних препаратів при ХП і яку силу рекомендацій можна надати щодо їх застосування.

Доказова база

З моменту розробки останніх настанов не було опубліковано рандомізованих контрольованих досліджень, які вивчали б ефект антихолінергічних засобів у монотерапії ХП.

Результат

Оскільки з моменту складання останньої настанови не було опубліковано жодного рандомізованого дослідження з аналізом антихолінергічних засобів, доказова база не змінилася з часу складання останньої настанови.

Обґрунтування рекомендації

Даних рандомізованих досліджень щодо ефективності та переносимості антихолінергічних засобів при ХП недостатньо. Їх ефективність не може бути достатньо кількісно оцінена на основі наявних даних, але в цілому вони видаються досить слабкими.

Рекомендація	Модифіковані положення (2023)
● Антихолінергічні препарати не слід використовувати як монотерапію на ранній стадії ХП. ● У абсолютно виняткових випадках можна розглянути застосування антихолінергічних	

засобів для лікування тремору, який не можна лікувати іншим способом (див. Розділ 3.6).

Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус

Запитання 48: Як вік, умови життя, супутні захворювання, медикаменти та суб'єктивні переваги впливають на вибір класів препаратів, схвалених для монотерапії на ранній стадії ХП (леводопа, агоністи дофаміну, інгібітори МАО-В, амантадин, антихолінергічні засоби)?

Передумови

Вік, умови життя та супутні захворювання можуть мати великий вплив на варіанти лікування ХП. При розгляді ефективності різних медикаментозних терапій у лікуванні ранньої ХП, крім безпосередньої клінічної ефективності, важливу роль відіграють потенційні відмінності в смертності, появі моторних флуктуацій та необхідності додаткової терапії леводопою в подальшому перебігу захворювання.

Численні препарати доступні для монотерапії ХП. До них належать:

- Леводопа (у комбінації з інгібітором декарбоксилази)
- Агоністи дофамінових рецепторів неерготамінового ряду
- Інгібітори МАО-В (селегілін, разагілін).

Рекомендація	Змінені положення (2023)
Під час вибору різних класів препаратів для початкової монотерапії слід враховувати різний розмір ефекту щодо ефективності, побічних ефектів, віку пацієнта, супутніх захворювань та психосоціальних потреб.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 49: Як стать впливає на вибір класів препаратів, схвалених для монотерапії на ранній стадії ХП (леводопа, агоністи дофамінових рецепторів, інгібітори МАО-В, амантадин, антихолінергічні засоби)?

Доказова база

Недавній огляд обговорював гендерні відмінності при рухових розладах. Таким чином, чоловікам потрібні більш високі дози дофамінергічних препаратів, можливо, через більшу масу тіла, тоді як жінки частіше відчувають флуктуації та дискінезії. Дані щодо інфузійної терапії леводопою, інгібіторами КОМТ або інгібіторами МАО-В відсутні. Подібним чином наразі немає рекомендацій щодо гендерно-специфічного лікування ХП [46].

Результат

Немає досліджень стосовно гендерно-специфічної терапії ХП.

Обґрунтування рекомендації

Оскільки доказів щодо гендерно-специфічної терапії ХП немає, стать не повинна впливати на вибір ранньої монотерапії ХП.

Рекомендація	Нові положення (2023)

Стать наразі не має значення при виборі форми терапії ХП.

Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус

Запитання 50: Чи впливає початковий вибір класів препаратів, схвалених для монотерапії ХП на ранніх стадіях (леводопа, агоністи дофамінових рецепторів, інгібітори МАО-В, амантадин, антихолінергічні засоби) на довгостроковий перебіг захворювання (наприклад, щодо розвитку флуктуацій або дискінезій)?

Передумови

ХП терапія триває протягом усього життя. Через тривалість терапії виникає питання, чи може терапія вплинути на тривалий перебіг захворювання і, зокрема, на розвиток дискінезій.

Доказова база

Існують дослідження, які порівнювали ризик розвитку флуктуацій і дискінезій під час терапії леводопою з іншими формами ХП терапії. Вони представлені під питанням 43 цього розділу. Щодо доказової бази щодо впливу на перебіг захворювання, будь ласка, зверніться до розділу про хворобо-модифікуючу терапію.

Результат

Результати порівняльних досліджень між терапією леводопою та іншими формами терапії щодо розвитку дискінезій представлені в цьому розділі під питанням 43. Не існує терапії, яка б впливала на перебіг захворювання. Подробиці описано в розділі про хворобо-модифікуючу терапію.

Обґрунтування рекомендації

Під час курсу ХП неминує виникати флуктуації ефекту та дискінезія. Зв'язок між дозою леводопи, тривалістю захворювання або віком пацієнта залишається суперечливим.

Амантадин і антихолінергічні засоби не слід застосовувати для лікування хвороби Паркінсона на ранніх стадіях. Оскільки існує ефективна терапія ХП на ранніх стадіях за допомогою агоністів дофаміну та інгібіторів МАО-В, їх спочатку слід призначати молодшим пацієнтам і віддавати перевагу над монотерапією леводопою, якщо це дозволяє індивідуальний профіль побічних ефектів.

Рекомендація	Нові положення (2023)
● Жоден із затверджених протипаркінсонічних препаратів не має доведеної ефективності модифікації захворювання (див. розділ 3.24). ● Моторні коливання та дискінезії спостерігаються раніше під час перебігу захворювання після початкової монотерапії леводопою, особливо при високих дозах та пульсуючому введенні, ніж при початковій монотерапії інгібіторами МАО або агоністами дофамінових рецепторів. ● У біологічно молодших пацієнтів слід розглянути перевагу агоністів дофамінових рецепторів або інгібіторів МАО-В перед леводопою. ● Пацієнти, яким потрібна леводопа як початкова монотерапія, також повинні отримувати її. ● Причинами початкового застосування леводопи можуть бути, наприклад: ○ Тяжкість симптомів ○ Необхідність швидкого настання терапевтичного ефекту ○ Мультиморбідність	

- спостережувані або очікувані побічні ефекти інших груп препаратів (наприклад, розлади контролю імпульсів на тлі прийому агоністів)
- Можливо краща індивідуальна переносимість

Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус

Література

1. Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Amboni M, Cereda E, et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain*. 2014;137(Pt 10):2731-42
2. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol*. 2010;68(1):18-27
3. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2498-508
4. Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, Post B, Bloem BR, van Hilten JJ, et al. Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(4):315-24
5. Giannakis A, Chondrogiorgi M, Tsironis C, Tatsioni A, Konitsiotis S. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: still no proof? A meta-analysis. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018;125(9):1341-9
6. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17013
7. Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, van Hilten J, Ferreira J, Hawker RJ, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):Cd006564
8. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26 Suppl 3:S2-41
9. Gray R, Ives N, Rick C, Patel S, Gray A, Jenkinson C, 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(9949):1196-205
10. Márquez-Cruz M, Díaz-Martínez JP, Soto-Molina H, De Saráchaga AJ, Cervantes-Arriaga A, Llorens-Arenas R, Rodríguez-Violante M. A systematic review and mixed treatment comparison of monotherapy in early Parkinson's disease: implications for Latin America. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016;16(1):97-102
11. Binde CD, Tvete IF, Gåsemeyr 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;76(12):1731-43
12. Chen F, Jin L, Nie Z. Safety and Efficacy of Rotigotine for Treating Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *J Pharm Pharm Sci*. 2017;20(0):285-94
13. Giladi N, Nicholas AP, Asgharnejad M, Dohin E, Woltering F, Bauer L, Poewe W. Efficacy of Rotigotine at Different Stages of Parkinson's Disease Symptom Severity and Disability: A Post Hoc Analysis According to Baseline Hoehn and Yahr Stage. *J Parkinsons Dis*. 2016;6(4):741-9
14. Shen Z, Kong D. Meta-analysis of the adverse events associated with extended-release versus standard immediate-release pramipexole in Parkinson disease. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(34):e11316
15. Zhuo C, Zhu X, Jiang R, Ji F, Su Z, Xue R, Zhou Y. Comparison for Efficacy and Tolerability among Ten Drugs for Treatment of Parkinson's Disease: A Network Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2017;8:45865

16. 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;33(2):147-61
17. Baker WL, Silver D, White CM, Kluger J, Aberle J, Patel AA, Coleman CI. Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15(4):287-94
18. Zesiewicz TA, Chriscoe S, Jimenez T, Upward J, VanMeter S. A fixed-dose, dose-response study of ropinirole prolonged release in early stage Parkinson's disease. *Neurodegener Dis Manag.* 2017;7(1):49-59
19. Hauser RA, Slawek J, Barone P, Dohin E, Surmann E, Asgharnejad M, Bauer L. Evaluation of rotigotine transdermal patch for the treatment of apathy and motor symptoms in Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2016;16:90
20. Rascol O, Dubois B, Caldas AC, Senn S, Del Signore S, Lees A. Early priribedil monotherapy of Parkinson's disease: A planned seven-month report of the REGAIN study. *Mov Disord.* 2006;21(12):2110-5
21. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE, Abdalla M. Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa. *Mov Disord.* 2006;21(11):1844-50
22. Watts RL, Jankovic J, Waters C, Rajput A, Boroojerdi B, Rao J. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology.* 2007;68(4):272-6
23. Jankovic J, Watts RL, Martin W, Boroojerdi B. Transdermal rotigotine: double-blind, placebo-controlled trial in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2007;64(5):676-82
24. Poewe W, Rascol O, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Haaksma M, et al. Extended-release pramipexole in early Parkinson disease: a 33-week randomized controlled trial. *Neurology.* 2011;77(8):759-66
25. Mizuno Y, Nomoto M, Kondo T, Hasegawa K, Murata M, Takeuchi M, et al. Transdermal rotigotine in early stage Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mov Disord.* 2013;28(10):1447-50
26. Schapira AH, McDermott MP, Barone P, Comella CL, Albrecht S, Hsu HH, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):747-55
27. Antonini A, Chaudhuri KR, Boroojerdi B, Asgharnejad M, Bauer L, Grieger F, Weintraub D. Impulse control disorder related behaviours during long-term rotigotine treatment: a post hoc analysis. *Eur J Neurol.* 2016;23(10):1556-65
28. Liu B, Luo W, Mo Y, Wei C, Tao R, Han M. Meta-analysis of related factors of impulse control disorders in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2019;707:134313
29. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, et al. 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(1):90-9
30. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Martignoni E, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007;6(6):513-20
31. Hauser RA, Abler V, Eyal E, Eliaz RE. Efficacy of rasagiline in early Parkinson's disease: a meta-analysis of data from the TEMPO and ADAGIO studies. *Int J Neurosci.* 2016;126(10):942-6
32. Binde CD, Tvette IF, Gåsemyr J, Natvig B, Klemp M. A multiple treatment comparison meta-analysis of monoamine oxidase type B inhibitors for Parkinson's disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(9):1917-27
33. 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;49(5):421-34
34. Biglan KM, Schwid S, Eberly S, Blindauer K, Fahn S, Goren T, et al. Rasagiline improves quality of life in patients with early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(5):616-23

35. Hauser RA, Lew MF, Hurtig HI, Ondo WG, Wojcieszek J, Fitzer-Attas CJ. Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(4):564-73
36. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1268-78
37. Pålhagen S, Heinonen E, Häggglund J, Kaugesaar T, Mäki-Ikola O, Palm R. Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease. *Neurology.* 2006;66(8):1200-6
38. Elgart A, Rabinovich-Guilatt L, Eyal E, Gross A, Spiegelstein O. Pharmacokinetics and safety of single and multiple doses of rasagiline in healthy Japanese and caucasian subjects. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;124(3):273-84
39. Hattori N, Takeda A, Takeda S, Nishimura A, Kitagawa T, Mochizuki H, et al. Rasagiline monotherapy in early Parkinson's disease: A phase 3, randomized study in Japan. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;60:146-52
40. Mizuno Y, Hattori N, Kondo T, Nomoto M, Origasa H, Takahashi R, et al. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase III Trial of Selegiline Monotherapy for Early Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol.* 2017;40(5):201-7
41. Hauser RA, Li R, Pérez A, Ren X, Weintraub D, Elm J, et al. Longer Duration of MAO-B Inhibitor Exposure is Associated with Less Clinical Decline in Parkinson's Disease: An Analysis of NET-PD LS1. *J Parkinsons Dis.* 2017;7(1):117-27
42. Lees AJ, Katzenschlager R, Head J, Ben-Shlomo Y. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. *Neurology.* 2001;57(9):1687-94
43. Caraceni T, Musicco M. Levodopa or dopamine agonists, or deprenyl as initial treatment for Parkinson's disease. A randomized multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2001;7(2):107-14
44. Rascol O, Fabbri M, Poewe W. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. *Lancet Neurol.* 2021;20(12):1048-56
45. Crosby N, Deane KH, Clarke CE. Amantadine in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2003(1):Cd003468
46. Meoni S, Macerollo A, Moro E. Sex differences in movement disorders. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(2):84-96

3.3. Рання комбінована терапія

Автори: Matthias Höllerhage, Claudia Trenkwalder, Günter Höglinger

Запитання 51: Якщо монотерапія недостатньо ефективна у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які ще не зазнали будь-яких рухових ускладнень (флуктуацій/дискінезій), чи слід замінити монотерапію чи використовувати комбіновану терапію?

Передумова

У деяких випадках неможливо досягти задовільного контролю симптомів шляхом початку монотерапії, тому в таких випадках виникає питання про те, чи слід спочатку обрати альтернативну монотерапію чи розпочати комбіновану терапію.

Доказова база

Немає доступних РКД щодо питання переходу від однієї монотерапії до іншої монотерапії. Найкращі дані можна отримати з РКД, у яких леводопа була дозволена як невідкладна терапія. У рандомізованих контрольованих дослідженнях не було вивчено момент часу, коли слід зробити вибір до комбінованої терапії ХП.

Результат

Не існує жодного дослідження, яке б систематично аналізувало перехід від однієї монотерапії до іншої. Тому немає даних, які б доводили, що має сенс переходити від однієї монотерапії до іншої, якщо ефективність недостатня.

Обґрунтування рекомендації

Оскільки даних для переходу від однієї монотерапії до іншої недостатньо, ми рекомендуємо прагматичний підхід, заснований на експертних думках.

Рекомендація	Нові положення (2023)
● Починаючи з початкової монотерапії, слід запропонувати фармакологічну комбіновану терапію, якщо: ○ ефективність початкової монотерапії в середній підтримуючій дозі (див. Розділ 3.1, Таблиці 6 і 7) щодо цільових симптомів, чутливих до леводопи, є недостатньою ○ Доза монотерапії, необхідна для контролю симптомів, не може бути досягнута через побічні ефекти, які обмежують лікування. ● Починаючи з початкової монотерапії інгібітором МАО-В, якщо ефективність недостатня, слід запропонувати монотерапію або комбіновану терапію агоністом дофамінового рецептору або леводопою. ● Починаючи з початкової монотерапії леводопою, слід запропонувати комбіновану терапію з агоністом дофамінового рецептору, якщо ефективність є недостатньою. ● Починаючи з початкової монотерапії агоністом дофамінового рецептору, слід запропонувати комбіновану терапію леводопою, якщо його ефективність недостатня.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Автори: Sylvia Maaß, Dr. Günter Höglinger

Запитання 52: Наскільки ефективна та безпечна рання комбінована терапія агоністами дофаміну та леводопою у пацієнтів із хворобою Паркінсона, які ще не зазнали жодних рухових ускладнень (флуктуацій/дискінезій)?

Передумова

Вищезазначене питання не було чітко розглянуто в рекомендаціях DGN від 2016 року; Тут рекомендація на ранніх стадіях захворювання полягала в тому, що інгібітори MAO-B, агоністи дофаміну або леводопа повинні використовуватися в симптоматичній терапії ранньої ХП. При виборі різних класів речовин слід враховувати різні розміри ефекту щодо ефекту, побічних ефектів, віку пацієнта, супутніх захворювань і профілю психосоціальних вимог. Комбінація лікування леводопою та агоністом дофаміну не обговорювалася в рекомендаціях 2016 року з точки зору ефективності та безпеки.

В принципі, додаткове лікування агоністом дофаміну може бути показане пацієнтам на ранніх стадіях захворювання, особливо якщо певні дофа-чутливі симптоми погано реагують на леводопу після початкового збільшення дози леводопи (у комбінації з інгібітором дофаміндекарбоксілази) до звичайної цільової дози 300 мг леводопи на день. Тоді можна розглянути та провести подальше підвищення дози леводопи (якщо необхідно тимчасово), хоча в цьому випадку, на основі дослідження STRIDE-PD [1], пріоритет слід надавати комбінованій терапії, щоб уникнути ускладнень, спричинених леводопою, на ранній стадії захворювання, див. також розділ 3.2. «Монотерапія», а також попереднє запитання в розділі «Рання комбінована терапія».

Іншим показанням для ранньої комбінованої терапії є відсутність варіантів дозування монотерапії або необхідність зниження дози через побічні ефекти.

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed дав 23 дослідження за термінами «агоністи дофаміну ТА леводопа ТА рання хвороба Паркінсона». Після перегляду рефератів і змісту з літературних посилань було взято додаткові дослідження, і в кінцевому підсумку було відібрано 11 досліджень, які були включені в цю настанову.

Однак загалом під час цього пошуку літератури не знайдено останніх рандомізованих контрольованих досліджень на цю тему. Існуючі публікації в основному посилалися на дослідження, які в основному проводилися в 1990-х роках, переважно з агоністом дофамінових рецепторів ерготамінового ряду бромокриптином, включаючи проспективне рандомізоване дослідження [2] і багатоцентрове рандомізоване проспективне дослідження [3] (рівень доказовості I).

Також у 1990-х роках проспективне рандомізоване обсерваційне дослідження вивчало комбінацію леводопи з агоністом дофамінових рецепторів ерготомінового ряду лізуридом в порівнянні з леводопою та плацебо [4], а також відкрите обсерваційне дослідження агоніста дофамінових рецепторів неерготомінового ряду пірибедилу з 2004 року [5]. Серед останніх проведених досліджень було обсерваційне дослідження трансдермального ропірінолу в комбінації з леводопою з 2021 року [6] (рівень доказовості II).

Було також рандомізоване подвійне сліпе дослідження, у якому вивчали бромокриптин, леводопу та комбінацію обох [7], а також РКД, у якому вивчали лізурид проти лізуриду в комбінації з леводопою у пацієнтів *de novo* [8]. Неерготоміновий агоніст дофамінових рецепторів праміпексол у комбінації з леводопою досліджували у двох РКД [9] [10], одне — у пацієнтів на ранній стадії, а інше — у пацієнтів із рефрактерним до лікування тремором на ранніх або середніх стадіях захворювання. Крім того, було знайдено одне РКД щодо пірибедилу в комбінації з леводопою [11] та одне дослідження, яке порівнювало пірибедил у комбінації з леводопою з бромокриптином у комбінації з леводопою [12] (рівень доказовості I).

Було також кілька оглядових статей [13], [14] (рівень доказовості III).

Висновок

Систематичних, рандомізованих, контрольованих досліджень щодо рекомендованих наразі агоністів дофаміну, що не є ерголіновими, у поєднанні з леводопою майже не проводилося, а отже, достатньо підтверджених доказів ефективності та безпеки комбінованої

терапії немає. Наразі рекомендації щодо лікування базуються переважно на когортних дослідженнях та дослідженнях випадків, а також на патофізіологічних міркуваннях у сенсі експертної думки.

Результат

Ефективність агоністів дофаміну в монотерапії порівняно з плацебо була продемонстрована для окремих речовин у численних ключових дослідженнях схвалення (останнім часом переважно для неерголінових агоністів дофаміну) [15], [16], [17], [18], [19]). Ефективність додатково підтверджується трьома мета-аналізами [20], [21], [22] і рекомендаціями MDS [23]. Ефективність ранньої комбінації агоністів дофамінових рецепторів з леводопою та L-допа-зберігаючий ефект також було показано в дослідженнях [18], [24], [25].

Що стосується ранньої комбінованої терапії, усі дослідження, перелічені у вищезазначеному пошуку літератури, пропонують або змогли продемонструвати хорошу ефективність комбінованої терапії агоністом дофаміну та леводопою, хоча слід зазначити, що більшість досліджень проводилися з агоністами дофаміну ерголінового ряду, які більше не використовуються (включаючи бромокриптин, лізурид).

Безпека і переносимість

Попередні рекомендації DGN вже описували нижчу переносимість терапії агоністом дофаміну загалом порівняно з терапією леводопою, зокрема згадувалися нудота, втома, падіння артеріального тиску, порушення контролю імпульсів, сухість у роті та сонливість. Неоральне (трансдермальне) застосування також демонструє підвищений рівень подразнення шкіри. Крім того, у попередніх настановах DGN рекомендації надавалися в основному для неерголінових агоністів дофаміну через спектр побічних ефектів ерголінових агоністів дофаміну.

Кілька досліджень, які вивчали комбінацію неерголінових агоністів дофаміну, які зараз використовуються, з леводопою (пірибедил, праміпексол, ропірінол, ротиготин) також змогли продемонструвати добру переносимість, окрім типових побічних ефектів агоністів дофаміну [26], [11], [27], [6], [28].

Проте з цих досліджень неможливо зробити висновок про те, чи існують уразливі групи пацієнтів щодо спектру побічних ефектів, які особливо ризикують побічними ефектами від ранньої комбінованої терапії агоністами дофаміну з леводопою. Чи викликає комбіноване лікування більше чи менше небажаних побічних ефектів, ніж монотерапія у певних груп пацієнтів, також неможливо зробити висновок з наявних досліджень.

Оскільки нереалістично проводити широкі дослідження, щоб відповісти на ці питання в осяжному майбутньому, зараз необхідно використовувати консенсус експертів.

Загалом можна рекомендувати розпочати ранню комбіновану терапію, а також монотерапію неерголіновим агоністом дофамінових рецепторів. Детально це означає інформування пацієнта та родичів про можливі ризики (зокрема, розлади контролю імпульсів, психотичні явища, підвищена денна сонливість, нудота та артеріальна гіпотензія) перед початком комбінованого лікування та документування інформації в письмовій формі. Практичні процедури див. також у відповідних питаннях щодо терапії агоністами дофаміну в розділі 3 «Фармакотерапія моторних симптомів, монотерапія».

Обґрунтування рекомендації

На підставі наведеної вище доказової бази ставиться питання про ефективність і безпеку лікування ХП агоністом дофамінових рецепторів в поєднанні з леводопою, як зазначено нижче. Рекомендація надана. Докази базуються на вищезазначених обсерваційних дослідженнях, серіях випадків і кількох, переважно старіших, рандомізованих контрольованих дослідженнях, які, однак, здебільшого стосуються ерголінових агоністів дофамінових рецепторів, які сьогодні більше не використовуються.

Рекомендація	Нові положення (2023)
● Пацієнтам із хворобою Паркінсона без рухових ускладнень (флуктуацій/дискінезій), які мають неадекватний вплив на цільові рухові симптоми, або мають побічних ефекти при монотерапії неерголіновим агоністом дофамінових рецепторів в середній підтримуючій дозі слід запропонувати ранню комбіновану терапію леводопою. ● Пацієнтам із хворобою Паркінсона без моторних ускладнень (флуктуацій/дискінезій), які мають неадекватний вплив на цільові моторні симптоми, або мають побічних ефекти при монотерапії леводопою в середній підтримуючій дозі (приблизно 300 мг, скоригована відповідно до маси тіла), слід запропонувати ранню комбіновану терапію неерголіновим агоністом дофамінових рецепторів. ● Препарати слід вибирати з огляду на різну силу ефекту, побічні ефекти, вік пацієнта, його супутні захворювання та профіль психосоціальних потреб. ● Рекомендується обережне титрування агоністів дофамінових рецепторів на додаток до терапії леводопою, особливо в групах пацієнтів із підвищеним профілем ризику потенційних побічних ефектів.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Ключові питання дослідження

Рандомізовані контрольовані дослідження ефективності та безпеки ранньої комбінованої терапії леводопою та (не ерголіновим) агоністом дофамінових рецепторів при ХП наразі відсутні.

Тому було б бажано провести широкі проспективні дослідження для документування небажаних побічних ефектів комбінованої терапії в довгостроковій перспективі, наприклад, виникнення психотичних симптомів у літніх пацієнтів або розладів контролю над імпульсами у молодших пацієнтів.

Автори розділу: Dr. Matthias Löhle, Dr. Sylvia Maaß, Prof. Dr. Günter Höglinger

Запитання 53: Наскільки ефективною та безпечною є леводопа як додаткова терапія до інгібіторів MAO-B у пацієнтів із хворобою Паркінсона, у яких ще не було жодних рухових ускладнень (флуктуацій/дискінезій)?

Передумови

У Німеччині для лікування ХП наразі доступні три речовини з ефектом інгібування MAO-B: селегілін, разагілін і сафінамід [29]. У той час як селегілін і разагілін схвалені як для монотерапії, так і для комбінованої терапії з леводопою, сафінамід, який продається в Німеччині з 2015 року, можна використовувати лише в комбінованій терапії з L-допою у пацієнтів на середніх і пізніх стадіях з руховими флуктуаціями.

В принципі, комбінована терапія інгібіторами MAO-B і леводопою (у поєднанні з інгібітором дофа-декарбоксилази) може бути показана пацієнтам на ранніх стадіях захворювання, навіть без коливань рухової активності, напр. якщо початкова монотерапія інгібітором MAO-B не забезпечує достатнього контролю симптомів ХП. Це питання стосується оцінки ефективності та безпеки інгібіторів MAO-B як додаткової терапії до L-дopa у пацієнтів без рухових флуктуацій, що не було чітко розглянуто в настановах DGN від 2016 року. Оскільки сафінамід наразі був виключений із цього показання через вищезазначені обмеження щодо схвалення, і оскільки ця речовина не лише має інгібуючу дію на MAO-B, але також блокує натрієві і кальцієві канали, а також має антиглутаматергічні ефекти, настанова зосереджена на даних дослідження класичних інгібіторів MAO-B селегіліну та разагіліну.

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed дав 178 записів для термінів «інгібітор(и) МАО-В ТА леводопа ТА рання хвороба Паркінсона». Після перевірки рефератів і змісту подальші дослідження були витягнуті з літературних посилань, і зрештою 20 досліджень, 3 оглядові статті та одна стаття з об'єднаним аналізом були відібрані для включення в цю настанову.

Загалом було проведено 8 подвійних сліпих рандомізованих попередніх клінічних досліджень комбінованої терапії інгібіторами МАО-В і леводопою (рівень доказовості I), а також одне відкрите проспективне дослідження комбінованої терапії селегіліном і леводопою (рівень доказовості II), причому 7 із цих досліджень стосувалися селегіліну і в основному датувалися кінцем 80-х або 90-ми роками. Щоб краще оцінити ефективність і профіль безпеки речовин, ми також включили до цієї настанови 7 досліджень монотерапії інгібіторами МАО-В на ранній фазі ХП. Для оцінки безпеки комбінованої терапії також були враховані 5 подвійних сліпих рандомізованих досліджень з інгібіторами МАО-В у пацієнтів з руховими флуктуаціями. Крім того, було використано три оглядові статті та одну статтю з аналізом об'єднаних даних дослідження.

Висновок

У здебільшого старих дослідженнях селегіліну в першу чергу вивчали властивості модифікації захворювання та/або оцінювали ефект збереження дози леводопи. Загалом, ефекти селегіліну в комбінованій терапії з леводопою були доведені в кількох РКД. Однак навряд чи було проведено будь-які систематичні, рандомізовані, контрольовані дослідження щодо найбільш часто використовуваного інгібітора МАО-В, разагіліну, у комбінації з леводопою у пацієнтів без рухових флуктуацій, тоді як його ефективність і безпека як монотерапії на ранній стадії ХП добре задокументовані. Немає достатніх даних про сафінамід, щоб виправдати його застосування в комбінованій терапії з L-допою у пацієнтів без рухових флуктуацій. Загалом наведені нижче рекомендації базуються переважно на даних досліджень із старіших і якісно суперечливих РКД із селегіліном, на висновках із даних дослідження щодо разагіліну при його застосуванні як монотерапії або у пацієнтів із існуючими руховими флуктуаціями та їхньому власному клінічному досвіді в розумінні експертної думки.

Результат

Ефективність

Симптоматичний ефект інгібіторів МАО-В на ранніх стадіях ХП був добре задокументований у кількох дослідженнях. Ще наприкінці 1980-х років у дослідженні DATATOR було показано, наприклад, що лікування селегіліном на ранніх стадіях ХП призводить до значного покращення моторних симптомів [30]. У нещодавньому дослідженні за участю пацієнтів із ранньою фазою ХП, які не отримували лікування, монотерапія селегіліном показала покращення комбінованого UPDRS I+II+III на 6,26 балів через 12 тижнів (порівняно з покращенням на 3,14 бала при плацебо) [31]. Точний розмір ефекту ранньої комбінованої терапії селегіліну з леводопою у пацієнтів без рухових флуктуацій дещо важче визначити кількісно, оскільки попередні дослідження зосереджувались насамперед на модифікуючих вплив селегіліну на захворювання, використовували фази «виключення» наприкінці лікування селегіліном та/або використовували час, коли необхідно збільшити дозу леводопи, як клінічну кінцеву точку. Наприклад, у дослідженні SINDEPAR (Sinemet-Deprenyl-Parlodel) зміна UPDRS між початковим і останнім візитом після вимивання всіх досліджуваних речовин була визначена як первинний результат [32]. У групі, яка отримувала комбіноване лікування селегіліном і леводопою, після дванадцяти місяців лікування та двомісячної фази вимивання в UPDRS все ще спостерігалось значно нижче навантаження на симптоми, ніж у плацебо та леводопи, що автори пояснювали на той час нейропротекторними ефектами селегіліну, але, з іншого боку, це також могло бути наслідком тривалих симптоматичних ефектів. Дослідження SELEDO, рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе, багатоцентрове, тривале дослідження, оцінювало можливі переваги ранньої комбінованої

терапії селегіліном і леводопою протягом 5 років і визначило необхідність збільшення дози леводопи як кінцеву точку [33]. У цьому дослідженні дозу леводопи у пацієнтів, які одночасно отримували селегілін, довелося значно збільшити пізніше, більш ніж на 50% від початкової дози, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо [33]. У той час як добова доза леводопи була збільшена в середньому лише на 50 мг через 5 років в учасників, які все ще брали участь у дослідженні та приймали селегілін, довелося збільшити дозу на 217 мг для учасників дослідження, які приймали плацебо протягом того самого періоду [33]. Подібне дослідження, проведене Норвезько-датською дослідницькою групою, привело до порівнянних результатів [34]. Тут також спостерігалася значна різниця в щоденних дозах леводопи, необхідних для контролю симптомів між учасниками дослідження, які отримували селегілін і плацебо після 3 і 4,5 років спостереження, однак прогресування симптомів в UPDRS не було статистично значущим різницею між групами. У поєднанні з іншими більш ранніми дослідженнями з подібними результатами [35], [36], [37] можна припустити, що раннє застосування селегіліну у пацієнтів, які отримували лікування леводопою, призводить до значного ефекту економії дози леводопи з часом, що, імовірно, в першу чергу спричинено її симптоматичним ефектом, хоча не можна виключити додаткові нейропротекторні або модифікуючі ефекти.

Подібні терапевтичні ефекти також можуть бути отримані в дослідженнях з інгібітором MAO-B разагіліном, який у дослідженні TEMPO у пацієнтів з ранньою ХП як монотерапія з добовою дозою 1 мг/день після 26 тижнів лікування призводив до покращення на 4,2 бала в загальному UPDRS порівняно з плацебо [38]. У наступному дослідженні ADAGIO також була показана симптоматична ефективність монотерапії разагіліном 1 мг/добу на ранніх стадіях ХП; тут речовина призвела до покращення загального UPDRS на 3,01 бала після 36 тижнів лікування порівняно з плацебо [39]. У той час як кілька досліджень надають переконливі докази ефективності комбінованої терапії разагіліном і леводопою у пацієнтів з руховими флуктуаціями [40], [41], [42], [43], [44], наразі немає точних даних подвійних сліпих рандомізованих клінічних досліджень щодо точного розміру ефекту комбінованої терапії разагіліном і леводопою на ранніх стадіях ХП без наявності моторних флуктуацій. Під час пошуку літератури ми змогли знайти лише одне подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, в якому разагілін у комбінації з леводопою також досліджували у пацієнтів без рухових коливань, хоча в цьому дослідженні 32 (46%) із 70 учасників дослідження вже страждали від моторних коливань [45]. У цьому дослідженні спостерігалася тенденція до покращення загального UPDRS при поєднанні леводопи з разагіліном 0,5 мг/день, 1 мг/день або 2 мг/день, але це не було статистично значущим порівняно з плацебо, що в першу чергу пояснювалося малим розміром вибірки в цьому дослідженні [45]. Хоча даних щодо комбінованої терапії леводопою з разагіліном у пацієнтів без рухових коливань недостатньо для остаточної оцінки величини ефекту, автори рекомендацій вважають, що, враховуючи виражений симптоматичний вплив монотерапії разагіліном на ранній стадії хвороби Паркінсона та інший механізм дії порівняно з леводопою, мало хто сумнівається, що разагілін, навіть у комбінації з леводопою, може ефективно полегшити рухові симптоми на ранній стадії хвороби Паркінсона.

Наразі немає достатніх даних досліджень щодо величини ефекту сафінамід у пацієнтів з хворобою Паркінсона без рухових коливань, як у монотерапії, так і в комбінованій терапії з леводопою.

Безпека і переносимість

Численні рандомізовані подвійні сліпі клінічні дослідження селегіліну та разагіліну на ранній фазі ХП демонструють добру безпеку та переносимість цих двох інгібіторів MAO-B. З об'єднаних даних кількох довгострокових досліджень [46], [47], [48], [49] щодо монотерапії селегіліном у пацієнтів із ранньою стадією ХП безсоння, запаморочення, нудота, головний біль, втома, сухість у роті та тривожність можна визначити як найпоширеніші побічні ефекти селегіліну [50]. Загалом побічні ефекти не виникали значно частіше при монотерапії селегіліном, ніж при лікуванні плацебо [50], що також було відтворено в нещодавньому

дослідженні [31]. Рання комбінована терапія селегіліном і леводопою також характеризується доброю переносимістю. Дані досліджень комбінованої терапії обома речовинами [51], [34] показують, що при комбінованій терапії селегіліном і леводопою не виникає більше побічних ефектів, ніж при монотерапії леводопою [50]. Найчастішими побічними ефектами цієї комбінації були нудота, запаморочення, втома, запор і безсоння [50]. Порівняно з селегіліном, разагілін має перевагу з фармакологічної точки зору, оскільки під час його метаболізму не утворюються похідні амфетаміну, що теоретично могло б покращити його переносимість. У дослідженні TEMPO, яке вже цитувалося, фактично не було більше побічних ефектів при монотерапії разагіліном, ніж при лікуванні плацебо [38]. Найчастішими побічними ефектами, зареєстрованими в цьому дослідженні при монотерапії разагіліном у поточній добовій дозі 1 мг/добу, були інфекції, головні болі, ненавмисні травми, запаморочення, біль, нудота та біль у спині. Хороша переносимість монотерапії разагіліном була також підтверджена в наступному дослідженні ADAGIO; найпоширенішими побічними ефектами, про які тут повідомлялося, були втома, головний біль, біль у спині, назофарингіт і запаморочення/нудота, але вони були задокументовані з такою ж частотою під час лікування плацебо [39]. На жаль, немає спеціальних досліджень щодо переносимості комбінації разагіліну та леводопи у пацієнтів із ХП без будь-яких моторних флуктуацій, тому можна повідомити лише про досвід застосування цієї комбінації у пацієнтів з моторними флуктуаціями. У дослідженні PRESTO, у якому разагілін у дозі 0,5 мг/добу та 1 мг/добу порівнювали з плацебо у пацієнтів, які отримували L-допу з перервами щонайменше 2,5 години на день, лікування разагіліном у дозі 1 мг/добу в комбінації з L-допою призводило до побічних ефектів значно частіше, ніж лікування плацебо та L-допою, але це не призводило до припинення дослідження частіше, ніж з плацебо [40]. Навпаки, у дослідженні LARGO, в якому разагілін, ентакапон або плацебо використовувалися в комбінації з леводопою для скорочення часу періоду «вимкнення», не спостерігалось більш частих побічних ефектів при комбінованій терапії разагіліном і леводопою порівняно з групою плацебо [41]. На основі всіх доступних досліджень можна зробити загальний висновок, що разагілін безпечний і добре переноситься [52]. Отримані аналізи також показують, що разагілін однаково добре переноситься комбінованою терапією літніми (≥ 70 років) пацієнтами без деменції, ніж молодшими пацієнтами, але галюцинації, депресія, запор, біль, сонливість і втрата ваги дещо частіше виникають у літніх пацієнтів [53]. Слід також зазначити, що пацієнти похилого віку, з відповідними супутніми захворюваннями або тяжкою інвалідністю зазвичай виключаються з рандомізованих клінічних випробувань, а це означає, що достовірні дані щодо безпеки для цих груп пацієнтів відсутні. З точки зору авторів настанови, слід враховувати можливість виникнення побічних ефектів інгібіторів MAO-B, особливо у літніх пацієнтів та пацієнтів із супутніми захворюваннями, а також індивідуально розглядати показання до їх застосування.

Про безпеку та переносимість сафінамідів у пацієнтів з ХП без моторних флуктуацій немає достовірних даних досліджень ні для монотерапії, ні для комбінованої терапії з леводопою.

Обґрунтування рекомендації

На основі наведених вище доказів надаються наступні рекомендації щодо ефективності та безпеки лікування пацієнтів з хворобою Паркінсона інгібіторами MAO у комбінації з леводопою.

Рекомендація	Нові положення (2023)
1. Пацієнтам із хворобою Паркінсона без рухових ускладнень (флуктуацій/дискінезій), у яких монотерапія інгібіторами MAO разагіліном або селегіліном не має достатнього ефекту на цільові рухові симптоми, може бути запропонована рання комбінована терапія з леводопою.	

2. У групах пацієнтів з підвищеним профілем ризику (похилий вік, значна супутня патологія) та яким потрібне додаткове застосування леводопи до існуючого лікування інгібіторами MAO, слід враховувати потенціал побічних ефектів, а показання до продовження лікування інгібіторами MAO слід критично та індивідуально переглянути.

Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус

Ключові питання дослідження

Дані щодо ранньої комбінованої терапії разагіліном та леводопою, отримані в рандомізованих подвійних сліпих клінічних дослідженнях у пацієнтів з ХП без рухових коливань, є недостатніми та значною мірою базуються на екстраполяції їх ефектів при монотерапії для ранньої ХП.

Рандомізовані контрольовані дослідження ефективності та безпеки ранньої комбінованої терапії сафінамідом і леводопою наразі повністю відсутні, і вони були б цікавими та бажаними з огляду на різні підходи.

Література

1. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol*. 2010;68(1):18-27
2. Giménez-Roldán S, Tolosa E, Burguera JA, Chacón J, Liaño H, Forcadell F. Early combination of bromocriptine and levodopa in Parkinson's disease: a prospective randomized study of two parallel groups over a total follow-up period of 44 months including an initial 8-month double-blind stage. *Clin Neuropharmacol*. 1997;20(1):67-76
3. Przuntek H, Welzel D, Schwarzmann D, Letzel H, Kraus PH. Primary combination therapy of early Parkinson's disease. A long-term comparison between the combined regimen bromocriptine/levodopa and levodopa monotherapy--first interim report. *Eur Neurol*. 1992;32 Suppl 1:36-45
4. Vermersch P, Fondarai J, Petit H. [Randomized study during a year of early combination of L-dopa/lisuride in Parkinson disease]. *Therapie*. 1991;46(6):481-6
5. Suwantamee J, Nidhinandana S, Srisuwananukorn S, Laptikultham S, Pisarnpong A, Chankrachang S, Bundhukul A. Efficacy and safety of piribedil in early combination with L-dopa in the treatment of Parkinson's disease: a 6-month open study. *J Med Assoc Thai*. 2004;87(11):1293-300
6. Mochizuki H, Hattori N, Hasegawa K, Nomoto M, Uchida E, Terahara T, et al. Long-term study of ropinirole patch in Parkinson's disease patients with/without basal l-dopa. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021;83:105-9
7. Weiner WJ, Factor SA, Sanchez-Ramos JR, Singer C, Sheldon C, Cornelius L, Ingenito A. Early combination therapy (bromocriptine and levodopa) does not prevent motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*. 1993;43(1):21-7
8. Rinne UK. [Combination therapy with lisuride and L-dopa in the early stages of Parkinson's disease decreases and delays the development of motor fluctuations. Long-term study over 10 years in comparison with L-dopa monotherapy]. *Nervenarzt*. 1999;70 Suppl 1:S19-25
9. Wong KS, Lu CS, Shan DE, Yang CC, Tsoi TH, Mok V. Efficacy, safety, and tolerability of pramipexole in untreated and levodopa-treated patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2003;216(1):81-7
10. Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, Spieker S, Pollentier S, Meier D, Oertel WH. 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(6):713-20

11. 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(4):418-25
12. Castro-Caldas A, Delwaide P, Jost W, Merello M, Williams A, Lamberti P, et al. The Parkinson-Control study: a 1-year randomized, double-blind trial comparing piribedil (150 mg/day) with bromocriptine (25 mg/day) in early combination with levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(4):500-9
13. Pringsheim T, Day GS, Smith DB, Rae-Grant A, Licking N, Armstrong MJ, et al. Dopaminergic Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease Practice Guideline Summary: A Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology.* 2021;97(20):942-57
14. Sy MAC, Fernandez HH. Pharmacological Treatment of Early Motor Manifestations of Parkinson Disease (PD). *Neurotherapeutics.* 2020;17(4):1331-8
15. Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, Davis TL, Hammerstad JP, Bertoni J, et al. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. The Ropinirole Study Group. *Neurology.* 1997;49(2):393-9
16. Hubble JP, Koller WC, Cutler NR, Sramek JJ, Friedman J, Goetz C, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1995;18(4):338-47
17. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease. A randomized dose-ranging study. Parkinson Study Group. *Jama.* 1997;278(2):125-30
18. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, et al. Cabergoline in the treatment of early Parkinson's disease: results of the first year of treatment in a double-blind comparison of cabergoline and levodopa. The PKDS009 Collaborative Study Group. *Neurology.* 1997;48(2):363-8
19. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 2003;60(12):1721-8
20. Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, van Hilten J, Ferreira J, Hawker RJ, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(2):Cd006564
21. Tan EK. Dopamine agonists and their role in Parkinson's disease treatment. *Expert Rev Neurother.* 2003;3(6):805-10
22. Inzelberg R, Carasso RL, Schechtman E, Nisipeanu P. A comparison of dopamine agonists and catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2000;23(5):262-6
23. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, 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(8):1248-66
24. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. Parkinson Study Group. *Jama.* 2000;284(15):1931-8
25. Oertel W, Schulz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J Neurochem.* 2016;139 Suppl 1:325-37
26. Rascol O, Goetz C, Koller W, Poewe W, Sampaio C. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet.* 2002;359(9317):1589-98
27. Raeder V, Boura I, Leta V, Jenner P, Reichmann H, Trenkwalder C, et al. Rotigotine Transdermal Patch for Motor and Non-motor Parkinson's Disease: A Review of 12 Years' Clinical Experience. *CNS Drugs.* 2021;35(2):215-31
28. Gray R, Ives N, Rick C, Patel S, Gray A, Jenkinson C, 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(9949):1196-205
29. Jost WH. A critical appraisal of MAO-B inhibitors in the treatment of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2022;129(5-6):723-36
30. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1993;328(3):176-83

31. Mizuno Y, Hattori N, Kondo T, Nomoto M, Origasa H, Takahashi R, et al. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase III Trial of Selegiline Monotherapy for Early Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol*. 2017;40(5):201-7
32. Olanow CW, Hauser RA, Gauger L, Malapira T, Koller W, Hubble J, et al. The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1995;38(5):771-7
33. Przuntek H, Conrad B, Dichgans J, Kraus PH, Krauseneck P, Pergande G, et al. SELEDO: a 5-year long-term trial on the effect of selegiline in early Parkinsonian patients treated with levodopa. *Eur J Neurol*. 1999;6(2):141-50
34. Larsen JP, Boas J. The effects of early selegiline therapy on long-term levodopa treatment and parkinsonian disability: an interim analysis of a Norwegian--Danish 5-year study. Norwegian-Danish Study Group. *Mov Disord*. 1997;12(2):175-82
35. Sivertsen B, Dupont E, Mikkelsen B, Mogensen P, Rasmussen C, Boesen F, Heinonen E. Selegiline and levodopa in early or moderately advanced Parkinson's disease: a double-blind controlled short- and long-term study. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1989;126:147-52
36. Myllylä VV, Heinonen EH, Vuorinen JA, Kilkku OI, Sotaniemi KA. Early selegiline therapy reduces levodopa dose requirement in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 1995;91(3):177-82
37. Lees AJ. Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. *Bmj*. 1995;311(7020):1602-7
38. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol*. 2002;59(12):1937-43
39. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1268-78
40. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol*. 2005;62(2):241-8
41. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E. 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;365(9463):947-54
42. Hattori N, Takeda A, Takeda S, Nishimura A, Kato M, Mochizuki H, et al. Efficacy and safety of adjunctive rasagiline in Japanese Parkinson's disease patients with wearing-off phenomena: A phase 2/3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;53:21-7
43. Zhang Z, Shao M, Chen S, Liu C, Peng R, Li Y, et al. Adjunct rasagiline to treat Parkinson's disease with motor fluctuations: a randomized, double-blind study in China. *Transl Neurodegener*. 2018;7:14
44. Zhang L, Zhang Z, Chen Y, Qin X, Zhou H, Zhang C, et al. Efficacy and safety of rasagiline as an adjunct to levodopa treatment in Chinese patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, parallel-controlled, multi-centre trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(7):1529-37
45. Rabey JM, Sagi I, Huberman M, Melamed E, Korczyn A, Giladi N, et al. Rasagiline mesylate, a new MAO-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: a double-blind study as adjunctive therapy to levodopa. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23(6):324-30
46. Tetrad JW, Langston JW. The effect of deprenyl (selegiline) on the natural history of Parkinson's disease. *Science*. 1989;245(4917):519-22
47. Myllylä VV, Sotaniemi KA, Vuorinen JA, Heinonen EH. Selegiline as initial treatment in de novo parkinsonian patients. *Neurology*. 1992;42(2):339-43
48. Pålhagen S, Heinonen EH, Hägglund J, Kaugesaar T, Kontants H, Mäki-Ikola O, et al. Selegiline delays the onset of disability in de novo parkinsonian patients. Swedish Parkinson Study Group. *Neurology*. 1998;51(2):520-5

49. Allain H, Cougnard J, Neukirch HC. Selegiline in de novo parkinsonian patients: the French selegiline multicenter trial (FSMT). *Acta Neurol Scand Suppl.* 1991;136:73-8
50. Heinonen EH, Myllylä V. Safety of selegiline (deprenyl) in the treatment of Parkinson's disease. *Drug Saf.* 1998;19(1):11-22
51. Myllylä VV, Sotaniemi KA, Hakulinen P, Mäki-Ikola O, Heinonen EH. Selegiline as the primary treatment of Parkinson's disease--a long-term double-blind study. *Acta Neurol Scand.* 1997;95(4):211-8
52. Perez-Lloret S, Rascol O. Safety of rasagiline for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(4):633-43
53. Tolosa E, Stern MB. Efficacy, safety and tolerability of rasagiline as adjunctive therapy in elderly patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2012;19(2):258-64

3.4 Флюктуація

Автори: Paul Lingor, Per Odin, Joseph Claßen

У перші роки захворювання у більшості пацієнтів з хворобою Паркінсона можна досягти стабільного контролю над руховими та деякими неруховими симптомами за допомогою пульсуючого (кратного) введення дофамінергічних препаратів кілька разів на день. У міру прогресування захворювання кількість дофамінергічних нейронів у чорній субстанції продовжує зменшуватися і більше не здатна постійно компенсувати пульсуючу дію леводопи [1]. Це призводить до помітної втрати рухливості перед наступним її прийомом. При цьому, після прийому препарату відбувається помітне покращення симптомів, що в першу чергу впливає на рухові симптоми, але також і на деякі немоторні симптоми. На початку лікування достатньо прийому препарату леводопи тричі на день, згодом кратність прийому збільшується для зменшення інтервалів між його прийомами. Ця втрата ефективності є зазвичай першою ознакою початку флюктуацій, що також називається ефектом «виснаження», і вражає приблизно 40–50% усіх пацієнтів після приблизно 5 років лікування леводопою [2]. На практиці скринінг на ефект «виснаження» можна провести за допомогою простого опитувальника WOQ-9 [3]. У міру прогресування захворювання виникають більш складні флюктуації, що характеризуються руховою гіпермобільністю (дискінезією) або гіпомобільністю (фази «виключення»), які все гірше корелюють з часом пульсуючого прийому леводопи. Немоторні симптоми також можуть коливатися [4] і повинні враховуватися при прийнятті індивідуальних рішень щодо лікування.

Запитання 54: Наскільки ефективна леводопа з уповільненим вивільненням порівняно зі стандартною леводопою при лікуванні пацієнтів із хворобою Паркінсона та флюктуаціями?

Передумова

У препаратах леводопи з уповільненим вивільненням максимальні концентрації в плазмі досягаються пізніше з приблизно таким самим періодом напіврозпаду в плазмі порівняно зі стандартними препаратами леводопи, а ефективні рівні леводопи накопичуються в плазмі протягом дещо довшого періоду часу, тому тривалість дії леводопи може бути продовжена. Леводопа/карбідopa з контрольованим вивільненням і леводопа/бенсеразид із контрольованим вивільненням доступні на ринку Німеччини.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови в Україні не зареєстровані препарати леводопи з контрольованим вивільненням.

Доказова база

Ці рекомендації базуються на 2 оглядах препаратів леводопи [5], [6]. Огляди старіших форм L-допи з уповільненим вивільненням базуються на 11 рандомізованих/контрольованих дослідженнях та одному огляді IPX066 [7]. Огляди IPX066 базуються на трьох рандомізованих дослідженнях.

Результат

Ефективність

У препаратах леводопи з уповільненим вивільненням максимальні концентрації в плазмі досягаються пізніше з приблизно таким самим періодом напіврозпаду в плазмі порівняно зі стандартними препаратами леводопи, а ефективні рівні леводопи накопичуються в плазмі протягом дещо довшого періоду часу, тому тривалість дії леводопи може бути продовжена. Однак абсорбція леводопи з уповільненим вивільненням більше залежить від прийому їжі, ніж абсорбція стандартної форми, оскільки остання дозволяє регулювати інтервал між прийомом

леводопи та прийомом їжі через коротший час перебування препарату в шлунково-кишковому тракті.

Докази свідчать про те, що леводопа уповільненого вивільнення може задовільно зменшити моторні флюктуації. У клінічній практиці, однак, іноді спостерігається збільшення часу «виключення» після прямого переходу від леводопи неуповільненого вивільнення до леводопи з уповільненим вивільненням. Цей ефект може бути наслідком гіршого всмоктування леводопи уповільненого вивільнення в кишківнику. З цієї причини леводопа з пролонгованим вивільненням рідко використовується в повсякденній клінічній практиці для оптимізації рухових ускладнень вдень, але зазвичай використовується вночі натщесерце. Схема побічних ефектів подібна між різними формами препарату. Таким чином, комбінація леводопи з уповільненим вивільненням (у нічний час) і стандартними формами (у денний час) може бути корисною для лікування рухових ускладнень.

Продовжується розробка низки нових препаратів леводопи з більш тривалою дією, як IPX066, що вже доступний на деяких ринках. Це лікарська форма з модифікованим вивільненням, що містить леводопу/карбідопу для перорального застосування. Він швидко всмоктується, подібно до традиційних препаратів леводопи з негайним вивільненням. Капсула IPX066 постійно вивільняє леводопу, коли вона проходить через шлунково-кишковий тракт. IPX066 забезпечує стабільніші терапевтичні концентрації леводопи в плазмі протягом тривалого часу. Крім того, програма дослідження IPX066 продемонструвала вищу ефективність IPX066 порівняно зі звичайними пероральними препаратами леводопи/карбідопи для лікування рухових ускладнень, особливо при феномені «виключення». IPX066 також зменшив частоту перорального прийому леводопи, але вимагав загальних вищих доз, ніж традиційні препарати. IPX066 ще не доступний на німецькому ринку, тому не рекомендується.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб з назвою IPX066 в Україні не зареєстрований.

Обґрунтування рекомендації

Докази свідчать про те, що препарати леводопи тривалої дії, доступні на європейському ринку, можуть скоротити час вимкнень у пацієнтів з руховими флюктуаціями. Однак клінічний досвід показує, що проблеми з флюктуаціями часто посилюються, коли ці препарати застосовуються вдень. Однак лікування добре зарекомендувало себе як нічна терапія.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Лікарські форми леводопи з уповільненим вивільненням з інгібіторами декарбоксилази можна використовувати для лікування хвороби Паркінсона за наявності рухових флюктуацій. Через довший час всмоктування ці препарати не слід застосовувати під час неспання, а лише для лікування симптомів хвороби Паркінсона вночі.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 55: Наскільки ефективна швидкорозчинна леводопа в порівнянні зі стандартною леводопою при лікуванні пацієнтів з хворобою Паркінсона та флюктуаціями?

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови швидкорозчинні форми леводопи в Україні не зареєстровані.

Передумови

Постійний прийом леводопи, рекомендований для більшості пацієнтів із ХП, пов'язаний з розвитком потенційно інвалідизуючих рухових флюктуацій. У когорті пацієнтів з сумарним часом «виключення» 5–6 годин/день, цей час можна скоротити приблизно на 50% за допомогою різних традиційних додаткових методів терапії (агоністи дофамінових рецепторів, інгібітори КОМТ, інгібітори МАО-В) з урахуванням ефекту плацебо [8], що все ще є терапевтично незадовільною ситуацією. Стандартна форма леводопи покращує моторику приблизно через 1 годину, що занадто пізно для контролю станів «виключення». Пероральна розчинна леводопа була доступна протягом багатьох років і була розроблена, щоб забезпечити потенційно швидший початок ефекту леводопи та, отже, швидше припиняти період «виключення». Пероральна розчинна леводопа також дозволяє уникнути потенційно серйозних недоліків методу тривалої внутрішньокішкової інфузії леводопи.

Доказова база

1 огляд [9], 1 рандомізоване контрольоване дослідження [10], 1 відкрите дослідження [11]

Результат

Не вдалося виявити жодних досліджень для розчинних форм леводопи, які б вивчали вплив на флюктуації. Вплив розчинної форми проліків леводопи, що має швидше всмоктування у дванадцятипалій кишці порівняно зі звичайними лікарськими формами, порівнювали зі стандартною лікарською формою леводопи в рандомізованому, подвійному сліпому, подвійному контрольованому дослідженні з паралельними групами за участю 221 пацієнта з руховими флюктуаціями. Не знайдено відмінностей у первинній кінцевій точці - тривалості періоду «виключення» сумарно за добу. Однак залишається незрозумілим, якою мірою результати відносяться до розчинної форми леводопи, яка продається під торговою маркою Madopar LT ©. У іншому дослідженні [11] фармакокінетика, безпека, переносимість та ефективність розчинної леводопи, порівнювалися з періодичним введенням леводопи у звичайній формі та стандартних дозах у 18 пацієнтів із ХП та руховими флюктуаціями. Для цілей цього дослідження «безперервне» введення леводопи було визначено як пероральне введення дисперсії леводопи кожні 5-10 хвилин. Варіабельність концентрації леводопи в плазмі була нижчою при безперервному прийомі леводопи/карбідопи в порівнянні з періодичним пероральним прийомом. Середній час періоду «виключення» був зменшений на 43% ($P < 0,001$) завдяки безперервній пероральній терапії леводопою. Проблем з безпекою або переносимістю не спостерігалось. Безперервне пероральне застосування леводопи/карбідопи було пов'язане з меншою варіабельністю концентрації леводопи в плазмі та скороченням періоду «виключення» порівняно зі стандартною періодичною пероральною терапією леводопою/карбідопою.

Обґрунтування рекомендації

Немає контрольованих досліджень щодо ефективності розчинної леводопи для контролю флюктуацій при застосуванні за потреби.

Рекомендація	Нові положення (2023)
1. Розчинна леводопа може бути використана для досягнення швидшого початку дії на рухливість вранці після пробудження порівняно зі звичайними формами леводопи. 2. Розчинна леводопа може бути застосована за потреби для денних та неочікуваних періодів «виключення».	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Ключові питання дослідження

Який вплив має розчинна леводопа на ранкове пробудження порівняно зі стандартними формами леводопи?

Який вплив має розчинна леводопа на денні та несподівані вимкнення порівняно з терапією за потреби та порівняно зі стандартними формами леводопи?

Запитання 56: Наскільки ефективна інгаляційна леводопа порівняно зі стандартною леводопою в лікуванні пацієнтів з ХП та флуктуаціями?

***Коментар робочої групи:** на момент розробки клінічної настанови інгаляційні форми леводопи в Україні не зареєстровані.*

Передумова

Порошок леводопи для інгаляцій (торгова марка: Inbrija®) — це нова терапія для використання за потребою для лікування епізодів виключення у пацієнтів, які приймають леводопу в комбінації з інгібіторами допадекарбоксілази. Леводопа вводиться шляхом інгаляції з використанням інгалятора для швидшого підвищення концентрації леводопи в плазмі шляхом обходу шлунково-кишкового тракту. Доза на один епізод «виключення» становить 84 мг, для чого пацієнт послідовно вставляє 2 капсули по 42 мг кожна, в самокерований інгаляційний пристрій. Фактична інгаляційна доза становить 66 мг леводопи (2*33 мг). У фармакокінетичних дослідженнях (при повному «виключенні») максимальна концентрація в плазмі зросла в середньому до 0,6 мкг/мл після дози 84 мг інгаляційної леводопи. Оскільки типова порогова концентрація в сироватці крові для періоду «включення» становить приблизно 1,0 мкг/мл, пацієнти повинні самостійно додавати інгаляційну леводопу, щоб додаткова інгаляційна доза була достатньою для підвищення загальної концентрації вище цього порогу. Таким чином, пацієнти повинні вміти розпізнавати стан «виключення». Таким чином, рівень концентрації леводопи в сироватці крові після однократного прийому інгаляційної леводопи, є недостатнім для досягнення стану «включення», а значить, для лікування станів «виключення» після пробудження від сну та перед прийомом першої пероральної дози леводопи. У порівняльному дослідженні з інгаляційною леводопою максимальна концентрація (5–15 хвилин після інгаляції) досягалася швидше після прийому їжі, багатої на жири та білки, ніж з леводопою/карбідопою у звичайній формі [12].

Доказова база

1 мета-аналіз [13], 2 огляди [14], [15], 4 рандомізовані подвійні сліпі контрольовані дослідження [16], [17], [18] [19]; 1 відкрите рандомізоване дослідження [20] та 2 інші дослідження [21], [12].

Результат

Мета-аналіз [13] проаналізував результати 4 подвійних сліпих рандомізованих досліджень і 1 відкритого рандомізованого дослідження. Інгаляційна леводопа призводила до стану «включення» частіше, ніж плацебо, покращувала рухливість у більшій мірі, як виміряно моторною частиною шкали UPDRS, і призводила до більшого загального покращення з точки зору пацієнта. Респіраторні симптоми (кашель, безбарвне мокротиння, подразнення горла) і запаморочення були побічними ефектами, про які найчастіше повідомлялося. Через методологічні проблеми загальна якість доказів щодо досягнення стану «включення» була лише середньою, а через різноманітність результатів дослідження була виявлена лише низька якість доказів щодо покращення моторики. Оскільки дослідження включали лише пацієнтів із стадіями I–III за Hoehn & Yahr, неможливо було зробити жодних висновків щодо пацієнтів із вищими стадіями за Hoehn & Yahr.

Дослідження «Безпека та ефективність інгаляційної леводопи для лікування рухових симптомів хвороби Паркінсона» (SPAN) для інгаляційного порошку леводопи було

рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим, багатоцентровим дослідженням III фази. У цьому дослідженні брали участь пацієнти з ХП віком від 30 до 85 років, які відчували рухові флюктуації та щонайменше 2 години щоденного періоду «виключення», які продемонстрували покращення на 25% або більше за показниками рухової активності за шкалою UPDRS від стану «вимкнено» до стану «ввімкнено» після прийому пероральної комбінації леводопи/інгібітора допадекарбоксілази. Пацієнти вдихали плацебо або порошок леводопи в одній із двох доз (60 мг і 84 мг). Первинною кінцевою точкою була зміна моторного балу MDS-UPDRS від періоду перед дозуванням під час періоду «виключення» до періоду 30 хвилин після дозування на 12-му тижні дослідження в групі активного препарату (84 мг) порівняно з групою плацебо. Було рандомізовано 351 пацієнта (60 мг, 115 пацієнтів; 84 мг, 120 пацієнтів; плацебо, 116 пацієнтів), з яких 290 завершили дослідження. У середньому значення UPDRS через 30 хвилин знизилося більшою мірою після прийому в групі активного препарату (84 мг) (-9,8 бала), ніж після плацебо (-5,9 бала).

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні з 2-кратним перехресним дизайном розглядалося питання про те, чи ефективна інгаляційна леводопа, коли немає стану «включення» після нічного сну [17]. Тридцять шість пацієнтів, які не приймали жодних ліків від ХП протягом ночі, отримували одноразову дозу інгаляційної леводопи (84 мг) або плацебо одразу після першої ранкової пероральної дози леводопи/карбідопи. У 36 пацієнтів, які завершили дослідження, середній час до включення становив 25,0 хвилин після леводопи/карбідопи плюс порошок леводопи інгаляційно та 35,5 хвилин після леводопи/карбідопи плюс плацебо ($p=0,26$). Через 30 хвилин кількість пацієнтів, які досягли ефекту після застосування леводопи/карбідопи плюс порошок леводопи інгаляційно (66,7%), була більшою, ніж пацієнтів, які отримували леводопа/карбідопи плюс плацебо (44,5%) ($p=0,040$). Порошок леводопи з інгібіторами дофа-декарбоксілази для інгаляцій схвалений для лікування епізодів «виключення». Епізоди «виключення» вранці після пробудження не звільняються від схвалення.

Обґрунтування рекомендації

Рекомендація базується на 1 мета-аналізі та огляді 4 рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих досліджень і 1 відкритого рандомізованого дослідження. Пряме порівняння з іншими методами лікування за потребою відсутні, як і порівняння із застосуванням леводопи у стандартній формі. Реальних і довгострокових даних щодо ефективності та безпеки застосування інгаляційної леводопи бракує.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Інгаляційна леводопа може використовуватися за потреби при неочікуваних станах «виключення», які виникають протягом дня.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Ключові питання дослідження:

Який вплив має інгаляційна леводопа на стан «включення», який виникає після пробудження вранці, порівняно з розчинною леводопою?

Який вплив має інгаляційна леводопа на денні та непередбачувані стани «виключення» порівняно з іншими препаратами за потребою та стандартною формою леводопи?

Запитання 57: Наскільки ефективним є додаткове введення агоністів дофамінових рецепторів порівняно з плацебо при лікуванні пацієнтів із хворобою Паркінсона та флюктуаціями?

Передумова

Додаткові агоністи дофамінових рецепторів рекомендуються як метод вибору для лікування пацієнтів з ХП на стадії виникнення рухових флюктуацій. Незважаючи на широке використання агоністів дофамінових рецепторів як додаткової терапії до леводопи для лікування пацієнтів з ХП та флюктуаціями, бракує досліджень порівняння щодо ефектів та ризиків при використанні різних доступних агоністів дофамінових рецепторів.

Доказова база

Ці рекомендації базуються на 5 систематичних оглядах терапії агоністами дофамінових рецепторів при ХП із руховими флюктуаціями ([22] (20 досліджень), [23] (40 досліджень), [8] (44 дослідження), [24] (45 досліджень), [25] (68 досліджень)), а також 1 систематичному огляді інфузії апоморфіну [26] (8 досліджень)), 1 консенсусній публікації щодо лікування апоморфіном [27], а також 1 оглядову статтю [28] та 1 РКД щодо сублінгвального апоморфіну [29].

Результат

Ефективність

В дослідженнях схвалення було доведено, що усі агоністи дофамінових рецепторів, доступні сьогодні в Німеччині, призводять до зменшення моторних флюктуацій на пізніх стадіях ХП. Додавання агоністів дофамінових рецепторів до лікування леводопою у пацієнтів із хворобою Паркінсона з моторними флюктуаціями призводить до: 1. збільшення часу періоду «включення» без дискінезій, що турбують пацієнта, 2. скорочення часу періоду «виключення», 3. покращення моторних симптомів фази «включення» (відповідно до UPDRS III) 4. покращення оцінки UPDRS II (ADL). Ці ефекти спостерігаються як для форм праміпексолу та ропініролу з пролонгованим вивільненням (один раз на день), так і з звичайним вивільненням (3 рази на день). Існують тенденції до різного профілю ефекту між різними агоністами дофаміну, але різниця не є значущою. Наприклад, не спостерігалось суттєвої різниці в ефективності між агоністами дофамінових рецепторів щодо скорочення тривалості періоду «виключення» та дискінезій.

Розпочинаючи терапію агоністом дофамінових рецепторів, слід зазначити, що це повинні бути переважно неерголінові препарати (праміпексол, ропінірол, ротиготин, пірибедил і, з обмеженнями, апоморфін), як це вказано в спеціалізованій інформації або нормативних вимогах. Фіброзні зміни, зазвичай незворотні, були задокументовані для всіх агоністів ерголінового ряду, за винятком лізуриду (більше не схвалений). Оскільки не зовсім зрозуміло, чи залежать ці фіброзні зміни від дози, для ерголінових агоністів дофамінових рецепторів була встановлена (відносно низька) максимальна добова доза. Тому перед початком терапії рекомендується провести ехокардіографію, перевірку функції нирок, визначення ШОЕ та рентгенографію грудної клітки; ехокардіографію яку слід повторювати кожні 12 місяців. Частота повторення інших згаданих обстежень є відповідальністю клінічної оцінки лікаря, який призначає препарат. Немає жодних доказів того, що агоністи дофамінових рецепторів ерголінового ряду є ефективними, коли інші схвалені речовини чи методи не забезпечують задовільного контролю. Ерголінові агоністи дофамінових рецепторів мають схожу ефективність з неерголіновими агоністами дофаміну, але менш сприятливий профіль побічних ефектів. Тому їх використання не рекомендується.

Дозу відповідного агоніста дофамінових рецепторів слід збільшувати згідно з інструкцією до застосування лікарського засобу. Водночас слід бути обережним та відповідно зменшувати дозу леводопи, щоб уникнути моторних та немоторних побічних ефектів підвищеної дофамінергічної стимуляції.

Ефективна доза не є визначеною. У рутинній практиці рекомендується реєструвати об'єктивне покращення основних симптомів ХП (наприклад, за шкалою UPDRS). Загалом цього можна досягти за допомогою всіх неерголінових агоністів дофамінових рецепторів.

Розлади контролю над імпульсивною поведінкою можуть виникнути при будь-якому дофамінергічному лікуванні, але ризик більший при лікуванні агоністами дофамінових рецепторів, ніж при лікуванні леводопою. Розлади контролю над імпульсами можуть проявлятися у вигляді неконтрольованої тяги до азартних ігор, схильності робити необдумані покупки, переїдання, підвищеного сексуального інтересу та розмов, активного використання інтернету, а також можуть бути пов'язані з накопиченням речей, одержимістю прибиранням та хобі. Ризик порушення контролю імпульсів під час лікування агоністами дофамінових рецепторів оцінюється в 10–20% за даними досліджень поширеності цих випадків. Проспективні дослідження показали, що майже у 50% пацієнтів, які отримували лікування агоністами дофамінових рецепторів, в якийсь момент протягом 5 років розвивається розлад контролю імпульсів і що частота розладів контролю імпульсів зменшується після припинення прийому агоністів дофаміну. Дуже важливо на ранній стадії виявити проблеми з контролем імпульсів, тому що ці порушення можуть призвести до значних наслідків для оточуючих та фінансового стану. Тому родичі також повинні бути проінформовані про ці можливі побічні ефекти, оскільки самі пацієнти рідко повідомляють про них. Ризик розладів контролю імпульсів зростає при більш високих дозах агоністів дофаміну та тривалому лікуванні. Ризик також пов'язаний з молодшим віком, початком ХП у молодому віці, самотнім життям, чоловічою статтю, особистим або сімейним анамнезом азартних ігор або алкоголізму, імпульсивними рисами особистості, нинішнім або минулим курінням і вживанням кави.

Існує зв'язок між терапією агоністами дофаміну та денною сонливістю. У деяких пацієнтів може спостерігатись виражена втома. Коли агоністи дофаміну поєднуються з іншими протипаркінсонічними ліками, втома іноді посилюється. Тому, на початку терапії агоністами дофамінових рецепторів та при збільшенні дози, пацієнтів слід поінформувати про цей ризик, включаючи підвищений ризик мимовільного засинання вдень. Перш за все, важливо повідомити пацієнта про небезпеку раптових нападів сну та дізнатися, чи це трапляється. Якщо це виникає, пацієнтам не слід керувати автомобілем. Ризик втоми може бути дещо вищим при застосуванні праміпексолу та ропініролу, але присутній при лікуванні всіма дофаміновими агоністами. Пацієнтів, у яких спостерігаються сильна сонливість та/або раптові напади сну, слід поінформувати про те, що їм слід уникати керування транспортними засобами та інших видів діяльності, під час яких знижена пильність може загрожувати їм самим або іншим. Якщо виникає такий тип втоми, можливо, варто зменшити дозу або спробувати агоніст дофаміну з іншою хімічною структурою.

Особливе місце серед терапії агоністами дофаміну займає апоморфінотерапія. За потреби можна використовувати ін'єкції апоморфіну для швидкого (протягом 5-15 хвилин) припинення періоду «виключення», які виникають, незважаючи на терапію іншими пероральними протипаркінсонічними препаратами. Контрольовані дослідження також показують значне скорочення добового періоду виключення. Інша лікарська форма складається з швидкокорозчинних плівкових смужок, які містять різну дозу апоморфіна та застосовуються сублінгвально. Контрольовані дослідження показали, що цей препарат також може припиняти періоди «виключення», якщо його використовувати у вигляді лікування за потреби (досягається значне скорочення тривалості періоду «виключення» порівняно з плацебо за UPDRS III, початок ефекту виникає через 15 хвилин та тривалість ефекту досягає до 90 хвилин). Як підшкірне, так і сублінгвальне лікування може викликати нудоту як побічний ефект, особливо на початку терапії, і домперидон можна використовувати як профілактику. Найнижча ефективна доза залежить від особливостей організму, тому повинна підбиратися індивідуально для кожного пацієнта.

Практичні поради щодо терапії агоністами дофамінових рецепторів

Форми праміпексолу, ропініролу та ротиготину тривалої дії мають переваги в лікуванні і, ймовірно, покращують комплаєнс.

●Препарати призначаються з обережністю, якщо пацієнти мають старший вік та/або страждають на судинну дисавтономію. Те ж саме стосується випадків, коли у пацієнтів в

анамнезі були відомі проблеми зі розвитком залежностей або інший розлад контролю імпульсів.

- Загальним спостереженням є те, що додавання агоністів дофамінових рецепторів покращує настрій, а праміпексол був першим препаратом, що показав у РКД вплив на депресію при ХП.

- Агоністи дофамінових рецепторів слід розпочинати повільно, щоб зменшити побічні ефекти. Нудота зазвичай є тимчасовою, тоді як артеріальна гіпотензія та периферичні набряки часто зберігаються тривало. Якщо пацієнти погано переносять введення агоніста, можна використовувати домперидон до 10 мг 3 рази на добу протягом короткого періоду часу, враховуючи ризики серцево-судинних ускладнень.

Обґрунтування рекомендації

Агоністи дофамінових рецепторів скорочують добову тривалість періоду «виключення» у пацієнтів, які отримують терапію леводопою та мають рухові флуктуації. Агоністи дофамінових рецепторів ерголінового ряду більше не рекомендуються через ризик розвитку фіброзу. Апоморфін в ін'єкційній та інфузійній формі або сублінгвально скорочує час періоду «виключення» на добу у пацієнтів з руховими флуктуаціями.

Рекомендація	Змінені положення (2023)
1. Агоністи дофамінових рецепторів можна використовувати для зменшення рухових флуктуацій у пацієнтів із ХП. 2. Ерголінові агоністи дофамінових рецепторів (бромокриптин, каберголін, перголід, лізурид) більше не слід використовувати для лікування ХП. 3. Агоніст дофамінових рецепторів слід титрувати до клінічно ефективної дози. Якщо побічні ефекти перешкоджають цьому, можна використовувати інший агоніст або інший клас препаратів. 4. Періодичні підшкірні ін'єкції апоморфіну або сублінгвальне введення апоморфіну можна використовувати на додаток до пероральної терапії, щоб скоротити час щоденного періоду «виключення» за добу у пацієнтів із серйозними руховими флуктуаціями. 5. Безперервна підшкірна інфузія апоморфіну може бути використана для зменшення тривалості періоду «виключення» та дискінезій у пацієнтів із тяжкими руховими ускладненнями.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 58: Наскільки ефективно додаткове призначення агоністів дофамінових рецепторів порівняно з інгібіторами КОМТ при лікуванні пацієнтів з хворобою Паркінсона з флуктуаціями?

Передумови

Існують дані контрольованих досліджень, що свідчать про те, що у пацієнтів з ХП та флуктуаціями додаткове введення інгібітора КОМТ (ентакапону, толкапону, опікапону) або агоніста дофамінових рецепторів (ропініролу, праміпексолу, ротиготину, апоморфіну) може скоротити тривалість періоду «виключення» і збільшити тривалість періоду «включення» без інвалідизуючих дискінезій.

Доказова база

1 мета-аналіз (Cochrane review) [8]; 1 Огляд [9].

Результат

Ефект переваг та ризиків агоністів дофамінових рецепторів в порівнянні з інгібіторами КОМТ (а також інгібіторів моноаміноксидази), що використовуються як допоміжна терапія для пацієнтів з ХП та флюктуаціями, був оцінений у Кокрейнівському мета-аналізі 2010 року за допомогою непрямого порівняння [8]. Результат показав незначну перевагу для групи агоністів дофамінових рецепторів. Опікапон (і сафінамід, а також інші речовини) не були враховані для цього порівняння, оскільки на той час вони ще не були схвалені.

Додавання інгібіторів КОМТ до кожної дози леводопи може призвести до менших коливань рівня леводопи в плазмі.

Клінічний профіль побічних ефектів інгібіторів КОМТ є безпечним стосовно жовтухатого забарвлення сечі, тоді як виникнення діареї та/або підвищення рівня печінкових ферментів призводить до припинення прийому препарату або вимагає ретельного моніторингу. Незважаючи на свою центральну дію, інгібітор КОМТ толкапон поступається інгібітору КОМТ ентакапону, який має лише периферичну дію, через профіль безпеки, тому вважається препаратом другого ряду.

Застосування інгібіторів КОМТ зазвичай краще переноситься, ніж агоністів дофамінових рецепторів, які викликають нудоту і запаморочення, особливо під час збільшення дози, а також, залежно від дози можуть викликати короточасні або тривалі набряки. Вагомої доказаної різниці рівня ефекту між ними немає.

Обґрунтування рекомендації

Немає порівняльних досліджень ефективності адитивного використання інгібіторів КОМТ та агоністів дофамінових рецепторів у пацієнтів з ХП та флюктуаціями.

Рекомендація	Перевірене положення (2023)
Агоністи дофамінових рецепторів або інгібітори КОМТ можуть бути використані як альтернатива для лікування рухових ускладнень; вони відрізняються індивідуально різними профілями побічних ефектів. Немає достатніх доказів для порівняння ефективності двох класів препаратів.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Ключові питання подальших досліджень

Пряме порівняння ефекту агоністів дофамінових рецепторів та інгібіторів КОМТ для лікування флюктуацій у пацієнтів з ХП.

Запитання 59: Наскільки ефективне додаткове призначення агоністів дофамінових рецепторів порівняно з інгібіторами МАО-В при лікуванні пацієнтів з хворобою Паркінсона з флюктуаціями?

Передумови

На вираженій стадії ХП зазвичай використовується комбінована терапія. Це стосується комбінації леводопи з агоністами дофамінових рецепторів, інгібіторами КОМТ, інгібіторами МАО-В та іншими речовинами. Виникає питання, чи ефективніше додаткове введення агоністів дофамінових рецепторів чи інгібіторів МАО-В.

Доказова база

Для цих розділів Пошук привів до обмежених літературних знахідок

- 1 порівняльний аналіз [30].

Результат

Пряких порівняльних досліджень між агоністами дофамінових рецепторів та інгібіторами МАО-В на пізніх стадіях ХП не було знайдено.

Порівняльний аналіз [30], який, однак, враховував різні стадії ХП і включав загалом 79 РКД щодо 4 агоністів дофамінових рецепторів (каберголін, праміпексол, ропінірол, ротиготин) та 3 інгібіторів МАО-В (селегілін, разагілін, сафінамід), прийшов до висновку, що агоністи дофамінових рецепторів окремо та в комбінації з леводопою є ефективними варіантами лікування. Те саме стосується інгібіторів МАО-В разагіліну та селегіліну. У комбінації з леводопою найкращий ефект продемонстрував селегілін, потім праміпексол, ропінірол, ротиготин, каберголін, разагілін і сафінамід. Агоністи дофамінових рецепторів продемонстрували більше побічних ефектів.

Обґрунтування рекомендації

Через обмеженість цих даних неможливо дати чітких рекомендацій стосовно жодної з груп речовин, що досліджувалися тут. Схоже, що селегілін і праміпексол мали найкращий ефект як додаткова терапія до леводопи в змішаній групі пацієнтів із ХП. Каберголін більше не схвалений як агоніст дофамінових рецепторів першого ряду. Пірибедил не вивчався. Оскільки пряме порівняння неможливе, робиться посилення на відповідні рекомендації щодо застосування агоністів дофамінових рецепторів або інгібіторів МАО-В.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Неможливо дати чітку рекомендацію щодо переважного використання одного з двох класів речовин.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Ключові питання подальших досліджень

Порівняльні дослідження, які б порівнювали ефективність агоністів дофамінових рецепторів та інгібіторів МАО-В, що призначаються в комбінації з леводопою у пацієнтів із вираженою ХП, відсутні. Через велику кількість схвалених речовин і варіантів терапії є сумніви, чи будуть такі дослідження коли-небудь проводитися.

Запитання 60: Наскільки ефективні препарати апоморфіну в порівнянні зі стандартною леводопою при лікуванні пацієнтів з хворобою Паркінсона з флюктуаціями?

Передумови

Після початкового успішного лікування, у більшості пацієнтів із ХП розвиваються рухові ускладнення: тривалість дії препаратів помітно скорочується та з часом може стати непередбачуваною, іноді навіть повністю зникаючи. Під час цих періодів «виключення» стають помітними симптоми ХП, а також виникають феномени «застигання», дистонічні спазми та немоторні симптоми, такі як біль та емоційні, когнітивні та вегетативні порушення. Апоморфін, найпотужніший агоніст дофамінових рецепторів, можна використовувати для швидкого та надійного усунення патологічних станів, які залишаються проблемними, незважаючи на коригування пероральної терапії шляхом дробного введення леводопи, використання препаратів інших форм леводопи, додаткової терапії агоністами дофамінових рецепторів, інгібіторами КОМТ або інгібіторами МАО-В. Через низьку біодоступність при пероральному застосуванні апоморфін необхідно вводити підшкірно або сублінгвально, і тоді це призводить до такого ж покращення симптомів ХП, як і леводопа, через 5-15 хвилин (підшкірно) і через 15 хвилин (сублінгвально). Тривалість дії становить 45-120 хвилин, тому

обидві лікарські форми можна застосовувати додатково до звичайного перорального прийому лікарських засобів. Практичний досвід сублінгвального застосування апоморфіну наразі обмежений.

Доказова база

4 огляди ([8], [31], [27], [32]); 4 рандомізовані дослідження з порівнянням із плацебо ([33], [34], [35], [36]); 1 рандомізоване дослідження з порівнянням із розчинною леводопою [37]

Результат

Мета-аналіз, проведений відповідно до критеріїв PRISMA, виявив 28 досліджень підшкірного введення апоморфіну для лікування гострих періодів «виключення» [32]. Підшкірні ін'єкції апоморфіну призвели до більш ніж 50% покращення рухової функції порівняно з вихідним рівнем і значного скорочення тривалості періодів «виключення» за добу. Середня затримка до початку дії коливалася від 6 до 24 хвилин (середнє значення 13). Середня тривалість ефекту становила від 28 до 96 хв (середнє 56). Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялося, були: нудота (14 досліджень, частота від 11% до 100%), потім позіхання (10 досліджень, 4% до 100%), сонливість (10 досліджень, 8% до 40%), місцеві реакції у місці ін'єкції (7 досліджень, 13% до 100%), гіпотензія (3 дослідження, 2% до 31%) та зорові галюцинації (3 дослідження, від 4% до 8%). Помірна гіпереозинофілія була зареєстрована в 4 дослідженнях (20–30%). Не було повідомлень про гемолітичну анемію чи гострий психоз. Серйозні побічні ефекти, такі як мінущі симптоми стенокардії (15%), синкопе (2%), блювота (2%), артеріальна гіпотензія (2%) і діарея (2%) були зареєстровані в чотирьох дослідженнях. У п'яти дослідженнях від 3 до 18% пацієнтів припинили лікування через нудоту/блювання (5-11%), гіпотензію (5-6%) або запаморочення (3-5,5%).

Єдиним рандомізованим дослідженням, у якому порівнювали ін'єкції апоморфіну з пероральним прийомом препаратів, було невелике (n=12) дослідження одноразової дози. Ефект з апоморфіном наставав значно швидше, ніж з розчинною леводопою (через 8,1 проти 26,8 хвилин); він досяг такої ж сили, як і розчинна леводопа [37]. Рандомізовані довгострокові дослідження порівняння стандартних ліків не були виявлені.

Ін'єкції проводяться за допомогою попередньо відрегульованої шприц-ручки в підшкірну жирову клітковину живота, стегон або плеча. Індивідуальні дози зазвичай становлять від 2 до 6 мг (в середньому 3-5 мг). Тестування індивідуальної дози за допомогою зростаючих доз ін'єкцій може проводитися амбулаторно під ретельним наглядом. Робиться до 5 ін'єкцій на добу. Якщо пацієнтам потрібно більше 5 ін'єкцій, зазвичай рекомендується перейти на безперервну підшкірну інфузію апоморфіну.

Оскільки апоморфін може викликати нудоту і блювоту, в якості премедикації (за 1-2 дні до першої ін'єкції) використовують блокатор периферичних дофамінових рецепторів домперидон. Через можливе подовження інтервалу QT перед початком терапії домперидоном необхідно провести ЕКГ; максимальна доза домперидону була обмежена в заяві ЕМА до 3 x 10 мг на добу з найкоротшою можливою тривалістю терапії.

Інші небажані ефекти терапії ін'єкціями апоморфіну можуть включати посилення або нові дискінезії, запаморочення, сонливість, галюцинації, позіхання, а також утворення гематоми та вузликів у місці ін'єкції. У дослідженні щодо схвалення сублінгвального апоморфіну, небажані побічні ефекти включали запаморочення, нудоту, сонливість та орофарингеальні побічні ефекти.

З усіх доступних відкритих досліджень немає доказів вищого ризику галюцинацій і когнітивного погіршення, ніж при застосуванні пероральних агоністів дофамінових рецепторів.

Обґрунтування рекомендації

Рекомендація базується на великій кількості відкритих досліджень і клінічних спостережень, і лише на одному контрольованому дослідженні за участю невеликої кількості пацієнтів.

Рекомендація	Нові положення (2023)
1. Переривчасті підшкірні ін'єкції апоморфіну або під'язикові аплікації апоморфінової плівки можна використовувати на додаток до пероральної терапії, щоб скоротити тривалість періоду «виключення» за добу у пацієнтів з руховими флуктуаціями. 2. Підшкірне введення апоморфіну повинно розпочинатися лише досвідченими лікарями та потребує відповідного моніторингу.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Важливі питання подальших досліджень

Пряме порівняння ефекту апоморфіну та інших варіантів терапії за потреби у пацієнтів з хворобою Паркінсона та флуктуаціями.

Запитання 61: Наскільки ефективним є скорочення інтервалів прийому леводопи або непродовгованих агоністів дофамінових рецепторів у лікуванні пацієнтів із ХП з флуктуаціями?

Передумови

Рухові флуктуації вважаються особливо тривожною ознакою ХП. Леводопу зазвичай призначається рутинно у вигляді 3–4 доз щодня. Який вплив на рухові флуктуації має коригування лікування леводопою (та агоністами дофамінових рецепторів), наприклад, шляхом збільшення кількості доз на день і, можливо, зменшення дозування при кожному прийомі?

Доказова база: ці рекомендації базуються на 2 оглядових статтях [9], [38] і 5 клінічних дослідженнях [39], [40], [41], [42], [43].

Результат

Ефективність/леводопи

Загальну добову дозу пероральної леводопи можна підібрати індивідуально з урахуванням двох параметрів: розміру кожної дози та частоти прийомів цих доз. Однак на ранніх стадіях ХП часто використовують стереотипні, нечасті стандартні дози (3–4 дози на добу). При вираженій ХП важко визначити дозування, коли терапевтичне вікно вузьке і пацієнти відчувають рухові флуктуації. Тоді стратегія оптимізації терапії часто полягає у збільшенні кількості прийнятих доз і, якщо необхідно, у зменшенні окремих доз. Малі та часті дози зменшують коливання рівня леводопи в крові та зменшують рухові флуктуації в порівнянні з більшими та менш частими дозами. Ця стратегія більш точно імітує фізіологічну тонічну дофамінергічну стимуляцію (концепція CDS - «безперервна дофамінергічна стимуляція»), ніж коли леводопу вводиться лише тричі на день. Часте дозування вимагає менших, індивідуалізованих доз. Однак у міру прогресування захворювання поріг концентрації леводопи для терапевтичного ефекту зростає, і важливо, щоб кожна доза була достатньою для отримання адекватного клінічного ефекту [38].

Фрагментація в прийомах леводопи є широко використовуваною стратегією [39]. Тим не менш, у літературі є дуже обмежена інформація про ефекти фрагментації леводопи. Відкрите дослідження порівняння між застосуванням інгібіторів КОМТ (3 добові дози) та фрагментацією дози леводопи (від 3 до 4 добових доз) у 176 пацієнтів із тривалістю

захворювання приблизно 5 років показало, що обидва методи були однаково ефективні проти флуктуацій [40].

Немає РКД, які б досліджували вплив корекції дози леводопи/карбідопи на скорочення часу періоду «виключення» порівняно з плацебо [9]. Хоча не було спеціально розроблено дизайн дослідження для оцінки впливу корекції пероральної леводопи на скорочення тривалості періоду «виключення», можна зробити висновок, вивчивши дані РКД, які порівнюють апаратно-асистовану/хірургічну терапію з лікування пероральними препаратами. Більшість досліджень продемонстрували певну користь стосовно рухових флуктуацій при ретельному коригуванні дози/схеми прийому леводопи. Беручи до уваги подвійне сліпе дослідження з подвійним маскуванням, яке порівнювало стандартну леводопу/карбідопу з кишковим гелем леводопи/карбідопи (LCIG), при пероральному лікуванні спостерігалось скорочення на -2,14 години/день протягом 12 тижнів [41].

«Гіперфрагментація» леводопи — введення великої кількості малих доз — вже давно використовується окремими пацієнтами з метою досягнення стабільніших концентрацій у плазмі та, таким чином, стабільнішого ефекту. Теоретична користь від частого застосування леводопи скомпрометована практичними проблемами, з якими стикаються пацієнти. Особливо на ранніх стадіях часте застосування леводопи не приносить негайної користі, а комплаєнс стає проблематичним. LC-5, мікротаблетка для перорального застосування, що диспергується, і містить 5/1,25 мг леводопи/карбідопи, була схвалена в Швеції з 2014 року та в Європейському Союзі з 2016 року. LC-5 дозволяє фракціонувати леводопу малими дозами, що приймаються на початку періоду «виключення». Дозу виливають із дозатора, бажано у склянку з водою, де мікротаблетки швидко розчиняється. Дозатор оснащений сигналізацією для покращення зручності лікування та додатковою функцією самозвітування, подібною до щоденника, яка дозволяє індивідуалізувати та точно налаштувати розмір дози та інтервал. Шість доз LC-5 на день призводять до більш стабільної концентрації леводопи в плазмі порівняно з трьома дозами леводопи/карбідопи/ентакапону [42]. Теоретично вплив інфузійної терапії L-допою на моторні флуктуації (при LCIG/LECIG вводиться одна доза леводопи на хвилину) також демонструє ефект гіперфрагментації леводопи [41], [71]. На додаток до симптоматичного ефекту фрагментації L-допи на моторні флуктуації, є також докази того, що рання фрагментація доз L-допи на ранніх стадіях захворювання може знизити ризик розвитку дискінезій у довгостроковій перспективі [44]. Навпаки, існують переконливі докази того, що високі індивідуальні дози L-допи підвищують ризик розвитку флуктуацій і дискінезій [43].

Ефективність/агоністи дофаміну

Пероральні агоністи дофамінових рецепторів нетривалої дії зазвичай застосовують два-три рази на день, а пролонговані (ротиготиновий пластир, праміпексол, ропінірол) — один раз на день. Немає опублікованих досліджень щодо впливу подальшої фрагментації доз агоністів дофаміну.

Обґрунтування рекомендації

Немає РКД щодо ефекту коригування пероральної терапії леводопою та агоністами дофаміну з більш частим дозуванням. Однак, непрямі дані клінічних досліджень та клінічного досвіду свідчать про те, що принаймні коригування дози леводопи, зазвичай з вищою частотою прийому та нижчими дозами, може бути ефективним для скорочення періоду «виключення».

Рекомендація	Нові положення (2023)
Коригування дози леводопи (більш часті та коротші інтервали дозування та, за необхідності, менші разові дози) може бути виконано з метою зменшення флуктуацій у пацієнтів з хворобою Паркінсона.	

Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус

Запитання 62: Наскільки ефективним є додаткове введення інгібіторів МАО-В порівняно з плацебо при лікуванні пацієнтів з хворобою Паркінсона та флюктуаціями?

Передумова

Інгібітори МАО-В застосовуються як монотерапія та комбінована терапія на ранній стадії ХП (розділи 3.1, 3.2 та 3.3). Якщо введення продовжують або відновлюють на вираженій стадії захворювання, це передбачає, що воно ефективне на цій фазі захворювання. Селегілін, разагілін і сафінамід в даний час схвалені як інгібітори МАО-В.

Доказова база

Цей пошук літератури знайшов:

- 7 рандомізованих контрольованих досліджень [45], [46], [47], [48], [49], [50], [51]
- 2 мета-аналізи, [52], [53]

Результат

Додаткове введення селегіліну показало помірний позитивний вплив на рухову функцію в РКД 1988 року [45]. Загалом протягом 6 тижнів 50 пацієнтів отримували селегілін по 5 мг двічі на день, а 46 отримували плацебо на додаток до фонового лікування леводопою. Пацієнти, які отримували селегілін, покращилися з 1,29 до 1,41 бала, пацієнти, які отримували плацебо, погіршилися з 1,28 до 1,11 бала. Однак, використовувані тут оцінки моторної функції є застарілими і їх важко порівняти з сучасними.

У РКД [46] 94 і 46 пацієнтів отримували розчинні в ротовій порожнині таблетки із селегіліном (кінцева доза 2,5 мг/добу) або плацебо відповідно. У всіх пацієнтів спостерігалися флюктуації з принаймні 3 годинами періоду «виключення» на добу. Через 12 тижнів спостерігалось значне зменшення тривалості періоду «виключення»/добу у групі селегіліну на 2,2 години проти 0,6 години у групі плацебо. Час без дискінезії в періоді «включення» також був значно довшим на 12%, ніж у плацебо (3%).

Ondo et al. [47] досліджували розчинні в ротовій порожнині таблетки селегіліну в РКД у поєднанні з леводопою при вираженій ХП (період «виключення» щонайменше 3 години на добу). Цільовими параметрами були флюктуації ефектів «виснаження» та «виключення». 98 пацієнтів отримували лікування селегіліном, а 50 пацієнтів — плацебо, протягом 12 тижнів. Селегілін продемонстрував тенденцію, але не був суттєво кращим (11,6% проти 9,8% скорочення тривалості періоду «виключення»).

У РКД PRESTO [48] (1++) протягом 26 тижнів вивчали ефект, переносимість і безпеку разагіліну у 472 пацієнтів, які отримували терапію леводопою та мали рухові флюктуації (принаймні 2,5 години періоду «виключення» на добу). Час періоду «виключення» зменшився на 1,85 години (29%) проти 0,91 години (15%) у групі плацебо. Показники вторинних результатів (наприклад, загального клінічного враження (CGI), UPDRS-ADL) також покращилися.

РКД LARGO [49] (1++) також досліджувало ефект разагіліну у пацієнтів із руховими флюктуаціями, які отримували лікування леводопою. У дослідженні з трьома групами 687 пацієнтів отримували лікування, 231 — разагілін, 227 — ентакапон і 229 — плацебо. Основним цільовим критерієм був час добового періоду «виключення». І ентакапон (-1,2 години), і разагілін (-1,18 години) скорочували тривалість періоду «виключення» та збільшували тривалість періоду «включення» без зменшення дискінезій. Параметри вторинної мети також значно покращилися. Не було ніяких відмінностей щодо побічних ефектів. Автори прийшли до висновку, що обидві речовини ефективні та істотних відмінностей немає.

У дослідженні 016 [50] (1++) було обстежено 669 пацієнтів з флюктуаціями, які були рандомізовані 1:1:1 на сафінамід у двох дозах або плацебо. Через 24 тижні спостерігалось

значне збільшення тривалості періоду «включення» без дискінезії для сафінамідів на 1,36 та 1,37 години (100 мг та 50 мг/добу відповідно) проти 0,97 години для плацебо. Суттєвих відмінностей у побічних ефектах не було. У продовженні дослідження 018 [51], яке обстежувало ту саму популяцію пацієнтів протягом наступних 18 місяців, було підтверджено вплив на збільшення часу періоду «включення». У підгрупі пацієнтів із наявними щонайменше помірними дискінезіями також спостерігалось покращення стосовно дискінезій.

Недавній мета-аналіз усіх трьох інгібіторів МАО-В із 27 досліджень та загалом 7578 пацієнтів [52] визначив селегілін як найефективнішу речовину для комбінованої терапії з леводопою, за яким йдуть разагілін і сафінамід. Не вдалося виявити істотних відмінностей у серйозних побічних ефектах.

Мета-аналіз Байєсівської мережі з 31 РКД і 7142 пацієнтами [53] показав значне покращення при комбінованій терапії леводопою з селегіліном, разагіліном або сафінамідом.

Обґрунтування рекомендації

Існують високоякісні РКД щодо разагіліну та сафінамідів для пацієнтів із розвиненими флуктуаціями. Для обох інгібіторів МАО-В вони демонструють позитивний вплив на скорочення тривалості періоду «виключення» та збільшення тривалості періодів «включення» без інвалідизуючих дискінезій. Мета-аналізи також підтверджують ці твердження. Тому тут можна дати чітку рекомендацію щодо їх використання.

РКД щодо таблеток селегіліну здебільшого старіші та часто не підлягають прямому порівнянню через свою методологію. Таблетки селегіліну викликають сильний ефект першого проходження, утворення амфетаміну та метаболітів амфетаміну, а також побічні ефекти. Для перорально розчинних таблеток селегіліну, які недоступні в цій лікарській формі та дозуванні в Німеччині, два великих РКД показують ефекти, які не є цілком тотожними. Однак у мета-аналізі ефект селегіліну можна порівняти з разагіліном і сафінамідом.

Деякі дослідження показують зменшення дискінезій, але це, швидше за все, пов'язано з одночасним зниженням дози леводопи.

Прямих порівняльних досліджень селегіліну, разагіліну та сафінамідів не виявлено. Ефективність трьох речовин за даними мета-аналізів виявляється дуже схожим.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою селегілін у формі перорально розчинних таблеток не доступний в Україні.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Якщо рухові флуктуації неможливо адекватно контролювати під час терапії леводопою, також можна застосувати інгібітори МАО-В для скорочення тривалості періоду «виключення».	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Ключові питання дослідження

Рандомізовані контрольовані прямі порівняльні дослідження ефективності та безпеки різних інгібіторів МАО-В все ще відсутні. Такі дослідження дозволили б провести пряме порівняння.

Запитання 63: Які існують відмінності щодо безпеки та переносимості між схваленими інгібіторами МАО-В для лікування хвороби Паркінсона з флуктуаціями?

Передумова

Зараз на ринку представлено 3 різних інгібітори МАО-В: селегілін, разагілін і сафінамід. Поки що немає великих прямих досліджень, які б порівнювали їх, але на основі непрямих порівнянь і клінічного досвіду можна зробити деякі висновки про подібності та відмінності. Селегілін і разагілін продемонстрували значний ефект у якості монотерапії, а всі 3 інгібітори МАО-В продемонстрували ефект у якості доповнення до лікування леводопою.

Доказова база

Ці рекомендації ґрунтуються на 4 мета-аналізах ([53] (31 РКД), [52] (27 РКД), [30] (79 РКД), [54] (21 РКД)), 2 оглядах ([55], [56]) та 1 дослідженні зміни препарату ([57]).

Безпека: разагілін проти селегіліну

На початку розробки разагілін мав явні переваги перед селегіліном (Müller & Reichmann 2012). На цьому етапі слід пам'ятати, що селегілін метаболізується з утворенням амфетаміну і метамфетаміну (Müller and Reichmann 2012). Перехід із селегіліну на разагілін зазвичай можна було здійснити без виникнення будь-яких нових побічних ефектів [57].

У мета-аналізі Jost et al. Було включено 6 РКД із разагіліном і 15 РКД із селегіліном [54]. Ризик побічних ефектів, таких як запаморочення, галюцинації, діарея та синкопе, був нижчим при застосуванні разагіліну, ніж при застосуванні селегіліну (обидва $p < 0,15$). Частота припинення лікування через побічні ефекти при застосуванні разагіліну була на такому ж рівні, як і при лікуванні плацебо, тоді як частота припинення застосування селегіліну була значно вищою, ніж при застосуванні плацебо.

Безпека: разагілін проти селегіліну проти сафінаміду

У мета-аналізі Yan et al. [53], не було статистичної різниці в частоті побічних ефектів між селегіліном, сафінамідом і плацебо з точки зору безпеки. В окремих дослідженнях разагілін асоціювався з вищою частотою побічних ефектів, ніж плацебо. Не було виявлено відмінностей між активними препаратами та плацебо або серед активних препаратів щодо побічних ефектів, що призвели до припинення терапії.

Binde et al. [52] провели мета-аналіз 27 рандомізованих контрольованих досліджень. Інгібітори МАО-В досліджувалися як монотерапія або в комбінації з леводопою чи агоністами дофамінових рецепторів. Не було суттєвих відмінностей у частоті серйозних побічних явищ між інгібіторами МАО-В. Було встановлено, що інгібітори МАО добре переносяться. Не було виявлено підвищеного ризику серйозних побічних явищ при застосуванні будь-якого з 3 інгібіторів МАО-В порівняно з плацебо або одночасним лікуванням з плацебо, леводопою або агоністами дофамінових рецепторів. Це також підтверджено в іншій публікації [30] – мета-аналізі 79 РКД. Інгібітори МАО-В призначалися як монотерапія або в комбінації з леводопою. Не було суттєвих відмінностей у частоті серйозних побічних явищ між інгібіторами МАО-В.

Обґрунтування рекомендації

Інгібітори МАО-В зазвичай добре переносяться. У багатьох дослідженнях частота побічних ефектів лише трохи перевищує частоту їх при використанні плацебо. Немає прямих порівняльних досліджень, і тому важко зробити чіткі заяви про різні ризики побічних ефектів препаратів. Деякі аналізи свідчать про нижчий ризик побічних ефектів при застосуванні разагіліну порівняно з селегіліном, інші припускають менший ризик побічних ефектів при застосуванні сафінаміду порівняно з іншими. У цьому контексті слід зазначити, що сафінамід показаний лише для комбінованої терапії з леводопою, тоді як селегілін і разагілін також можуть використовуватися як монотерапія.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Інгібітори МАО-В зазвичай добре переносяться. Через відсутність порівняльних досліджень не можна дати жодних рекомендацій за чи проти жодного з препаратів.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 64: Наскільки ефективним є додаткове введення інгібіторів КОМТ порівняно з плацебо при лікуванні пацієнтів із хворобою Паркінсона та флюктуаціями?

Передумови

Основним принципом фармакологічної дії інгібіторів катехол-О-метилтрансферази (КОМТ) є комбінація з леводопою, оскільки інгібітори КОМТ уповільнюють розпад леводопи периферично та центрально (доведено лише для толкапону). Таким чином, комбінація перорального прийому леводопи з інгібітором дофа-декарбоксілази та інгібітором КОМТ може зменшити ступінь коливань рівня леводопи в плазмі порівняно з комбінацією леводопи та дофа-декарбоксілази. Це призводить до більш постійного транспорту леводопи через гематоенцефалічний бар'єр, а у випадку інгібіторів КОМТ центральної дії, таких як толкапон, також до більш сталого рівня дофаміну, якщо леводопи та інгібітор КОМТ приймаються перорально через достатній проміжок часу.

Клінічно це призводить до меншої частоти та тяжкості рухових ускладнень. З іншого боку, дискінезія може виникнути, якщо проміжки часу між прийомами не є достатньо віддаленими з фармакокінетичної точки зору. Це не було враховано ні в дослідженні STRIDE-PD із застосуванням фіксованого режиму дозування, ні в інших дослідженнях, які порівнювали ефективність інгібіторів КОМТ з плацебо. Таким чином, хоча можна було підтвердити зменшення побічних явищ, спостерігалось посилення дискінезій.

Доказова база

Ці рекомендації базуються на 3 систематичних оглядах терапії інгібіторами КОМТ для ХП із руховими флюктуаціями ([58] (17 досліджень), [59] (14 досліджень), [60] (13 досліджень)) та 1 огляді терапії опікапоном [61].

Результат

Ефективність

Ентакапон, толкапон і опікапон перевершують плацебо лише з огляду на те, чи зменшують інгібітори КОМТ частоту виключень. Загалом існуючі дослідження показують тенденцію до того, що скорочення часу періоду «вимкнення» є найбільш вираженим при застосуванні толкапону, потім опікапону, а потім ентакапону.

Додавання інгібіторів КОМТ не впливає на рухові симптоми у включеному стані, що вимірювались за допомогою UPDRS III.

Додатковий прийом інгібіторів КОМТ може викликати дискінезії. Це залежить від плану дослідження, інтервалу часу та дози леводопи. Факторами, що сприяють розвитку дискінезій після додаткового застосування інгібіторів КОМТ, є високі дози леводопи, молодий вік і, як правило, пов'язана з цим низька маса тіла. Низька маса тіла зумовлює підвищення максимальної концентрації леводопи після перорального прийому леводопи, що тісно пов'язане з виникненням дискінезій. Тому при введенні інгібіторів КОМТ слід враховувати, що максимальна концентрація леводопи підвищується, що може призвести до посилення побічних ефектів, пов'язаних з леводопою. Тому може виникнути необхідність зменшити загальну добову дозу леводопи. Цього можна досягти шляхом зменшення розміру індивідуальних доз леводопи та/або збільшення інтервалу дозування.

З точки зору безпеки, толкапон, здається, має найбільший ризик побічних ефектів, тоді як опікапон має найменший ризик. Толкапон має значний ризик гепатотоксичності. Відносно небагато порушень рівня трансаміназ було відмічено в початкових дослідженнях, і вони були оборотними після припинення прийому препарату. Лише постмаркетинговий аналіз виявив три випадки фатальної токсичності для печінки, що призвело до скасування схвалення продукту толкапону на деяких ринках та обмеження його дози на інших (див. Розділ 3.1., Питання 36 про безпеку та переносимість інгібіторів КОМТ).

Інші поширені побічні ефекти інгібіторів КОМТ включають діарею (трохи частіше зустрічається при толкапоні, ніж при ентакапоні, і рідше при прийомі опікапону), але крім нудоти, втоми, галюцинацій і ортостатичної гіпотензії також виникає запор. Діарея виникає приблизно у 10% пацієнтів, які приймають ентакапон, і 1,3% мають тяжку діарею (www.drugs.com). Про діарею повідомляли до 26% користувачів під час застосування толкапону, що вимагало припинення лікування приблизно у 5-10% пацієнтів.

Ентакапон 200 мг можна приймати з кожною дозою леводопи окремо або у вигляді фіксованої комбінації леводопи/карбидопи/ентакапону. Комбіновані препарати мають практичну перевагу завдяки прийому меншій кількості таблеток і меншому дозуванню відповідно до вмісту леводопи. Максимальна рекомендована доза становить 2000 мг/добу. Ентакапон забарвлює сечу та піт у жовтий колір.

Толкапон приймають по 100 мг тричі на день. Він має значну гепатотоксичність і тому є препаратом другого ряду. Необхідною умовою для застосування толкапону є те, що пацієнти не реагували на ентакапон і опікапон або не переносили їх. Трансамінази необхідно перевіряти перед початком і кожні 2 тижні протягом перших 12 місяців, потім кожні 4 тижні протягом 6 місяців і потім кожні 8 тижнів.

Опікапон призначають у дозі 50 мг один раз на день, і його найлегше приймати на ніч разом з останньою дозою леводопи або перед нею. В інструкції до застосування препарату не рекомендується приймати опікапон разом з леводопою, але для цього немає вагомих причин (можливе конкурентне пригнічення всмоктування).

Обґрунтування рекомендації

Ці рекомендації базуються на 3 систематичних оглядах терапії інгібіторами КОМТ при хворобі Паркінсона з руховими флуктуаціями та 1 огляді терапії опікапоном. Інгібітори КОМТ скорочують час періоду «виключення» на добу у пацієнтів, які отримують терапію леводопою, і мають рухові флуктуації.

Рекомендація	Змінені положення (2023)
1. Якщо моторні флуктуації неможливо контролювати під час терапії леводопою, також можна застосувати інгібітор КОМТ. 2. З огляду на аспекти безпеки, опікапон і ентакапон слід використовувати як препарати першого ряду, а толкапон – як препарати другого ряду з ретельним моніторингом безпеки (клінічним і лабораторним).	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 65: Які відмінності з точки зору безпеки та переносимості існують між затвердженими інгібіторами КОМТ для лікування хвороби Паркінсона з флуктуаціями?

Передумова

На даний момент доступні три інгібітори КОМТ для лікування флуктуацій: ентакапон, толкапон і опікапон. На відміну від ентакапону та опікапону, толкапон більш ліпофільний, він проникає через гематоенцефалічний бар'єр і діє як периферично, так і центрально. Через

періоди напіввиведення ентакапон слід приймати з кожною дозою леводопи (максимально до десяти разів на день), толкапон тричі на день і опікапон один раз на день. Важливим критерієм при виборі речовини, крім ефективності, є безпека і переносимість.

Доказова база

Для цих розділів: при пошуку літератури було знайдено:

- 1 рандомізоване контрольоване дослідження [62]
- 3 огляди та 1 аналіз Байєсівської мережі [63], [64], [65], [58]).

Результат

У дослідженні РКД Bi-Park 1 [62] порівнювали ефективність, безпеку та переносимість опікапону в порівнянні з ентакапоном і плацебо загалом у 600 пацієнтів із флюктуаціями. Це одне з небагатьох досліджень, які безпосередньо порівнюють два інгібітори КОМТ. Опікапон значно скоротив час періоду «виключення» порівняно з плацебо та не поступався ентакапону. Побічні ефекти виникали у 50% (плацебо), 57% (ентакапон 200 мг) і 54% (опікапон 50 мг), без істотної різниці. Припинення дослідження через прийом ліків було рідкісним (у 7%, 7% і 4% відповідно), як і серйозні небажані побічні ефекти (у 5%, 7% і 3% відповідно). Діарея (ентакапон) та дискінезії/галюцинації (опікапон) призводили до припинення терапії.

Систематичний огляд [63] узагальнює 32 дослідження із загалом 4780 пацієнтів, які отримували лікування толкапоном. Незначне підвищення показників печінкових ферментів виявлено до 27%. Повідомлялося про трьох пацієнтів із летальною печінковою недостатністю та одного пацієнта з тяжкою оборотною гепатопатією, що призвело до призупинення реєстраційного дозволу на толкапон ЕМА між 1998 і 2004 роками. Після цього відбулася повторна реєстрація препарату з додатковими умовами (див. нижче). Після цього в дослідженнях було зареєстровано ще три випадки тяжкої гепатотоксичності. В базах даних безпеки ЕМА та FDA було виявлено ще 61 випадок важкої дисфункції печінки.

Раніше опубліковані дані щодо опікапону узагальнено в детальному огляді [64]. Всього тут надійшли дані досліджень за участю 1651 учасника. Зведені дані з безпеки, отримані в дослідженнях Bi-Park 1 і Bi-Park 2 (766 пацієнтів із хворобою Паркінсона), показали, що дискінезія (20,4%), запор (6,4%) і порушення сну (3,4%) є найпоширенішими побічними реакціями, спричиненими препаратом, у групах прийому опікапону 50 мг. Зокрема, не було гепатотоксичності, діареї або зміни кольору сечі в групах опікапону. Спеціального контролю безпеки при прийомі опікапону не потрібно.

З точки зору безпеки, систематичний огляд [65], який зібрав дані щодо ентакапону, толкапону та опікапону з 12 клінічних досліджень (загалом 3701 пацієнта), виявив, що всі порушення функції печінки під час лікування толкапоном були оборотними за умови дотримання вимог безпеки. Дискінезія, діарея та нудота були найпоширенішими побічними ефектами ентакапону; дискінезії домінували при прийомі опікапону. І ентакапон, і толкапон викликають зміну кольору сечі.

В аналізі Байєсівської мережі [58] було проаналізовано дані 17 РКД із загальною кількістю 4124 пацієнтів. У рейтингу трьох речовин автори виявили найкращий профіль безпеки для опікапону, за яким йдуть ентакапон і толкапон.

Обґрунтування рекомендації

Лише в одному РКД прямо порівнювалися два інгібітори КОМТ (ентакапон та опікапон), але систематичні огляди та мережевий аналіз дають змогу провести гарне непряме порівняння, оскільки в цілому є велика кількість даних щодо безпеки та переносимості інгібіторів КОМТ. Існує менше даних щодо опікапону, оскільки він був схвалений пізніше, ніж ентакапон або толкапон. Заяви щодо толкапону ґрунтуються головним чином на даних до того, як схвалення було обмежено ЕМА, а також на популяції пацієнтів, обмеженій критеріями.

Загалом опікапон демонструє найкращий профіль безпеки, в якому переважають дискінезії. Виникнення дискінезій підтверджує симптоматичну дофамінергічну дію речовини. Тому, якщо виникає дискінезія, може бути корисним зниження дози леводопи.

Профіль безпеки ентакапону характеризується діареєю та нудотою. Оскільки речовину необхідно додавати до кожної дози леводопи, у цих випадках припинення лікування часто неминуче.

Толкапон демонструє найгірший профіль безпеки через рідкісні, але серйозні випадки гепатотоксичності, тому ЕМА підпадає під наступні умови: а) толкапон не слід використовувати як засіб першого вибору при лікуванні флуктуацій, б) терапію толкапоном слід припинити в перші три тижні, якщо вона не ефективна, в) тести функції печінки слід проводити перед терапією, і терапію не слід починати, якщо вони відхиляються від норми, г) показники печінки слід проводити кожні два тижні протягом 1 року, кожні 4 тижні протягом наступних 6 місяців і потім кожні 8 тижнів, д) якщо доза збільшується до 200 мг толкапону три рази на день, слід проводити ті самі заходи, що й у в) і г), е) якщо перевищено верхнє граничне значення АСТ і АЛТ або симптоми дисфункції печінки, терапію слід припинити. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tasmarepar-product-information_en.pdf)

Рекомендація	Змінені положення (2023)
1. Опікапон та ентакапон значною мірою еквівалентні за дією як інгібітори КОМТ і можуть використовуватися для лікування флуктуацій при ХП. 2. Толкапон слід використовувати лише як препарат другого ряду та під ретельним моніторингом безпеки (клінічним та лабораторним) через його гепатотоксичність.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 66: Наскільки ефективно додаткове призначення інгібіторів КОМТ порівняно з інгібіторами MAO-B при лікуванні пацієнтів з хворобою Паркінсона з флуктуаціями?

Передумова

На стадії виникнення флуктуацій при ХП зазвичай використовується комбінована терапія. Це стосується комбінації леводопи з агоністами дофаміну, інгібіторами КОМТ, інгібіторами MAO-B та іншими речовинами. Питання тут полягає в тому, чи ефективніше додаткове введення інгібіторів КОМТ або інгібіторів MAO-B до леводопи.

Доказова база

Для цих розділів: пошук літератури знайшов:

- 2 рандомізованих контрольованих досліджень [66], [49]
- 1 мета-аналіз [60].

Результат

У РКД з 16 пацієнтами з ХП [66] та флуктуаціями, леводопу доповнювали або селегіліном (10 мг на день), або ентакапоном (200 мг на кожну дозу леводопи), або комбінацією обох речовин. Усі пацієнти були випадковим чином розподілені на кожну із зазначених вище груп лікування на 2 тижні кожна. Поліпшення параметрів рухової функції спостерігалось в кожній із трьох груп лікування без значної переваги однієї групи. Дискінезії також збільшувалися в усіх трьох групах лікування, але були значно частішими лише в групі комбінованого лікування. Не було суттєвих відмінностей у профілі побічних ефектів.

РКД LARGO [49] досліджував ефект разагіліну у пацієнтів з руховими флуктуаціями, які отримували лікування леводопою. У дослідженні з трьома групами 687 пацієнтів отримували лікування, у тому числі 231 — разагілін, 227 — ентакапон і 229 — плацебо. Основним цільовим критерієм був час добового періоду «виключення». І ентакапон (-1,2 години), і разагілін (-1,18 години) скорочували час періоду «виключення» та збільшували час періоду «включення» без відключення дискінезій. Параметри вторинної цілі також значно покращилися. Не було ніяких відмінностей щодо побічних ефектів. Автори прийшли до висновку, що обидві речовини ефективні та істотних відмінностей не мають.

Мета-аналіз [60] узагальнив 13 РКД із n=3775 пацієнтами з вираженою ХП, які страждали від рухових флуктуацій і отримували або інгібітор КОМТ (толкапон або ентакапон), або інгібітор МАО-В (селегілін або разагілін) на додаток до існуючої терапії леводопою. В обох групах спостерігалось покращення загальної оцінки UPDRS, а також UPDRS-ADL або лише моторної оцінки UPDRS. Збільшення дискінезій було виявлено в обох групах.

Слід зазначити, що в Luutinen 2000 лише селегілін розглядався як інгібітор МАО-В і лише ентакапон як інгібітор КОМТ. Обидві речовини зараз використовуються в Німеччині рідше, ніж на момент публікації дослідження, через альтернативи, які є ефективнішими та мають менше побічних ефектів. У дослідженні Rascol 2005 порівнюється лише разагілін або ентакапон. Узагальнення на інші інгібітори МАО-В (наприклад, сафінамід) та інші інгібітори КОМТ (наприклад, толкапон або опікапон) неможливе. Крім того, за даними Talati et al. 2009, різниця в ефективності обох класів речовин за даними UPDRS-ADL і UPDRS-Motor, не досягає порогу клінічної значущості, хоча вона є статистично значущою.

Обґрунтування рекомендації

Оскільки база даних враховує лише два РКД, у яких безпосередньо порівнювалося додаткове введення інгібітора КОМТ із введенням інгібітора МАО-В, чітких рекомендацій для всього класу речовин не можна зробити. Також бракує даних щодо сафінамідів та опікапону, тому твердження можна узагальнити лише в обмеженій мірі. Тому робиться посилання на відповідні рекомендації щодо застосування інгібіторів КОМТ або інгібіторів МАО-В.

Рекомендація	Змінені положення (2023)
Неможливо дати чітку рекомендацію щодо переважного використання одного з двох класів речовин	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Ключові питання дослідження:

Більш пізні мета-аналізи також повинні враховувати сафінамід та опікапон.

Запитання 67: Наскільки ефективним є додаткове введення антагоніста рецептора A2A істрадефіліну порівняно з плацебо при лікуванні пацієнтів із хворобою Паркінсона та флуктуаціями?

Передумови

Блокування рецептора аденозину A2A на середніх шиповидних нейронах спричиняє підвищення активності в дофамінергічних шляхах. Істрадефілін, аналог кофеїну та рецептору аденозину A2A, схвалений у США та Японії для лікування моторних флуктуацій. У 2019 році Комітет з лікарських засобів для людини (CHMP) Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) утримувався від рекомендацій щодо схвалення препарату від ХП істрадефіліну через суперечливі результати дослідження.

Доказова база

Ці рекомендації базуються на 1 об'єднаному аналізі 8 рандомізованих/контрольованих досліджень істрадефіліну [67], 1 мета-аналізі 9 досліджень [68] та 1 описовому огляді на основі 8 таких досліджень [69].

Результат

У мета-аналізі [68] 9 досліджень істрадефілін скоротив час «виключення» (-0,58 години [від -1,01 до -0,16]; $p = 0,007$) і зменшив дискінезії в активному стані (0,69 [0,02 до 1,37]; $p=0,043$) порівняно з плацебо. Не було істотної різниці між істрадефіліном і плацебо щодо переносимості, UPDRS III і побічних ефектів. Об'єднаний аналіз [67] оцінював ефективність і безпеку істрадефіліну в дозі 20 і 40 мг/добу у пацієнтів із ХП, які отримували леводопу з інгібітором декарбоксилази та відчували рухові флюктуації у 8 рандомізованих, плацебо-контрольованих, подвійних сліпих дослідженнях фази 2b/3. У 2719 пацієнтів (плацебо, $n=992$; 20 мг/день, $n=848$; 40 мг/день, $n=879$) тривалість періоду «виключення» за добу після 12 тижнів був значно нижчий в порівнянні з плацебо та з вихідним рівнем у дозах 20 мг/день (середня різниця близько [95% ДІ]) -0,38 год [-0,61, -0,15]) і при дозі 40 мг/день на -0,45 год [-0,68, -0,22]; $p < 0,0001$); значно збільшився час перебування без дискінезій, що турбують. Подібні результати були отримані для чотирьох досліджень, розглянутих окремо, без суттєвого впливу на кінцеву точку. Істрадефілін загалом добре переносився. Середній відсоток завершення дослідження для пацієнтів, які отримували істрадефілін, становив 89,2% у всіх дослідженнях. Дискінезія була найпоширенішою побічною подією (плацебо, 9,6%; 20 мг/день, 16,1%; 40 мг/день, 17,7%). Огляд [69] підкреслює помірну, але суперечливу ефективність істрадефіліну на тривалість періодів «виключення» та зменшення дискінезій в періоді «включення» в кількох дослідженнях, причому в окремих дослідженнях величина порівняна з ефектами сафінамід (100 мг/день) та опікапону (50 мг/день), отриманими в інших дослідженнях. Вищі дози істрадефіліну (40 мг) і нижчі дози леводопи (добова доза 400 мг) були виділені як предиктори позитивного впливу на кінцеві точки в розглянутих дослідженнях.

Обґрунтування рекомендації

Істрадефілін скорочував час періоду «виключення» у пацієнтів, які отримували лікування леводопою/інгібіторами дофа-декарбоксилази та мали рухові флюктуації, з хорошою переносимістю. У 4 з 8 контрольованих досліджень було виявлено значне скорочення часу періоду «виключення». Через відсутність схвалення в Європі немає рекомендацій щодо застосування істрадефіліну пацієнтам із ХП.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою істрадефілін в Україні не зареєстрований.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Через відсутність схвалення в Європі, рекомендації щодо використання істрадефіліну не надаються.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Ключові питання дослідження

Чи залежить ефект істрадефіліну від дози терапії леводопою?

Запитання 68: Чи можна рекомендувати пріоритетність різних варіантів лікування флуктуацій при ХП?

Передумови

Для лікування флуктуацій доступні різні варіанти медикаментозної терапії:

- Фракціонування доз леводопи та, якщо необхідно, зміни разових доз
- додаткове призначення препаратів леводопи з модифікованими галенічними сполуками (розчинна, інгаляційна або леводопа уповільненого вивільнення)
- додаткові дози агоністів дофамінових рецепторів
- додаткові дози інгібіторів MAO-B або
- додаткові дози інгібіторів КОМТ.

Для кожного з цих окремих варіантів існують рекомендації, що ґрунтуються на доказах. На практиці, однак, необхідно визначити пріоритетність цих варіантів для кожного окремого пацієнта.

Доказова база

Немає рандомізованих контрольованих досліджень, які б оцінювали часові пріоритети різних доступних варіантів лікування флуктуацій у пацієнтів із ХП. Численні огляди розглядають вищезазначені варіанти та надають експертні висновки щодо їх клінічного використання [9], [70]. Докази щодо окремих варіантів, згаданих вище, обговорюються у відповідних розділах розділу 3.4.

Результат

Оскільки немає жодних контрольованих досліджень, які б визначали пріоритетність різних варіантів терапії у пацієнтів із ХП та флуктуаціями, і кожен із вищезазначених варіантів вивчався в контрольованих дослідженнях в порівнянні з пульсуючою терапією леводопою, терапію флуктуацій в принципі можна розпочинати з будь-якого з вищезгаданих варіантів. При виборі варіанту терапії слід враховувати спектр ефективності, профіль побічної дії та побажання пацієнта. Дозу леводопи часто спочатку фракціонують зі скороченням інтервалів прийому (наприклад, з 3 разів на день до 4 або 5 разів на день), оскільки не потрібно вводити додаткову групу препаратів. Для ранкової акінезії зазвичай вибирають додавання розчинної леводопи вранці та/або леводопи пролонгованого вивільнення ввечері. Якщо флуктуації триватимуть, можна додати інший варіант, згаданий вище. Якщо один із наведених вище варіантів не переноситься через побічні ефекти, терапію можна змінити на іншу речовину з того самого класу речовин або на речовину з іншого класу речовин. Якщо періоди «виключення» починаються раптово, за потреби терапію можна провести підшкірним або сублінгвальним апоморфіном, інгаляційною або розчинною леводопою.

Обґрунтування рекомендації

Оскільки немає контрольованих досліджень, які б відповідали на питання визначення пріоритетів, рекомендація спирається на докази для окремих варіантів і поєднує їх із експертною думкою.

Рекомендація	Нові положення (2023)
● Пріоритезацію індивідуальних терапевтичних варіантів для пацієнтів із ХП та флуктуаціями не можна визначити на основі досліджень. ● Індивідуальна послідовність варіантів терапії повинна враховувати спектр ефективності, профіль побічної дії та побажання пацієнта.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Додатково: Необхідні подальші рандомізовані контрольовані дослідження, щоб уточнити, який варіант лікування для пацієнтів із ХП з флюктуаціями слід віддавати перевагу.

Література:

1. Widnell K. Pathophysiology of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20 Suppl 11:S17-22
2. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001;16(3):448-58
3. Antonini A, Martinez-Martin P, Chaudhuri RK, Merello M, Hauser R, Katzenschlager R, et al. Wearing-off scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2011;26(12):2169-75
4. van der Velden RMJ, Broen MPG, Kuijf ML, Leentjens AFG. Frequency of mood and anxiety fluctuations in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: A systematic review. *Mov Disord.* 2018;33(10):1521-7
5. Livingston C, Monroe-Duprey L. A Review of Levodopa Formulations for the Treatment of Parkinson's Disease Available in the United States. *J Pharm Pract.* 2023;8971900221151194
6. Koller WC, Pahwa R. Treating motor fluctuations with controlled-release levodopa preparations. *Neurology.* 1994;44(7 Suppl 6):S23-8
7. Müller T, Möhr JD. Efficacy of carbidopa-levodopa extended-release capsules (IPX066) in the treatment of Parkinson Disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(18):2063-71
8. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Deane K, Wheatley K, Gray R, et al. 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(7):Cd007166
9. Fabbri M, Barbosa R, Rascol O. Off-time Treatment Options for Parkinson's Disease. *Neurol Ther.* 2023;12(2):391-424
10. Stocchi F, Zappia M, Dall'Armi V, Kulisevsky J, Lamberti P, Obeso JA. Melevodopa/carbidopa effervescent formulation in the treatment of motor fluctuations in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(12):1881-7
11. Warren Olanow C, Torti M, Kieburtz K, Leinonen M, Vacca L, Grassini P, et al. Continuous versus intermittent oral administration of levodopa in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: A pharmacokinetics, safety, and efficacy study. *Mov Disord.* 2019;34(3):425-9
12. Safirstein BE, Ellenbogen A, Zhao P, Henney HR, 3rd, Kegler-Ebo DM, Oh C. Pharmacokinetics of Inhaled Levodopa Administered With Oral Carbidopa in the Fed State in Patients With Parkinson's Disease. *Clin Ther.* 2020;42(6):1034-46
13. Glenardi G, Handayani T, Barus J, Mangkuliguna G. Inhaled Levodopa (CVT-301) for the Treatment of Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Neurol Clin Pract.* 2022;12(2):139-48
14. Jost WH, Kulisevsky J, LeWitt PA. Inhaled levodopa for threatening impending OFF episodes in managing Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2023;130(6):821-6
15. Martinez-Nunez AE, LeWitt PA. Drugs to the Rescue: Comparison of On-Demand Therapies for OFF Symptoms in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2023;13(4):441-51
16. LeWitt PA, Hauser RA, Pahwa R, Isaacson SH, Fernandez HH, Lew M, et al. Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(2):145-54
17. Hauser RA, Isaacson SH, Ellenbogen A, Safirstein BE, Truong DD, Komjathy SF, et al. Orally inhaled levodopa (CVT-301) for early morning OFF periods in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;64:175-80
18. Lipp MM, Batycky R, Moore J, Leinonen M, Freed MI. Preclinical and clinical assessment of inhaled levodopa for OFF episodes in Parkinson's disease. *Sci Transl Med.* 2016;8(360):360ra136

19. LeWitt PA, Hauser RA, Grosset DG, Stocchi F, Saint-Hilaire MH, Ellenbogen A, et al. A randomized trial of inhaled levodopa (CVT-301) for motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016;31(9):1356-65
20. Grosset DG, Dhall R, Gurevich T, Kassubek J, Poewe WH, Rascol O, et al. Inhaled levodopa in Parkinson's disease patients with OFF periods: A randomized 12-month pulmonary safety study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;71:4-10
21. Farbman ES, Waters CH, LeWitt PA, Rudzińska M, Klingler M, Lee A, et al. A 12-month, dose-level blinded safety and efficacy study of levodopa inhalation powder (CVT-301, Inbrija) in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;81:144-50
22. Ruan X, Lin F, Wu D, Chen L, Weng H, Yu J, et al. Comparative Efficacy and Safety of Dopamine Agonists in Advanced Parkinson's Disease With Motor Fluctuations: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials. *Front Neurosci.* 2021;15:728083
23. 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;33(2):147-61
24. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Handley K, Furstnberg A, Deane K, et al. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(4):587-98
25. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26 Suppl 3:S2-41
26. Gaire S, Kafle S, Bastakoti S, Paudel A, Karki K. Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion in Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Cureus.* 2021;13(9):e17949
27. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, García Ruiz PJ, LeWitt P, Katzenschlager R, Sixel-Döring F, et al. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease--Clinical practice recommendations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(9):1023-30
28. Hislop J, Margolesky J, Shpiner DS. Sublingual apomorphine in treatment of Parkinson's disease: a review. *Int J Neurosci.* 2022:1-7
29. Olanow CW, Factor SA, Espay AJ, Hauser RA, Shill HA, Isaacson S, et al. Apomorphine sublingual film for off episodes in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Neurol.* 2020;19(2):135-44
30. Binde CD, Tvette IF, Gåsemyr JJ, 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;76(12):1731-43
31. Chen JJ, Obering C. A review of intermittent subcutaneous apomorphine injections for the rescue management of motor fluctuations associated with advanced Parkinson's disease. *Clin Ther.* 2005;27(11):1710-24
32. Castillo-Torres SA, Lees AJ, Merello M. Intermittent Apomorphine Use for off Period Rescue in Parkinson's Disease: A Pragmatic Review of over Three Decades of Clinical Experience. *Mov Disord Clin Pract.* 2023;10(2):190-208
33. 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(9):1385-92
34. Kidoguchi K, Ogawa M, Karam JD, McNeil JS, Fitch MS. Hemoglobin biosynthesis in individual bursts in culture: studies of human umbilical cord blood. *Blood.* 1979;53(3):519-22
35. Pahwa R, Koller WC, Trosch RM, Sherry JH. Subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease: a dose-escalation study with randomized, double-blind, placebo-controlled crossover evaluation of a single dose. *J Neurol Sci.* 2007;258(1-2):137-43
36. van Laar T, Jansen EN, Essink AW, Neef C, Oosterloo S, Roos RA. A double-blind study of the efficacy of apomorphine and its assessment in 'off'-periods in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 1993;95(3):231-5

37. Merello M, Pikielny R, Cammarota A, Leiguarda R. Comparison of subcutaneous apomorphine versus dispersible madopar latency and effect duration in Parkinson's disease patients: a double-blind single-dose study. *Clin Neuropharmacol.* 1997;20(2):165-7
38. Nyholm D. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of Parkinson's disease : an update. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(2):109-36
39. Nyholm D, Stepien V. Levodopa fractionation in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2014;4(1):89-96
40. Destée A, Rérat K, Bourdeix I. Is there a difference between levodopa/ dopa-decarboxylase inhibitor and entacapone and levodopa/dopa-decarboxylase inhibitor dose fractionation strategies in Parkinson's disease patients experiencing symptom re-emergence due to wearing-off? The Honeymoon Study. *Eur Neurol.* 2009;61(2):69-75
41. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* 2014;13(2):141-9
42. Nyholm D, Ehrnebo M, Lewander T, Trolin CG, Bäckström T, Panagiotidis G, et al. Frequent administration of levodopa/carbidopa microtablets vs levodopa/carbidopa/entacapone in healthy volunteers. *Acta Neurol Scand.* 2013;127(2):124-32
43. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2498-508
44. Lin MM, Lauren R. Less Pulsatile Levodopa Therapy (6 Doses Daily) Is Associated with a Reduced Incidence of Dyskinesia. *J Mov Disord.* 2019;12(1):37-42
45. Golbe LI, Lieberman AN, Muentner MD, Ahlskog JE, Gopinathan G, Neophytides AN, et al. Deprenyl in the treatment of symptom fluctuations in advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1988;11(1):45-55
46. Waters CH, Sethi KD, Hauser RA, Molho E, Berton JM. Zydys selegiline reduces off time in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a 3-month, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2004;19(4):426-32
47. Ondo WG, Sethi KD, Kricorian G. Selegiline orally disintegrating tablets in patients with Parkinson disease and "wearing off" symptoms. *Clin Neuropharmacol.* 2007;30(5):295-300
48. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol.* 2005;62(2):241-8
49. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E. 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;365(9463):947-54
50. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M, Chirilineau D, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2014;29(2):229-37
51. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt MH, Chirilineau D, et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(10):1273-80
52. Binde CD, Tvete IF, Gåsemyr J, Natvig B, Klemp M. A multiple treatment comparison meta-analysis of monoamine oxidase type B inhibitors for Parkinson's disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(9):1917-27
53. Yan R, Cai H, Cui Y, Su D, Cai G, Lin F, Feng T. Comparative efficacy and safety of monoamine oxidase type B inhibitors plus channel blockers and monoamine oxidase type B inhibitors as adjuvant therapy to levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Neurol.* 2023;30(4):1118-34
54. Jost WH, Friede M, Schnitker J. Indirect meta-analysis of randomised placebo-controlled clinical trials on rasagiline and selegiline in the symptomatic treatment of Parkinson's disease. *Basal Ganglia.* 2012;2(4):S17-S26

55. Jost WH. A critical appraisal of MAO-B inhibitors in the treatment of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2022;129(5-6):723-36
56. Müller WE, Reichmann H. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Selegilin und Rasagilin. *Psychopharmakotherapie*. 2012(19):191–201
57. Müller T, Hoffmann JA, Dimpfel W, Oehlwein C. Switch from selegiline to rasagiline is beneficial in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013;120(5):761-5
58. Song Z, Zhang J, Xue T, Yang Y, Wu D, Chen Z, et al. Different Catechol-O-Methyl Transferase Inhibitors in Parkinson's Disease: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2021;12:707723
59. Deane KH, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2004(4):Cd004554
60. Talati R, Reinhart K, Baker W, White CM, Coleman CI. Pharmacologic treatment of advanced Parkinson's disease: a meta-analysis of COMT inhibitors and MAO-B inhibitors. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(7):500-5
61. Scott LJ. Opicapone: A Review in Parkinson's Disease. *CNS Drugs*. 2021;35(1):121-31
62. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(2):154-65
63. Artusi CA, Sarro L, Imbalzano G, Fabbri M, Lopiano L. Safety and efficacy of tolcapone in Parkinson's disease: systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(6):817-29
64. Fabbri M, Ferreira JJ, Lees A, Stocchi F, Poewe W, Tolosa E, Rascol O. Opicapone for the treatment of Parkinson's disease: A review of a new licensed medicine. *Mov Disord*. 2018;33(10):1528-39
65. Katsaiti I, Nixon J. Are There Benefits in Adding Catechol-O Methyltransferase Inhibitors in the Pharmacotherapy of Parkinson's Disease Patients? A Systematic Review. *J Parkinsons Dis*. 2018;8(2):217-31
66. Lyytinen J, Kaakkola S, Gordin A, Kultalahti E, Teräväinen H. Entacapone and selegiline with L-dopa in patients with Parkinson's disease: an interaction study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2000;6(4):215-22
67. Hauser RA, Hattori N, Fernandez H, Isaacson SH, Mochizuki H, Rascol O, et al. Efficacy of Istradefylline, an Adenosine A2A Receptor Antagonist, as Adjunctive Therapy to Levodopa in Parkinson's Disease: A Pooled Analysis of 8 Phase 2b/3 Trials. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(4):1663-75
68. Wang XL, Feng ST, Chen B, Hu D, Wang ZZ, Zhang Y. Efficacy and safety of istradefylline for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2022;774:136515
69. Müller T. The role of istradefylline in the Parkinson's disease armamentarium. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(7):863-71
70. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, 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(8):1248-66
71. Senek M, Nyholm D, Nielsen EI. Population pharmacokinetics of levodopa gel infusion in Parkinson's disease: effects of entacapone infusion and genetic polymorphism. *Sci Rep*. 2020;10(1):18057

3.5 Дискінезії

Автори: Dirk Woitalla, Georg Ebersbach, Claudia Trenkwalder

Запитання 69: Наскільки ефективним є додаткове введення амантадину порівняно з плацебо при лікуванні пацієнтів із вираженою ХП та дискінезіями?

Передумови

Дискінезії визначаються як мимовільні рухи, які виникають у пацієнтів із хворобою Паркінсона. Після лікування леводопою дискінезії можуть виникнути через кілька років і призвести до значного порушення рухової активності та якості життя. Найбільш часто зустрічаються так звані дискінезії пікової дози, які виникають приблизно через 30-90 хвилин після перорального прийому дози леводопи, зазвичай проявляються стереотипними хореїформними або балістичними рухами. Флюктуації можуть бути змодельовані на тваринних моделях ХП після повторних доз леводопи [1]. Дискінезії, спричинені леводопою, важливі для діагностики ХП і вже включені до списку діагностичних критеріїв у критеріях Банку мозку Великобританії. На додаток до звичайних дискінезій пікової дози, також можуть виникати двофазні дискінезії, які виникають, коли доза леводопи збільшується або зменшується на проміжному рівні леводопи. Дискінезії мають хореїформний характер, також можуть бути міоклонічними або дистонічними і вражати переважно верхні кінцівки, а також голову, тулуб, шию та нижні кінцівки. Двофазні дискінезії частіше є дистонічними і прогресують при феномені «виснаження». [2] Іноді також можуть уражатися дихальні м'язи.

Вважається, що причиною дискінезії є комбінація пульсуючої дофамінергічної стимуляції дофамінових рецепторів протягом тривалого періоду часу в поєднанні з прогресуванням дегенерації та дисрегуляцією генів і білків у нижніх нейронних мережах, що призводить до зміни патерну активації [3].

Доказова база

Амантадин є антагоністом рецептора NMDA з низьким дофамінергічним і антихолінергічним ефектом і в основному використовується в терапії флюктуацій та дискінезій. Існують узгоджені дані із загальною семи рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень терапії в невеликих групах пацієнтів з ХП, які отримували лікування леводопою та мали рухові ускладнення, які свідчать про короточасну антидискінетичну ефективність амантадину [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10].

Мета-аналіз усіх досліджень підтверджує стійкість цього ефекту [11]. Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження підтверджує збереження антидискінетичного ефекту амантадину в довгостроковій перспективі [10].

Профіль побічних ефектів включає психіатричні побічні ефекти, сухість у роті, порушення зору та подовження інтервалу QT на ЕКГ.

Результат

У більшості пацієнтів з хворобою Паркінсона, які лікуються леводопою, розвиваються рухові ускладнення у вигляді рухових флюктуацій та дискінезії під час тривалої терапії леводопою. Антагоніст NMDA-рецепторів амантадин продемонстрував стабільний вплив на зменшення дискінезії в кількох рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях останніх років.

Рекомендація	Змінені положення (2023)
Амантадин слід використовувати для зменшення дискінезії у пацієнтів із хворобою Паркінсона та руховими ускладненнями, спричиненими леводопою, з урахуванням антихолінергічних та галюциногенних побічних ефектів.	

● Застосування амантадину вимагає комплексного моніторингу, особливо у пацієнтів літнього віку (психічних побічних ефектів, таких як галюцинації, ознаки порушення функції нирок, залишкова сеча та моніторинг ЕКГ через можливе подовження інтервалу QT).

Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус

Запитання 70: Наскільки ефективним є додаткове введення інгібіторів MAO-B порівняно з плацебо при лікуванні пацієнтів із вираженою ХП та дискінезіями?

Передумови

Дискінезії визначаються як мимовільні рухи, які виникають у пацієнтів із ХП на тлі лікування леводопою (див. вище).

Доказова база

Вплив сафінамідів з подвійним механізмом дії, часткового антагоніста NMDA-рецепторів та інгібітора MAO-B, на частоту та інтенсивність дискінезій досліджували у 2 дослідженнях. У тригруповому проспективному, рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні терапії сафінамідом протягом 24 тижнів не було статистично значущого ефекту на «неприємні дискінезії» при застосуванні 50 мг або 100 мг сафінамідів, але також не спостерігалось посилення дискінезій, незважаючи на значне збільшення часу періоду «включення». Автори пояснюють це не інгібуючим ефектом MAO-B, а радше антагоністичним ефектом NMDA-рецепторів [12]. У аналітичному дослідженні порівняння ефекту 50 мг і 100 мг сафінамідів протягом 24 місяців лікування пацієнтів з хворобою Паркінсона з моторними ускладненнями, які отримували лікування леводопою, значний ефект зменшення дискінезій при застосуванні 100 мг сафінамідів можна було спостерігати лише за умови, що пацієнти мали дискінезії середнього та тяжкого ступеня на початку дослідження, хоча суттєвого покращення дискінезій у пацієнтів загалом не спостерігалось [13]. У групі хворих на ХП без зміни дози леводопи зменшення дискінезій залишалось значущим у 2-річному post hoc аналізі при дозі 100 мг [14].

Результат

Дані про вплив сафінамідів в дозі 50 мг або 100 мг на інтенсивність і частоту дискінезій не є чіткими. Не можна виключити вторинні ефекти внаслідок зменшення дози леводопи.

Рекомендація	Змінені положення (2023)
Сафінамід можна розглядати для лікування помірної та тяжкої дискінезії. Дані про вплив і дозу сафінамідів на дискінезії не є чіткими: можливо, що ефект часткової блокади рецепторів NMDA відповідає за зменшення дискінезій; не можна виключити ефекти, викликані зменшенням дози леводопи. Через відсутність доказів не можна надати рекомендації щодо лікування дискінезій інгібіторами MAO-B разагіліном або селегеліном.	
Сила консенсусу: 85,7%, консенсус	

Запитання 71: Наскільки ефективним є додаткове введення інгібіторів КОМТ порівняно з плацебо при лікуванні пацієнтів із вираженою ХП та дискінезією?

Передумови

Дискінезії визначаються як мимовільні рухи, які виникають у пацієнтів із хворобою Паркінсона на тлі лікування леводопою (див. вище).

Доказова база

Немає достатніх доказів для оцінки ефективності класу препаратів інгібіторів КОМТ для лікування дискінезій.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Через відсутність доказів не можна дати рекомендації щодо лікування дискінезій інгібіторами КОМТ.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 72: Наскільки ефективним є додаткове введення агоністів дофамінових рецепторів порівняно з плацебо при лікуванні пацієнтів із вираженою ХП та дискінезією?

Передумови

Дискінезії визначаються як мимовільні рухи, які виникають у пацієнтів із хворобою Паркінсона на тлі лікування леводопою.

Доказова база

Немає достатніх доказів для оцінки ефективності класу агоністів дофаміну в лікуванні дискінезій.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Через відсутність доказів не можна дати рекомендації щодо лікування дискінезій агоністами дофамінових рецепторів.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Література

1. Bariotto-Dos-Santos K, Ribeiro DL, Guimarães RP, Padovan-Neto FE. Rating L-DOPA-Induced Dyskinesias in the Unilaterally 6-OHDA-Lesioned Rat Model of Parkinson's Disease. J Vis Exp. 2021(176)
2. Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. Mov Disord. 2005;20 Suppl 11:S11-6
3. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, DeLong MR, Olanow CW. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: problems with the current model. Ann Neurol. 2000;47(4 Suppl 1):S22-32; discussion S-4
4. 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;11(7):449-52
5. 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;16(3):515-20
6. Luginger E, Wenning GK, Bösch S, Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. Mov Disord. 2000;15(5):873-8

7. Snow BJ, Macdonald L, McAuley D, Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol.* 2000;23(2):82-5
8. Thomas A, Iacono D, Luciano AL, Armellino K, Di Iorio A, Onofri M. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(1):141-3
9. Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Munckhof P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology.* 1998;50(5):1323-6
10. Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, Hochschorner G, Ransmayr G, Schwingenschuh P, et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(10):1357-63
11. Elahi B, Phielipp N, Chen R. N-Methyl-D-Aspartate antagonists in levodopa induced dyskinesia: a meta-analysis. *Can J Neurol Sci.* 2012;39(4):465-72
12. Hattori N, Tsuboi Y, Yamamoto A, Sasagawa Y, Nomoto M. Efficacy and safety of safinamide as an add-on therapy to L-DOPA for patients with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II/III study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;75:17-23
13. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt MH, Chirilineau D, et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(10):1273-80
14. Cattaneo C, Ferla RL, Bonizzoni E, Sardina M. Long-Term Effects of Safinamide on Dyskinesia in Mid- to Late-Stage Parkinson's Disease: A Post-Hoc Analysis. *J Parkinsons Dis.* 2015;5(3):475-81

3.6 Паркінсонічне тремтіння

Автори: Franziska Hopfner, Jos Becktepe, Günther Deuschl

Діагностика та класифікація тремору при хворобі Паркінсона

Будь-яка патологічна форма тремору у хворих на ХП класифікується як паркінсонічний тремор [1]. Тремор спокою є важливим ключовим симптомом ХП і з'являється як найпоширеніша моторна ознака ХП майже у 90% пацієнтів у певний момент протягом захворювання [1]. Тремор спокою зазвичай виникає спочатку у верхніх кінцівках, рідше в нижніх кінцівках, а потім поширюється на іншу сторону тіла. Губи, підборіддя та обличчя також можуть бути вражені тремором у спокої. Формою тремору спокою, яка є специфічною для ХП, є тремор, який зазвичай починається з одного боку, і характеризується повторюваними рухами згинання великого та вказівного пальців [2].

У багатьох пацієнтів із ХП також спостерігається тремор дії у формі постурального та кінетичного тремору або у формі тремору, що виникає невдовзі після переходу від спокою до активності з частотою тремору спокою (відтворення тремору спокою, синонім: повторний тремор) [3], [1].

У класифікації тремору Товариства рухових розладів (MDS), опублікованій у 1998 році, тремор спокою з частотою 4–6 Гц із повторним тремором або без нього класифікували як паркінсонічний тремор типу I, ізольований високочастотний тремор дії – як паркінсонічний тремор типу III, а комбінацію обох форм тремору – як тип II [3]. Виявляється, що високочастотний тремор гірше реагує на дофамінергічну терапію [4], ніж класичний тремор I типу [5], тоді як реакція повторного тремору на дофамінергічні препарати відповідає реакції тремору спокою [6]. Клінічні дослідження зазвичай не розрізняють тремор дії та тремор спокою, але тремор дії має більшу частоту. У 2018 Movement Disorder Society Tremor Classification Consensus Statement, паркінсонічний тремор віднесено до категорії форм тремору з яскраво вираженими додатковими клінічними ознаками (у випадку паркінсонічного тремору - ознаками паркінсонізму) [1].

Загальні поради щодо лікування паркінсонічного тремору

Оптимальне лікування паркінсонічного тремору не можна оцінити незалежно від загальних терапевтичних рекомендацій, які застосовуються до всіх симптомів ХП. Ця настанова також враховує це шляхом включення конкретних рекомендацій щодо тремору в загальні рекомендації для відповідної фази захворювання. Велику увагу було приділено тому, щоб показати, коли лікувальний захід можна використовувати лише для покращення симптому «тремору». Високоспецифічні стратегії лікування тремору в контексті різних синдромів тремору можна знайти в «Тремор – Рекомендації з діагностики та терапії в неврології» (ресстраційний номер AWMF: 030/011). Ці рекомендації узгоджені з рекомендаціями щодо тремору.

Запитання 73: Наскільки ефективні дофамінергічні препарати (леводопа/агоністи дофамінових рецепторів) порівняно з плацебо для лікування тремору при ХП?

Передумови

Леводопа вважається найефективнішим пероральним препаратом для лікування моторних симптомів при ХП [7]. Дозозалежна ефективність леводопи/карбідопи на ранніх стадіях ХП була продемонстрована в подвійному сліпому, рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні ELLDOPA [8]. Проте метою цього дослідження було вивчити вплив леводопи на прогресування захворювання в цілому [8]. Однак це дослідження також підкреслило дозозалежний ризик моторних ускладнень від леводопи. Кілька контрольованих досліджень спеціально стосувалися ефективності леводопи при паркінсонічному треморі.

Доказова база

Пошук літератури знайшов:

9 рандомізованих контрольованих досліджень

1 довготривале когортне дослідження

2 випадки та огляди

Результат

Коллер та ін. провели подвійне сліпе короткострокове порівняльне дослідження (два тижні лікування) впливу леводопи/карбідопи, тригексифенідилу та амантадину на зниження тремору при ХП [9]. Зниження амплітуди тремору становило 59% при застосуванні тригексифенідилу, 55% при застосуванні леводопи та 23% при застосуванні амантадину. Після фази сліпого дослідження п'ять із дев'яти пацієнтів, які раніше не отримували лікування, віддали перевагу тригексифенідилу, четверо віддали перевагу леводопі та жоден не віддав перевагу амантадину.

Тедескі та ін. досліджували гострий вплив 250 мг леводопи (плюс карбідопи) порівняно з плацебо на постуральний та тремор спокою у десяти пацієнтів із ХП в сліпому перехресному дослідженні. Пацієнти продемонстрували хорошу реакцію на препарат щодо ригідності та акінезії та не показали будь-яких коливань ефективності.

Вплив 250 мг леводопи (плюс карбідопи) було досліджено через чотири години після останнього прийому ліків на пальцях більш ураженої половини тіла за допомогою акселерометричного вимірювання. У цьому дослідженні застосування леводопи призвело до значного зниження амплітуди тремору спокою та постурального тремора порівняно з плацебо [10].

Hughes et al. досліджували вплив леводопи та апоморфіну на тремор спокою у двадцяти пацієнтів з тремор-домінуючою ХП, у дванадцяти пацієнтів з флюктуаціями та вираженим тремором періоду «виключення», у п'яти пацієнтів без флюктуацій з тремором, який тяжко піддається лікуванню, і у трьох пацієнтів із *de novo* ХП [11]. У рамках дослідження пацієнти отримували одноразову дозу 250/25 мг леводопи/карбідопи більше ніж через 12 годин після припинення прийому ліків від ХП, потім 1,5 мг апоморфіну підшкірно наступного дня, потім 3 мг і, нарешті, 4,5 мг. Тяжкість тремору оцінювали за спеціально розробленою 4-бальною шкалою, яка не є апробованою. 19/20 пацієнтів відповіли однаково на обидві терапії, а у 10 пацієнтів тремор тимчасово повністю припинився. У середньому спостерігалось 50% покращення тремору спокою [11].

Про вплив леводопи порівняно з плацебо на акселерометрично виміряну амплітуду паркінсонічного тремору в спокої та постурального тремору повідомили Hendersen та ін. [12], [13]. Пацієнти з ХП, що реагують на леводопу (50% із флюктуаціями), були рандомізовані сліпим методом та отримували зростаючі одноразові дози леводопи/бенсеразиду (100/25, 200/50 або 300/75 мг), пропранололу (20, 40 або 80 мг) або плацебо після 12 годин від прийому останнього протипаркінсонічного препарату. Леводопи призвела до дозозалежного значно більшого зниження амплітуди тремору в стані спокою та постурального тремору, ніж плацебо. Найвища доза леводопи призвела до >50% зниження амплітуди спокою і постурального тремору у п'яти з одинадцяти пацієнтів і до >95% зниження амплітуди спокою і постурального тремору у трьох із цих пацієнтів.

У дослідженні вивчали ефект 200 мг леводопи/бенсеразиду у 76 пацієнтів із ХП у стані «виключення» (≥ 12 годин після останньої дози леводопи) [14]. Брадикінезія та ригідність повинні були реагувати на леводопу, і пацієнти повинні були демонструвати тремор спокою принаймні в одній верхній кінцівці. У середньому разова доза леводопи призвела до покращення брадикінезії (43%), ригідності (45%) і тремору (50%). За допомогою кластерного аналізу автори змогли розрізнити три кластери: хорошу, проміжну та слабку реакцію на леводопу щодо тремору. Була виявлена, хоча й менша, різниця у реакції на леводопу в тій же градації для брадикінезії та ригідності. Порівняно з пацієнтами, у яких препарат мав недостатній вплив на тремор, пацієнти з хорошою відповіддю на препарат щодо тремору, мали значно вищий висхідний ступінь рухового порушення, більш виражений вихідний тремор,

більшу тривалість захворювання, вищу базову еквівалентну дозу леводопи та вищу частоту дискінезії, тому три кластери можна порівняти лише частково.

Загалом леводопа має сильніший вплив на моторні симптоми ХП, ніж застосування агоністів дофамінових рецепторів [15]. Проте в окремих випадках паркінсонічний тремор реагує сильніше на агоністи дофаміну, ніж на леводопу. Існують два рандомізовані контрольовані дослідження впливу пероральних агоністів дофаміну на лікування паркінсонічного тремору, який погано піддається лікуванню.

Pogarell та ін. пролікували 84 хворих на ХП з вираженим, резистентним до лікування тремором (середня доза леводопи, однак, була лише 300 мг). Пацієнти рандомізовано отримували праміпексол (n=44) або плацебо (n=40) [16]. Тривалість фази титрування становила до семи тижнів, а тривалість фази підтримки становила чотири тижні. Первинною кінцевою точкою дослідження була абсолютна зміна оцінки тремору, що складається з пунктів 16 (ADL), 20 і 21 (тремор у спокої та дії за UPDRS). Середня доза праміпексолу на підтримуючій фазі становила 4,1 мг. Праміпексол призвів до значно більшого зниження показника тремору (-5,5 або 48% від вихідного рівня), ніж плацебо (-1,5 або 14% від вихідного рівня). Значне зменшення тремору було зафіксовано як для тремору спокою, так і для тремору дії. Зменшення тремору було особливо вираженим у фазі титрування дози, але покращення тремору також було стабільним у фазі підтримуючої терапії. Спектр побічних ефектів відповідав побічним ефектам агоністів дофаміну неерглінового ряду в інших дослідженнях. Загалом слід зазначити, що середня добова доза леводопи була низькою, кількість пацієнтів у цьому дослідженні була відносно невеликою, а тривалість терапії була короткою.

Navan et al. лікували 30 пацієнтів з ХП, які мали принаймні помірний паркінсонічний тремор, у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні з паралельними групами праміпексолом (n=10), агоністом дофамінових рецепторів ерголінового ряду перголідом (n=10) або плацебо (n=10). Тривалість терапії, включаючи титрування дози до десяти тижнів, становила загалом три місяці. Максимальна доза становила 4,5 мг праміпексолу або 4,5 мг перголіду. Основним кінцевим параметром була зміна показника тремору 0–10, розробленого авторами для тремору спокою, постурального тремору та малювання спіралі Архімеда більш сильно ураженої верхньої кінцівки. Вторинні кінцеві точки включали оцінку за UPDRS та акселерометричне вимірювання тремору. Більшість пацієнтів уже отримували лікування від ХП на момент залучення до цього дослідження. Близько половини пацієнтів отримували лікування леводопою, середні добові дози в окремих групах лікування становили від 383 до 550 мг. Попереднє лікування агоністами дофаміну не дозволялося. Двоє пацієнтів у групі плацебо вибули з дослідження. Чотири пацієнти в групі перголіду та жоден пацієнт у групі праміпексолу не вийшли з дослідження через побічні ефекти. По одному додатковому пацієнту в кожній із груп перголіду та праміпексолу не вдалося досягти цільової дози через побічні ефекти та їх не було включено до аналізу ефективності. 8/9 пацієнтів, які отримували плацебо, і 18/20 пацієнтів, які приймали агоністи дофаміну, наприкінці дослідження правильно визначили, що приймали плацебо або активний досліджуваний препарат. Як праміпексол, так і перголід призвели до значно більшого зниження індексу тремору та балів за руховою частиною UPDRS порівняно з плацебо. Різниця між обома агоністами дофаміну була несуттєвою. Акселерометрія показала суттєву зміну лише в постуральному треморі з перголідом. Хоча дослідження показує, що антитреморний ефект агоністів дофаміну, ймовірно, є ефектом класу, низька кількість пацієнтів, високий відсоток відсіву, особливо на перголіді, і потенційний ефект «розсліплення» є важливими обмеженнями дослідження [17].

Про ефект ропініролу повідомляли Schrag et al. за допомогою ретроспективного аналізу трьох рандомізованих подвійних сліпих багатоцентрових досліджень, які включали загалом 844 пацієнтів без лікування [18]. Порівняли вплив монотерапії ропініролом, леводопою, бромокриптином і плацебо на тремор у спокої та дії, вимірюючи за пунктами 20 і 21 UPDRS. Ропінірол, бромокриптин і леводопа, але не плацебо, призвели до значного покращення тремору в спокої. Не було виявлено різниці у треморі спокою між ропініролом, бромокриптином і леводопою. У плацебо-контрольованому дослідженні ропінірол не

призводив до суттєвого зниження показників тремору дії при низьких вихідних показниках тремору дії. Покращення тремору спокою було значно кращим при застосуванні ропініролу, ніж при застосуванні плацебо. Не було суттєвих відмінностей між ефектом ропініролу та ефектом леводопи або бромокриптину на тремор спокою.

Обґрунтування рекомендації

Загалом, дані про вплив леводопи на тремор при ХП доступні з трьох плацебо-контрольованих досліджень одноразового застосування [11], [10], [12]. Ці дослідження демонструють, відповідно до клінічного досвіду, позитивний вплив леводопи на тремор при ХП. Це стосується як тремору спокою, так і тремору дії. З наявних даних неможливо зробити висновок про те, наскільки високою є частка пацієнтів із тремором при ХП, які погано реагують на лікування леводопою. Також немає даних досліджень про вплив вищих доз леводопи на тремор при ХП, який важко лікувати стандартними дозами. Клінічний досвід показує, що тремор при ХП, рефрактерний до стандартних доз, добре реагує в окремих випадках на збільшення добової дози леводопи або на високі разові дози леводопи (також у розчинній формі).

Пероральні агоністи дофаміну призводять до значного покращення тремору при ХП порівняно з плацебо як у монотерапії, так і в комбінації з леводопою. Проведені дослідження показують, що агоністи дофаміну, а також леводоба покращують тремор як у стані спокою, так і при дії. Можна припустити, що вплив агоністів дофаміну на тремор при ХП є ефектом класу агоністів дофаміну. Однак наявні дані не дозволяють зробити стверджуючий висновок щодо величини впливу агоністів дофаміну на тремор при ХП, зокрема, чи є величина ефекту агоністів дофаміну такою ж чи слабшою, ніж у леводопи. Існують слабкі докази того, що агоністи дофаміну можуть мати додатковий ефект на тремор при ХП, який неадекватно лікується леводопою. Не було доведено, чи це також стосується попереднього лікування леводопою у вищих дозах.

Високих доз леводопи часто уникають, особливо у молодших пацієнтів із паркінсонічним тремором, який важко піддається лікуванню, через ризик спровокувати рухові ускладнення. Комбінована терапія леводопою з агоністами дофамінових рецепторів може бути корисною, якщо людина їх добре переносить, щоб мати можливість підтримувати дозу леводопи в нижчому діапазоні. Однак слід мати на увазі, що частота інших, особливо нейропсихіатричних, побічних ефектів, таких як розлади контролю імпульсів, значно вища при прийомі пероральних агоністів дофаміну, ніж при лікуванні леводопою.

Яку терапію – леводоба та/або агоніст дофаміну, у якій дозі та в якій комбінації – вибрати, слід вирішувати індивідуально для кожного пацієнта.

Рекомендація	Нові положення (2023)
● Леводоба використовується для лікування симптомів ХП на всіх стадіях. Якщо леводоба використовується на початковому етапі з цільовими симптомами акінезії та ригідності, паркінсонічний тремор зазвичай також покращується. В окремих випадках підвищення добової дози леводопи або високі разові дози леводопи можуть бути корисними проти паркінсонічного тремору, який не піддається лікуванню стандартними дозами леводопи. Однак постійне збільшення дози леводопи при треморі, який важко піддається лікуванню, слід порівнювати з підвищеним ризиком моторних ускладнень. ● Агоністи дофаміну слід використовувати для лікування симптомів ХП у монотерапії та комбінованій терапії. Рекомендується, щоб коригування проводилося з цільовими симптомами акінезії та ригідності, завдяки чому паркінсонівський тремор зазвичай також еквівалентно покращується.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 74: Наскільки ефективні антихолінергічні препарати порівняно з плацебо для лікування тремору при ХП?

Передумови

Хоча антихолінергічні засоби загалом вважаються ефективними при лікуванні тремору при ХП, немає чітких доказів специфічного впливу антихолінергічних засобів на паркінсонічний тремор [19]. У зв'язку з дедалі більшою появою альтернативних варіантів лікування та вираженим профілем побічних ефектів, застосування антихолінергічних препаратів при ХП дуже обмежене молодими пацієнтами без когнітивних порушень із симптомами тремору, які неможливо адекватно лікувати будь-яким іншим способом. Антихолінергічні препарати протипоказані пацієнтам похилого віку та пацієнтам з кількома патологіями [20]. Більше кумулятивне споживання антихолінергічних засобів пов'язане з підвищеним ризиком когнітивних побічних ефектів [20], [21], [22].

Доказова база

Пошук літератури знайшов:

2 рандомізованих контрольованих дослідження

1 повідомлення про випадки та огляди

Результат

У подвійному сліпому короткостроковому порівняльному дослідженні (2 тижні лікування) Koller et al., яке вже було описано вище, у якому перевіряли вплив леводопи/карбідопи, тригексифенідилу та амантадину на зниження тремору при ХП, було показано зменшення амплітуди тремору на 59% при лікуванні антихолінергічним препаратом тригексифенідолом.

Дослідження одноразової дози, у якому вивчався вплив фіксованої дози антихолінергічного біперидену (5 мг внутрішньовенно) з індивідуально ефективною дозою апоморфіну на брадикінезію, ригідність і тремор, показало подібне покращення акселерометрично виміряної амплітуди тремору в стані спокою, постурального та тремору дії під час обох терапій. Навпаки, значне покращення ригідності та брадикінезії спостерігалось лише після апоморфіну [23].

Огляд, проведений Cochrane Collaboration, не виявив переконливо більшої реакції тремору при ХП на антихолінергічні препарати порівняно з іншими кардинальними руховими симптомами [24]. Дев'ять досліджень із загалом 221 пацієнтом відповідали критеріям включення цього Кокранівського огляду. Усі включені дослідження мали подвійний сліпий перехресний дизайн із тривалістю дослідження від 5 до 20 тижнів. Досліджуваними речовинами були бензогексол (середня доза від 8 до 20 мг/день), орфенадрин, бензатропін, борнапрін (8-8,25 мг/день), бенапризин (200 мг/день) і метиксин (45 мг/день). Параметри результатів дуже відрізнялися, а методологія дослідження не відповідала сучасним критеріям. П'ять досліджень використовували тремор та інші симптоми ХП як параметри кінцевих точок. Ці дослідження виявили дуже різноманітні результати від значного покращення лише тремору до покращення інших симптомів, але не тремору. Крім одного дослідження з метиксином, усі дослідження показали покращення принаймні одного параметра кінцевих точок з антихолінергічними препаратами [24].

У 2020 році Sahoo et al. досліджували вплив одноразової дози леводопи/карбідопи з додатковою одноразовою дозою тригексифенідилу, антихолінергічного препарату центральної дії, у відкритому нерандомізованому дослідженні одноразової дози [25]. Було відібрано 20 пацієнтів із ХП, включаючи пацієнтів, які попередньо отримували лікування тригексифенідолом, і пацієнтів, які попередньо отримували лікування леводопою. Пацієнти, у середньому у віці 58 років із середньою тривалістю захворювання приблизно п'ять років, спочатку отримували 4 мг тригексифенідилу у періоді «виключення» (≥ 12 годин після останнього прийому препарату), а через два дні, також у періоді «виключення» отримували

200 мг леводопи/карбидопи. Зміна балів UPDRS слугувала основним показником результату. Леводопа призвела до приблизно 60% покращення моторної оцінки UPDRS, а тригексифенідил – приблизно до 24%. Хоча ступінь покращення окремих кардинальних рухових симптомів був порівняним при застосуванні леводопи, головним чином оцінка тремору (пункти 20 і 21 UPDRS) покращилась під дією тригексифенідилу. Поліпшення підпоказника тремору також було більш вираженим при застосуванні леводопи, ніж при застосуванні тригексифенідилу (приблизно 67% проти приблизно 46%). В одинадцяти пацієнтів леводопа призвела до більшого зменшення тремору, лише у 4/20 пацієнтів застосовувався тригексифенідил, хоча ці пацієнти мали нижчий субпоказник тремору.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарські засоби бензогексол, орфенадрин, бензатропін, борнапрін, бенапризин і метиксин в Україні не зареєстровано.

Обґрунтування рекомендації

Наявні дані дослідження свідчать про ефективність антихолінергічних засобів проти кардинальних моторних симптомів ХП. Окремі дослідження вказують на сильніший вплив на тремор при ХП, ніж на ригідність чи брадикінезію. Величина впливу антихолінергічних засобів на тремор при ХП, ймовірно, буде слабшою, ніж ефект леводопи. Додаткову терапію можна розглянути у пацієнтів із тремором при ХП, який погано контролюється дофамінергічними препаратами. Застосування антихолінергічних препаратів при ХП обмежено молодими пацієнтами з непорушеною когнітивною функцією через високий ризик побічних ефектів і повинно використовуватися з терапевтичною метою лише у виняткових випадках.

Рекомендація	Змінені положення (2023)
Через антихолінергічні побічні ефекти, застосування антихолінергічних препаратів у пацієнтів з хворобою Паркінсона можна розглядати лише у виняткових випадках тремору, який неможливо лікувати іншим чином. Антихолінергічні засоби не слід застосовувати пацієнтам літнього віку та/або пацієнтам з когнітивними порушеннями.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 75: Наскільки ефективними та безпечними є бета-блокатори, примідон або клозапін порівняно з плацебо для лікування тремору при ХП?

Передумови

Доведено, що бета-блокатори та примідон є ефективними при лікуванні різних синдромів тремору, особливо есенціального тремору (див. «Тремор – Рекомендації з діагностики та терапії в неврології» (реєстраційний номер AWMF: 030/011)). Є слабкі докази ефективності пропранололу при лікуванні тремору при ХП, тоді як для примідону недостатньо доказів. Клозапін призводить до значного покращення у порівнянні з плацебо при треморі у спокої та поструральному треморі, але його використання обмежене серйозними побічними ефектами.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою примідон в Україні не зареєстровано.

Доказова база

Пошук літератури виявив 7 рандомізованих контрольованих досліджень і 2 звіти про випадки та огляди.

Бета-блокатори

Кілька невеликих досліджень із методологічними обмеженнями показали, що бета-блокатори, такі як пропранолол, можуть призвести до покращення тремору спокою та дії при ХП [26], [27], [28], [12].

У рандомізованому сліпому перехресному дослідженні за участю 10 пацієнтів, які раніше отримували леводопу, вивчався вплив пропранололу з уповільненим вивільненням (160 мг/день), примідону (250 мг на ніч) і клоназепаму (4 мг/день) на тремор при ХП. Пропранолол призводив до зниження амплітуди тремору в спокої в середньому на 70 % і амплітуди постурального тремору на 50%. Ані клоназепам, ані примідон не викликали істотного зниження амплітуди тремору [28].

У дослідженні вивчався вплив разових доз L-допи (100/25, 200/50 і 300/75 мг) і пропранололу (20, 40 і 80 мг) порівняно з плацебо на акселерометрично виміряну амплітуду тремору спокою та постурального тремору в 11 пацієнтів з ХП, які реагували на L-допу. Пропранолол призвів до >30% покращення амплітуди тремору спокою у 3/11 пацієнтів і >30% покращення амплітуди постурального тремору у 4/11 пацієнтів (для порівняння: найвища доза леводопи призвела до >50% зниження амплітуди спокою та постурального тремору у 5/11 пацієнтів і до >95% зниження амплітуди тремору спокою та постурального тремору у 3 цих пацієнтів) [12].

В Кокранівському огляді 2003 року щодо лікування тремору при ХП бета-блокаторами не було знайдено достатніх доказів ефекту. Чотири включені дослідження (два з окспренололом, два з пропранололом) із загалом 72 пацієнтами відповідали критеріям включення, але мали серйозні методологічні недоліки [29].

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою окспренолол в Україні не зареєстровано.

Обґрунтування рекомендації

Доказів щодо впливу пропранололу на тремор при ХП недостатньо, але клінічний досвід свідчить про вплив в окремих випадках, особливо при вираженому постуральному треморі. Наявні дослідження показують вплив некардіоселективних бета-блокаторів (тобто пропранололу) як на амплітуду тремору в спокої, так і на постуральний тремор. Застосування пропранололу 20-80 мг/день показали дослідження Henderson, Yiannikas et al., що визначили хорошу переносимість та зменшення амплітуди тремору як тремору спокою, так і постурального тремору. При визначенні показань необхідно суворо дотримуватися протипоказань для бета-блокаторів. Бета-блокатори слід застосовувати з урахуванням взаємодії лікарських засобів та обмежень щодо застосування, і не слід застосовувати у пацієнтів з бронхіальною астмою, з різко уповільненим серцевим ритмом, з гострою серцевою недостатністю або з певним порушенням провідності (AV-блокада).

Рекомендація
Бета-блокатори можна розглянути для лікування постурального тремору при ХП (не за призначенням).
Сила консенсусу: 96%, сильний консенсус

Примідон

Недостатньо даних щодо примідону для лікування протипаркінсонічного тремору. Через брак доказів неможливо зробити жодних заяв щодо ефективності та безпеки примідону при лікуванні протипаркінсонічного тремору.

Обґрунтування рекомендації

Недостатньо даних щодо примідону для лікування тремору при ХП. Клінічний досвід не свідчить про позитивний ефект.

Рекомендація

Слід уникати застосування примідону при лікуванні тремору при ХП через недостатню кількість даних.

Сила консенсусу: 93,3%, консенсус

Клозапін

Існує 2 рандомізованих контрольованих дослідження щодо впливу клозапіну на тремор при ХП [30], [31]. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні дослідники досліджували гострий ефект 12,5 мг клозапіну на тремор спокою та постуральний тремор (зниження кумулятивного показника тремору спокою та постурального тремору за UPDRS на правій верхній кінцівці як кінцева точка) у 17 пацієнтів із ХП після 12 годин від прийому останнього препарату від ХП. Клозапін призвів до значно більшого зменшення тремору порівняно з плацебо протягом 5 годин після прийому. У 15 із 17 пацієнтів показник тремору покращився на >50%. Покращення тремору спокою та постурального тремору було порівнянним.

В наступній відкритій фазі 15 пацієнтів з хорошою відповіддю, отримували від 25 до 75 мг клозапіну, розділених на 2 прийоми щодня (середня доза 45 мг) протягом у середньому 15,5 місяців. Клозапін продовжував зменшувати тремор у всіх пацієнтів у відкритій фазі. Під час дослідження у жодного пацієнта не спостерігалось розвитку толерантності до антитреморної дії клозапіну. За словами авторів, седативні побічні ефекти зменшилися протягом кількох тижнів після початку терапії.

В іншому рандомізованому, контрольованому, подвійному сліпому перехресному дослідженні ефект клозапіну порівнювався з ефектом антихолінергічного препарату бензатропіну на тремор при ХП [31]. Після 6-тижневої фази лікування клозапіном або бензатропіном слідувало 2-тижневе вимивання, а потім 6-тижневе лікування іншою речовиною. Після подальшого розкриття, пацієнти могли прийняти рішення про відкриту терапію клозапіном або бензатропіном. Пункт 16 за UPDRS та оцінка тремору Fahn Tolosa Marin слугували основними кінцевими точками. Побічні ефекти систематично реєструвалися. Початкова доза та щотижневе збільшення дози становили 12,5 мг для клозапіну та 0,75 мг для бензатропіну, можлива максимальна добова доза клозапіну становила 75 мг, а бензатропіну – 4,5 мг.

Показники тремору порівняно з обома препаратами покращилися приблизно на третину (середня добова доза клозапіну 39 мг і бензатропіну 3,0 мг). Оцінка засліпленого відео показала найкращий контроль тремору у 9/19 пацієнтів, які отримували клозапін, і у 9/19 пацієнтів, які отримували бензатропін. Принаймні помірні побічні ефекти спостерігалися частіше при застосуванні бензатропіну. 4/19 пацієнтів вирішили провести відкриту терапію клозапіном, 5/19 — бензатропіном.

У великому ретроспективному дослідженні Trosch та ін., яке вивчало вплив клозапіну при ХП на моторні симптоми, включаючи тремор, а також немоторні симптоми в багатоцентровій когорті з 172 пацієнтів, у 106 із 172 пацієнтів був тремор в спокої, а у 26

пацієнтів тремор був показанням для переходу на клозапін. Клозапін (у середній підтримуючій дозі 31 мг/добу) призвів до значного покращення тремору у 42% пацієнтів, які отримували лікування, до зникнення у 16% і до відсутності змін у 41% [32].

Крім того, вплив клозапіну на тремор при ХП було показано в кількох менших відкритих дослідженнях [33], [34], [35], [36].

Обґрунтування рекомендації

Клозапін призводить до значного покращення тремору спокою та постурального тремора при ХП порівняно з плацебо. Відкриті дослідження також показали ефективність при паркінсонічному треморі, який не піддається іншим лікам, таким як антихолінергічні засоби. Під час відкритого спостереження не було виявлено розвитку толерантності протягом більше ніж одного року. Обмежуючим фактором для використання клозапіну є ризик серйозних побічних ефектів [37]. Незалежний від дози ризик розвитку агранулоцитозу становить приблизно 1% і є найвищим протягом перших 18 тижнів терапії. Інші відповідні побічні ефекти включають седативний ефект, подовження інтервалу QT, підвищене слиновиділення, ортостатичну гіпотензію та запаморочення. Метаболічні побічні ефекти (збільшення маси тіла, гіперхолестеринемія, резистентність до інсуліну, розвиток діабету та судинних ускладнень), які частіше виникають у психіатричних пацієнтів, зазвичай залежать від дози і тому відіграють певну другорядну роль у пацієнтів з ХП, але в окремих випадках також можуть обмежити терапію клозапіном. Ризик судом при застосуванні клозапіну також залежить від дози; найвищий ризик судом виникає при швидкому збільшенні дози та високих дозах.

Рекомендація

Застосування клозапіну для лікування тремору при хворобі Паркінсона можна розглядати (поза показаннями), якщо інші препарати недостатньо ефективні або протипоказані, якщо хірургічне лікування хвороби Паркінсона (ще) небажане або протипоказане, а також якщо забезпечено належний моніторинг побічних ефектів.

Сила консенсусу: 96%, сильний консенсус

Запитання 76: За яких обставин необхідна специфічна медикаментозна або інвазивна терапія?

Доказова база

Пошук літератури знайшов:

3 рандомізовані контрольовані дослідження

2 випадки та огляди.

Після первинної діагностики слід спочатку лікувати цільові симптоми, такі як акінезія та ригідність [9], [23], [18], [19], [38], паркінсонічний тремор зазвичай покращується відповідно. Щодо вибору препаратів для початкового лікування ХП, зверніться до відповідних розділів цієї настанови. У випадках, коли стандартна терапія не досягає достатнього пригнічення тремору, незважаючи на лікування інших моторних симптомів, застосовуються перелічені види терапії, спеціально спрямовані на тремор, такі як бета-блокатори та, у виняткових випадках, антихолінергічні препарати, враховуючи спектр побічних ефектів на індивідуальній основі.

Обґрунтування рекомендації

Леводопа та агоністи дофаміну є найефективнішою медикаментозною терапією симптомів ХП, а також тремору і використовуються на всіх стадіях. Коли для ХП із цільовими симптомами акінезії та ригідності використовується медикаментозне лікування, що відповідає стадії, паркінсонічний тремор зазвичай також еквівалентно покращується. Окрім медикаментозної терапії, для лікування тремору при ХП також доступні ефективні інвазивні процедури (див. розділ 3.22).

Рекомендація

Початкове лікування пацієнтів з хворобою Паркінсона та тремором спочатку базується на загальних терапевтичних принципах. Після того, як ці препарати будуть дозовані на основі цільових симптомів акінезії та ригідності, можна розглянути конкретні втручання, згадані тут (ГСМ, терапія із застосуванням помпи). Вибір початкового препарату залежить від клінічних факторів, таких як вік, супутні захворювання та тяжкість рухових симптомів.

Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус

Література

1. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord.* 2018;33(1):75-87
2. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(4):368-76
3. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord.* 1998;13 Suppl 3:2-23
4. Dirks MF, Zach H, Bloem BR, Hallett M, Helmich RC. The nature of postural tremor in Parkinson disease. *Neurology.* 2018;90(13):e1095-e1103
5. Raethjen J, Pohle S, Govindan RB, Morsnowski A, Wenzelburger R, Deuschl G. Parkinsonian action tremor: interference with object manipulation and lacking levodopa response. *Exp Neurol.* 2005;194(1):151-60
6. Belvisi D, Conte A, Cutrona C, Costanzo M, Ferrazzano G, Fabbrini G, Berardelli A. Re-emergent tremor in Parkinson's disease: the effect of dopaminergic treatment. *Eur J Neurol.* 2018;25(6):799-804
7. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord.* 2002;17 Suppl 4:S1-166
8. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2498-508
9. Koller WC. Pharmacologic treatment of parkinsonian tremor. *Arch Neurol.* 1986;43(2):126-7
10. Tedeschi G, Sasso E, Marshall RW, Bonavita V. Tremor in Parkinson disease: acute response to oral levodopa. *Ital J Neurol Sci.* 1990;11(3):259-63
11. Hughes AJ, Lees AJ, Stern GM. Apomorphine in the diagnosis and treatment of parkinsonian tremor. *Clin Neuropharmacol.* 1990;13(4):312-7
12. Henderson JM, Yiannikas C, Morris JG, Einstein R, Jackson D, Byth K. Postural tremor of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1994;17(3):277-85
13. Koller WC. Propranolol therapy for essential tremor of the head. *Neurology.* 1984;34(8):1077-9
14. Zach H, Dirks MF, Roth D, Pasman JW, Bloem BR, Helmich RC. Dopamine-responsive and dopamine-resistant resting tremor in Parkinson disease. *Neurology.* 2020;95(11):e1461-e1470

15. Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, van Hilten J, Ferreira J, Hawker RJ, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):Cd006564
16. Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, Spieker S, Pollentier S, Meier D, Oertel WH. 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(6):713-20
17. Navan P, Findley LJ, Jeffs JA, Pearce RK, Bain PG. Randomized, double-blind, 3-month parallel study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on Parkinsonian tremor. *Mov Disord*. 2003;18(11):1324-31
18. Schrag A, Keens J, Warner J. Ropinirole for the treatment of tremor in early Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2002;9(3):253-7
19. Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's disease and movement disorders*: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
20. Ehrt U, Broich K, Larsen JP, Ballard C, Aarsland D. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(2):160-5
21. Taylor-Rowan M, Edwards S, Noel-Storr AH, McCleery J, Myint PK, Soiza R, et al. Anticholinergic burden (prognostic factor) for prediction of dementia or cognitive decline in older adults with no known cognitive syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5(5):Cd013540
22. Woodford HJ, Stevenson JM. Anticholinergic drugs and dementia: time for transparency in the face of uncertainty. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;9(9):Ed000154
23. Schrag A, Schelosky L, Scholz U, Poewe W. Reduction of Parkinsonian signs in patients with Parkinson's disease by dopaminergic versus anticholinergic single-dose challenges. *Mov Disord*. 1999;14(2):252-5
24. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2002(2):Cd003735
25. Sahoo LK, Holla VV, Batra D, Prasad S, Bhattacharya A, Kamble N, et al. Comparison of effectiveness of trihexyphenidyl and levodopa on motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127(12):1599-606
26. Marsden CD, Parkes JD, Rees JE. Letter: Propranolol in Parkinson's disease. *Lancet*. 1974;2(7877):410
27. Foster NL, Newman RP, LeWitt PA, Gillespie MM, Larsen TA, Chase TN. Peripheral beta-adrenergic blockade treatment of parkinsonian tremor. *Ann Neurol*. 1984;16(4):505-8
28. Koller WC, Herbster G. Adjuvant therapy of parkinsonian tremor. *Arch Neurol*. 1987;44(9):921-3
29. Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE. Beta-blocker therapy for tremor in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(1):Cd003361
30. Bonuccelli U, Ceravolo R, Salvetti S, D'Avino C, Del Dotto P, Rossi G, Murri L. Clozapine in Parkinson's disease tremor. Effects of acute and chronic administration. *Neurology*. 1997;49(6):1587-90
31. Friedman JH, Koller WC, Lannon MC, Busenbark K, Swanson-Hyland E, Smith D. Benztropine versus clozapine for the treatment of tremor in Parkinson's disease. *Neurology*. 1997;48(4):1077-81
32. Trosch RM, Friedman JH, Lannon MC, Pahwa R, Smith D, Seeberger LC, et al. Clozapine use in Parkinson's disease: a retrospective analysis of a large multicentered clinical experience. *Mov Disord*. 1998;13(3):377-82
33. Pakkenberg H, Pakkenberg B. Clozapine in the treatment of tremor. *Acta Neurol Scand*. 1986;73(3):295-7
34. Friedman JH, Lannon MC. Clozapine-responsive tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1990;5(3):225-9
35. Jansen EN. Clozapine in the treatment of tremor in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 1994;89(4):262-5

36. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1999;340(10):757-63
37. Yaw TK, Fox SH, Lang AE. Clozapine in Parkinsonian Rest Tremor: A Review of Outcomes, Adverse Reactions, and Possible Mechanisms of Action. *Mov Disord Clin Pract.* 2016;3(2):116-24
38. de Bie RMA, Clarke CE, Espay AJ, Fox SH, Lang AE. Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how. *Lancet Neurol.* 2020;19(5):452-61

3.7 Акінетичний криз/синдроми відміни

Автори: Monika Pötter-Nerger, Matthias Löhle, Günter Höglinger

Запитання 77: Як діагностується акінетичний криз при ХП?

Передумови

Акінетичний криз клінічно визначається як гостре, потенційно небезпечне для життя погіршення симптомів у пацієнтів із ХП, що супроводжується змінним транзиторним допарезистентним симптомокомплексом із вираженою акінезією, ригідністю, дисфагією, супутніми вегетативними симптомами та гарячкою [1], [2]. Рання діагностика акінетичного кризу та диференціація від гіпокінетичної флуктуації призводять до адекватної корекції терапії з уникненням вторинних ускладнень [3] і тому мають велике значення. У зв'язку з цим постає питання про те, як безпечно та рано діагностувати акінетичний криз.

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed дав 60 досліджень за термінами «хвороба Паркінсона та акінетичний криз або злоякісний нейролептичний синдром. Після перегляду рефератів і аналізу змісту літературних джерел було відібрано дослідження, з яких у підсумку було обрано 14 робіт для включення до даної настанови. У процесі цього пошуку не було виявлено рандомізованих контрольованих досліджень, натомість знайдено два великих поздовжніх когортних дослідження, кілька звітів про клінічні випадки та оглядових статей.

Результат

Визначення: акінетичний криз визначається як гостре, потенційно небезпечне для життя погіршення симптомів у пацієнтів із ХП. Це відносно рідкісний стан, що зустрічається у пацієнтів з ХП з частотою 0,3% випадки на рік [1], [2]. Для визначення акінетичного кризу були запропоновані критерії: гостре погіршення UPDRS >20 балів, що супроводжується тимчасовою резистентністю до дофамінергічної терапії протягом >3 днів [4]. Гострий акінетичний криз часто називають «синдромом паркінсонічної гіперпірексії», «злоякісний синдром», «гострою акінезією» або «злоякісним нейролептичним синдромом» на основі історично визначеної подібності з психіатричними пацієнтами, які приймають високі дози нейролептичних препаратів, і які страждають на лихоманку та тяжкий паркінсонічний синдром у сенсі «злоякісного нейролептичного синдрому».

Фактори ризику: акінетичні кризи частіше спостерігалися у пацієнтів із пізніми стадіями захворювання (Hoehn & Yahr >3), за наявності галюцинацій, деменції та флуктуацій «включення-виключення» [2]. Крім того, генетичні форми ХП вищий ризик повторних акінетичних кризів (2,12% пацієнтів/рік), особливо пацієнтів із генетичними мутаціями, пов'язаними з мітохондріальною дисфункцією, такими як мутації POLG або PINK1 [5]. Поточна оглядова стаття, заснована на 56 подіях між 1981 і 2022 роками, описує збалансований гендерний розподіл (24 жінки/56 пацієнтів), а також різний віковий діапазон (43–79 років) і тривалість захворювання (1–25 років) [3].

Фактори, що провокують: фактори, що провокують акінетичний криз, включають респіраторні або урологічні інфекції, передменструальні періоди, діабетичні розлади з комою, гіпонатріємію [3], травми внаслідок падінь і переломів кісток, післяопераційні ускладнення після хірургічних процедур [1] або гостру кровотечу з анемією [6], а також сезонну спекотну погоду [7] і зневоднення [2]. Прийом жарознижувальних [8], протиблювотних засобів або літію [9], або раптове припинення прийому амантадину [10] обговорювалися як додаткові тригерні фактори. Особливо поширеним фактором, що провокує акінетичний криз, є зміна або відсутність дофамінергічного препарату або шлунково-кишкова інфекція, чи кишкова непрохідність, що загрожує всмоктуванню дофамінергічного препарату [1]. Прийом антидофамінергічних препаратів, таких як рисперидон, амисульприд або протиблювотні засоби, також може викликати акінетичні кризи [5].

Симптоми: клінічні симптоми сприяють діагностиці акінетичного кризу зі специфічними стигматами. У японському багатоцентровому дослідженні [2] під час акінетичного кризу спостерігали 72 пацієнти з ХП та 21 пацієнт з атиповими синдромами паркінсонізму. Висока температура була симптомом, який найчастіше асоціювався з порушенням моторики, тому автори вважали наявність підвищеної температури тіла найважливішим діагностичним критерієм акінетичного кризу. Крім того, приблизно у половини пацієнтів спостерігалися втрата або сплутаність свідомості, втрата апетиту, дисфагія, загальне нездужання та вегетативні симптоми, такі як підвищене потовиділення, гіперсалівація, флюктуації артеріального тиску; міоклонус спостерігався рідко [2]. У інших звітах про клінічні випадки виявлено посилення тремору або дистонічних симптомів [3].

Перебіг: Клінічний перебіг може сприяти діагностиці акінетичного кризу. Акінетичний криз характеризується гострим погіршенням моторних симптомів, що в одній із спостережуваних когорт становили 20–31 бал за шкалою UPDRS із середнім підвищенням стадії Hoehn & Yahr від 2 до 4–5 [1]. Симптоми хвороби Паркінсона погіршувалися протягом 2–3 днів, тривали в середньому 11 днів, і одужання наступало через 4–26 днів [1].

Лабораторія: Лабораторні дослідження виявили підвищений рівень креатинкінази (КК) та підвищений рівень міоглобіну в сироватці крові (80%) та сечі у 80–100% пацієнтів з акінетичною кризою [2]. Крім того, описано підвищення сечовини, показників печінкових проб та ЛДГ, підвищення лейкоцитів і СРБ навіть без наявності одночасної інфекції [11].

Додаткова діагностика: Необхідно провести додаткову диференціальну діагностику, щоб виключити альтернативний діагноз. Електрофізіологічно: ЕЕГ виявила ХП менш ніж у половини пацієнтів [2]. Підвищення церебральної збудливості у вигляді безсудомного епілептичного статусу слід виключити як конкуруючу причину порушення свідомості. За допомогою лабораторних досліджень необхідно виключити інші симптоматичні причини: такі як тиреотоксичний криз, аутоімунний енцефаліт; або за допомогою візуалізації: такі як двосторонній інфаркт передньої мозкової артерії. Згідно з клінічними спостереженнями, дві менші серії випадків показали тимчасове, майже повне припинення зв'язування пресинаптичного дофамінового транспортера в смугастому тілі за даними серійних DATScan під час і після акінетичного кризу [12], [13], який частково нормалізувався після кризу. Цей висновок DATScan вважався настільки характерним, що автори припустили, що для встановлення діагнозу має використовуватися ОФЕКТ дофамінового транспортера під час акінетичного кризу [13]. У клінічній практиці дослідження дофамінового транспортера за допомогою ОФЕКТ може бути доповнене за умови дотримання відповідних технічних вимог та наявності необхідного обладнання в клініці.

Диференціальна діагностика: особливо актуальною є діагностична диференціація акінетичного кризу від виражених гіпокінетичних флуктуацій, які часто спостерігаються у пацієнтів з пізніми стадіями ХП. Головною відмінною рисою є хороша чутливість акінезії до дофамінергічного препарату, який було призначено повторно у разі флуктуації. Гіпокінетичну флуктуацію можна ефективно зупинити шляхом застосування адекватної дофамінергічної терапії, але акінетичний криз у гострій фазі не можна зупинити негайно. Цю тимчасову відсутність реакції на леводопу під час акінетичного кризу, який може тривати 1–2 тижні, було клінічно доведено спостереженнями в серії випадків [14], [11] та італійської когорти [1]. Можна виявити групи пацієнтів, у яких не було виявлено попередніх змін у лікуванні ХП перед акінетичним кризом із постійними рівнями леводопи в плазмі до та під час акінетичного епізоду [1]. Таким чином, транзиторну резистентність до леводопи можна розглядати як основний критерій для діагностики акінетичного кризу [1].

Обґрунтування рекомендації

На підставі наведеної вище доказової бази діагноз акінетичного кризу у хворих на ХП встановлюється за представленою нижче рекомендацією.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Для діагностики акінетичного кризу можна використовувати такі критерії: 1. Наявність тригерних факторів ризику, таких як операції, інфекції, сезонні фактори, відсутність дофамінергічних препаратів або прийом несприятливих ліків. 2. Клінічні симптоми у вигляді гострої появи симптомів, які складаються з лихоманки та вираженої акінезії, ригідності, порушення свідомості, дисфагії, супутніх вегетативних симптомів, а також, можливо, міоклонії або дистонії. 3. Клінічний перебіг із (іноді лише частковим) відновленням через 2-4 тижні та високим рівнем смертності - 4-23%. 4. Лабораторно виявлене підвищення рівнів КК і міоглобіну. 5. Виключення конкуруючих причин, таких як серотонінергічний синдром, внутрішньочерепна інфекція, інтоксикації, наприклад, нейролептиками, сепсис або тиреотоксичний криз. 6. Наявність транзиторної дофамінорезистентності виражених симптомів ХП. 7. Значне зниження зв'язування дофамінового транспортера ОФЕКТ у гострій фазі.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 78: Як лікують акінетичний криз при ХП?

Передумови

Лікування ХП під час акінетичного кризу становить особливу складність [3]. Через виражену дисфагію та порушення моторики шлунково-кишкового тракту пероральне застосування препарату обмежене. Транзиторна резистентність до леводопи обмежує можливості класичних дофамінергічних підходів до лікування. Нерухомість призводить до високого рівня ускладнень з необхідністю інтенсивної терапії та високої смертності. Тому скоригована та рання терапія акінетичного кризу має вирішальне значення для прогнозу.

Доказова база

Після пошуку інформації в літературних джерелах з використанням термінів «хвороба Паркінсона» та «акінетичний криз» або «зловияснений нейролептичний синдром» було виявлено 23 дослідження, які пройшли перевірку інформації щодо терапії та були оцінені. Оскільки акінетичний криз є рідкісним явищем, на даний момент немає систематичних, рандомізованих, контрольованих досліджень і, отже, підтверджених доказів оптимальної терапії акінетичного кризу. Рекомендації щодо терапії наразі ґрунтуються на когортних спостереженнях і спостереженнях за клінічними випадками, а також з огляду на патофізіологічні міркування та експертне бачення проблеми.

Результат

Терапія базується на різних підтримуючих, дофамінергічних і недофамінергічних підходах і лікуванні ускладнень. Важливо почати адекватну терапію рано, в ідеалі в умовах інтенсивної терапії, щоб покращити прогноз.

Тригерні фактори: першим кроком має бути лікування потенційних тригерних факторів акінетичного кризу. Пневмонію або інфекцію сечовивідних шляхів слід лікувати антибіотиками, відкоригувати дисбаланс електролітів і цукру в крові, а також припинити прийом препаратів, що провокують захворювання, таких як нейролептики та протиблювотні засоби.

Підтримуючі терапевтичні заходи: на другому етапі слід вжити адекватні підтримуючі терапевтичні заходи. Необхідно регулярно перевіряти життєво важливі функції та

застосовувати жарознижувальні фізичні та, за необхідності, медикаментозні заходи. Слід гарантувати профілактику тромбозу та адекватне внутрішньовенне введення рідини.

Ускладнення: під час акінетичного кризу можуть виникнути ускладнення, які впливають на прогноз, і тому їх необхідно запобігати або лікувати на ранніх стадіях. Описані ускладнення включають рабдоміоліз [15], аспіраційну пневмонію (19,2%), синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) (8,1%) та гостру ниркову недостатність (5,1%) [2]. Інші ускладнення можуть включати тромбоцитопенію, дихальну недостатність [16], дуже рідко епілептичні напади, гостру печінкову недостатність, гостру серцеву декомпенсацію (<2%) [2] або серцеві аритмії. Крім того, «нейроміопатія критичного стану» з млявим тетрапарезом і поновленим збільшенням м'язових ферментів була описана як ускладнення акінетичного кризу [17]. У разі виникнення ускладнень описані підтримуючі заходи слід доповнити підходами інтенсивної медичної терапії та лікуванням ускладнень, що включає інвазивну вентиляцію легень, протинападкову (протиепілептичну) терапію або діаліз.

Дофамінергічні препарати: ще одним важливим компонентом терапії має бути відновлення та коригування дофамінергічної терапії. У випадках тяжкої дисфагії для забезпечення ефективної доставки ліків рекомендовані шляхи парентерального введення або використання назогастрального зонда, або використання перкутанного ендоскопічного гастростомічного зонда (ПЕГ-зонд) [3]. Слід брати до уваги тимчасову резистентність до леводопи, що має призвести до адекватного коригування дози. Тут використовуються різні речовини.

● При акінетичному кризі найчастіше використовується леводопа. Якщо дисфагія виникає часто, для введення леводопи слід якомога раніше використовувати назогастральний зонд або вже вставлений ПЕГ-зонд. При призначенні дофамінергічних препаратів слід враховувати їх взаємодію з ентеральним харчуванням, що при одночасному введенні може знижувати ефективність леводопи [18]. Одним із можливих рішень є годування через зонд вночі, а дофамінергічні препарати застосовувати вдень. Іншим варіантом є припинення годування через зонд за 1 годину до та після введення леводопи. Крім того, обговорюється вибір зондових дієт з обмеженням вмісту білка до 0,8 г/кг/добу [19]. По-друге, слід зазначити, що лише деякі препарати леводопи придатні для ентерального введення. Розчинена у воді форма леводопи може безпечно вводитися через зонд. По-третє, необхідно враховувати дозу розчинної леводопи. Ліки від ХП, які пацієнт приймав перед початком акінетичного кризу, слід конвертувати у відповідну еквівалентну дозу розчинної форми леводопи (таблицю перетворення LEDD див. [20]) з подальшим збільшенням дози, припускаючи тимчасове зниження чутливості до леводопи, і з титруванням відповідно до клінічних симптомів. В особливих випадках, стійких до лікування, можна розглянути назогастральну інфузію гелю для кишкового застосування леводопи-карбідопи (LCIG) або гелю для кишкового введення леводопи/ентакапону/карбідопи (LECIG) [21], [67]. Ця альтернатива особливо підходить, якщо вже є показання до розміщення ПЕГ-зонда через стійку виражену дисфагію або якщо терапія LCIG може мати сенс у майбутньому навіть після гострого кризу у разі коливань ефективності. При розміщенні ПЕГ слід вибрати достатньо великий доступ (20/9 Charrière).

● На додаток до леводопи або як альтернатива їй для лікування акінетичного кризу можна використовувати різні агоністи дофаміну. Апоморфін є швидкодіючим агоністом дофаміну, який можна вводити періодично у вигляді підшкірних ін'єкцій за допомогою шприц-ручки або сублінгвальних смужок апоморфіну, або можливе безперервне введення за допомогою інфузійної помпи. Клінічні спостереження підтверджують ефективність апоморфіну [22], [23] як монотерапії або як комбінованої терапії з леводопою із регресом симптомів протягом 24-48 годин. Дози апоморфіну, використання яких описані в літературі, дуже варіюють і становлять від 0,7 до 8 мг/год у вигляді підшкірної безперервної інфузії та повинні бути скориговані залежно від клінічного стану [22], [23]. Однак слід враховувати, що при гострому кризі також може спостерігатися тимчасова відсутність чутливості до апоморфіну [22]. У когорті з 16 пацієнтів із ХП, у яких був описаний акінетичний криз, незважаючи на застосування апоморфіну у високих дозах (150–200 мг/день), упродовж 2-10 днів не спостерігалось

покращення UPDRS, і 4 пацієнти померли, незважаючи на проведену терапію [24]. В іншій когорті смертність становила 15%, незважаючи на терапію апоморфіном [25]. У зв'язку з частим побічним ефектом у вигляді нудоти апоморфін слід застосовувати з домперидоном, який за необхідності може вводитися також ректально [26]. Рідкісним ускладненням терапії апоморфіном є розвиток гемолізу; тут терапію слід припинити.

● В окремих випадках при акінетичному кризі описано застосування трансдермального агоніста дофамінових рецепторів ротигодину, який не належить до похідних ерголіну [27], [28], [29]. Ротигодин діє шляхом стимуляції рецепторів D3>D2>D1. Його накладають у вигляді пластиру протягом 24 годин, який змінюють щодня. У описаних клінічних випадках спочатку використовували пластр з дозою 2 мг/24 год з подальшим швидким збільшенням дози до 6 мг/24 год протягом 4 днів [27], [28]. За умови доброї переносимості описані випадки продемонстрували високу ефективність терапії: вже через 2 тижні спостерігалася зменшення симптомів приблизно на 50% та можливість відновлення прийому пероральних препаратів.

Недофамінергічна терапія: іншим терапевтичним підходом може бути використання недофамінергічних речовин.

● **Амантадин** має особливе значення у лікуванні акінетичного кризу, зокрема при внутрішньовенному введенні амантадину сульфату [30], [31], [32], [33]. Механізм дії переважно антиглутаматергічний через NMDA-рецептори, антихолінергічний і слабо дофамінергічний [32]. Амантадин виявляється особливо корисним у резистентній до леводопи фазі акінетичного кризу через його антагоністичний ефект щодо NMDA, оскільки тут завжди може бути присутня відповідь на антагоністи NMDA за патофізіологічного припущення про підвищену збудливу глутаматергічну активність [32]. Можна застосовувати дози амантадину від 200 мг до 600 мг. Необхідно враховувати такі побічні ефекти, як делірій, сплутаність свідомості та ниркова недостатність. Тому застосування амантадину слід розглядати особливо критично у літніх пацієнтів.

● Внутрішньовенне введення **дантролену** використовувалося для розслаблення м'язів у випадках вираженої ригідності у деяких пацієнтів під час акінетичного кризу. Дантролен знижує м'язовий тонус, блокуючи вивільнення кальцію з саркоплазматичного ретикулуму [25]. Використовувалися дози залежно від симптомів від 1 мг/кг до максимуму 10 мг/кг. Описано побічні ефекти некрозу шкіри при екстравазації (потрапляння середника за межі судини) [25]. Однак використання цього препарату в німецьких центрах є незвичним.

● Для зниження м'язового тонусу в якості альтернативи можна розглянути застосування бензодіазепінів, таких як **діазепам**.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою дантролен в Україні не зареєстровано.

Прогноз: прогноз можна значно покращити шляхом раннього та адекватного лікування акінетичного кризу. У японській когорті пацієнтів із ХП повна ремісія була досягнута у 68,7%, але у 31,3% пацієнтів спостерігалася стійке, залишкове погіршення та смертність у 4% [2]. В інших когортах спостерігалася смертність 23% [5] або 21,4% [3]. Причинами підвищеної смертності були гіпертермічна кома, дихальна недостатність, ниркова недостатність, серцева недостатність, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові та септичний шок особливо у літніх пацієнтів, які тривалий час хворіли на ХП. [3]. Прогностично несприятливі фактори поганого результату після кризу в літературі оцінюються по-різному. В італійській когорті лише тривалість акінетичного кризу була прогностичною ознакою результату. Чим довше тривав акінетичний криз, тим вища ймовірність летальності [1], [5]. В інших когортах відзначено старший вік і більш виражену акінезію перед акінетичним кризом [2], [34], а також тяжчі моторні порушення, оцінені за стадією Hoehn & Yahr під час акінетичного кризу [2], і наявність таких ускладнень, як гостра ниркова недостатність або ДВЗ-синдром [2], були прогностичними ознаками гіршого результату після кризу.

Обґрунтування рекомендації

Докази базуються на обсерваційних дослідженнях і звітах про випадки або серії випадків без рандомізованих контрольованих досліджень. Терапевтичні підходи можна взяти з цих доступних досліджень і рекомендувати на основі помірних доказів.

Рекомендація	Нові положення (2023)
1. Адекватну терапію слід розпочинати якомога раніше та в повному обсязі, бажано в палаті спостереження або відділенні інтенсивної терапії, особливо якщо розвиваються ускладнення. 2. Фактори ризику, які можуть спричинити акінетичний криз, такі як інфекції, слід негайно лікувати. 3. Слід проводити підтримуючі терапевтичні підходи, такі як споживання рідини, профілактика тромбозу, заходи для зниження температури та регулярний моніторинг життєво важливих функцій. 4. Слід забезпечити введення дофамінергічних препаратів у вигляді розчинної леводопи через назогастральний зонд, підшкірне або сублінгвальне застосування апоморфіну або трансдермального ротиготину. 5. Слід розглянути застосування недофамінергічних препаратів, таких як внутрішньовенне введення амантадину сульфату або, в окремих випадках, бензодіазепіну.	
Сила консенсусу: 93,3%, консенсус	

Ключові питання дослідження: рандомізовані контрольовані дослідження щодо ефективності та безпеки терапевтичних варіантів акінетичного кризу у пацієнтів з ХП наразі відсутні повністю.

Запитання 79: Як діагностується синдром відміни агоністів дофаміну при ХП?

Передумови

Синдром відміни агоністів дофаміну (СВАД) був вперше описаний у 2010 році Rabinak & Nirenberg [35]. Це стереотипний кластер психіатричних, вегетативних і сенсорних симптомів, які виникають під час зниження або припинення прийому агоністів дофаміну та подібні до симптомів, які також спостерігаються під час відміни психостимулюючих речовин [35]. За даними літератури можна припустити, що близько 15–24% пацієнтів із ХП, у яких зменшили дозу агоністів дофаміну або припинили лікування агоністами дофаміну, страждатимуть на СВАД [35], [36], [37], [38], [39]. Враховуючи частоту СВАД та його далекосяжні наслідки [40], які в окремих випадках можуть спровокувати суїцид, необхідно вчасно розпізнати та діагностувати СВАД, щоб мати можливість адекватно підтримати пацієнтів.

Доказова база

Пошук літературних джерел в Pubmed за пошуковим терміном «синдром відміни агоністів дофаміну» та «хвороба Паркінсона» дав загалом 28 результатів. Після перегляду змісту та включення перехресних посилань було включено 13 посилань на літературні джерела. Не було знайдено жодних рандомізованих, контрольованих досліджень і більших поздовжніх когортних досліджень; докази обмежені невеликим проспективним когортним дослідженням, декількома ретроспективними когортними дослідженнями, декількома випадками та оглядовими статтями.

Результат

Визначення: СВАД був визначений першими дослідниками як важкий, стереотипний кластер фізичних і психологічних симптомів, які корелюють із відміною агоністів дофаміну залежно від дози, викликають клінічно значущі порушення або соціальну/професійну дисфункцію, не реагують на леводопу та інші ліки від ХП та не можуть бути пояснені іншими клінічними факторами [35]. Це визначення, яке іноді називають «критеріями Рабінака-Ніренберга», ще не підтверджено, але використовувалося в усіх основних когортних дослідженнях СВАД і зарекомендувало себе на практиці [41], [36], [37], [38], [39].

Фактори ризику: Вже в початковому описі СВАД наявність розладів контролю імпульсів було визначено як вирішальний фактор ризику для його виникнення [35], що було підтверджено в пізніших дослідженнях [41], [36], [37], [38], [39]. Хоча спочатку припускали, що СВАД виникає майже виключно у пацієнтів, яким агоністи дофаміну довелося відмінити через розлади контролю імпульсів [35], [37], згодом було показано, що цей синдром може також спостерігатися при зменшенні дози агоністів дофаміну у зв'язку з іншими побічними ефектами, такими як галюцинації [36], [38], при підготовці до глибокої стимуляції мозку [42], а також у випадках переходу на ентеральне введення леводопи/карбідопи у формі гелю [43]. Вищі добові дози агоністів дофаміну [35], [41], [36], [39], а також більші кумулятивні дози цих препаратів [35] вважаються додатковими факторами ризику СВАД. Зовсім недавно встановлено, що крім розладів контролю імпульсів і високих добових доз агоністів дофаміну, попереднє проведення глибокої стимуляції мозку також було ідентифіковано як фактор ризику розвитку СВАД [39]. У цьому ж дослідженні повідомлялося, що можна оцінити індивідуальний ризик СВАД за трьома факторами: наявність розладів контролю імпульсів, добова доза агоніста дофаміну ≥ 150 мг у перерахунку на еквівалент леводопи, попередня глибока стимуляція мозку. У 92% пацієнтів з усіма трьома факторами ризику розвинувся СВАД після припинення прийому агоністів дофаміну, тоді як ймовірність виникнення СВАД за відсутності всіх трьох факторів ризику становила лише 3% [39].

Симптоми: СВАД викликає симптоми, які також можуть спостерігатися під час відміни від інших психостимулюючих речовин. Основна увага тут зосереджена на психічних симптомах (тривога, панічні атаки, дисфорія, депресія, збудження, розлади сну, дратівливість, втома, тяга до звикання), вегетативних симптомах (ортостатична гіпотензія, пітливість, припливи, нудота, запаморочення) та генералізованому болю [35], [42], [37], [40], [43]. Ці симптоми з'являються не ізольовано, а скоріше як комбінація, причому принаймні 4 із зазначених вище симптомів спостерігаються у більшості пацієнтів із СВАД [37]. У єдиному проспективному дослідженні, що існує на сьогодні, тривога (91,7%), біль (50%), пітливість (41,7%) і ангедонія (16,7%) були описані як найпоширеніші симптоми СВАД [38]. Ключовою характеристикою симптомів відміни агоністів є те, що вони не реагують на леводопу, антидепресанти, бензодіазепіни або когнітивно-поведінкову терапію, але різко покращуються після повторного введення агоністів дофаміну [35]. Не можна не згадати, що в літературі також є кілька повідомлень про випадки самогубств, які мали підозрюваний або можливий причинно-наслідковий зв'язок із виникненням СВАД [44], [45], [46], [47], [48]. Тому, з точки зору авторів, особливо важливо активно запитувати про суїцидальність у випадку відміни агоністів дофаміну, щоб вчасно виявити пацієнтів групи ризику.

Обґрунтування рекомендації

На основі доказової бази, наведеної вище, робоча групи вирішила визначити доцільним надання слабких рекомендацій щодо діагностики СВАД у пацієнтів із ХП.

Рекомендація	Нові положення (2023)
При діагностиці синдрому відміни агоністів дофамінових рецепторів у пацієнтів з хворобою Паркінсона можна використовувати такі критерії:	

1. Наявність вираженого стереотипного комплексу соматичних та/або психологічних симптомів (особливо тривоги, болю, пітливості та ангедонії)
2. Поява симптомів корелює з відміною агоніста дофаміну залежно від дози.
3. Симптоми викликають клінічно значущі порушення або соціальну/професійну дезадаптацію.
4. Симптоми не піддаються дії леводопи та іншими протипаркінсонічними препаратами (крім агоністів дофаміну).
5. Виявлені симптоми не мають іншого клінічного обґрунтування.

Сила консенсусу: 96,4%, сильний консенсус

Запитання 80: Як лікують синдром відміни агоністів дофаміну при ХП?

Передумови

Синдром відміни агоністів дофаміну (СВАД) є серйозною клінічною проблемою, що супроводжується значними наслідками для здоров'я пацієнтів і є проблемою для лікарів [40]. На жаль, на даний момент не існує специфічної терапії. Тим більше важливо знати про обмежені варіанти втручання та перебіг СВАД, щоб мати змогу адекватно інформувати пацієнтів і забезпечити тісну підтримку тим із них, хто зазнає особливо тяжких проявів цього стану.

Доказова база

Пошук літературних джерел в Pubmed за пошуковим терміном «синдром відміни агоністів дофаміну» та «хвороба Паркінсона» дав загалом 28 результатів. Після перегляду змісту було включено 9 посилань на джерела. Під час пошуку не було знайдено жодних рандомізованих, контрольованих досліджень і більших поздовжніх когортних досліджень; докази обмежені кількома повідомленнями про випадки та оглядовими статтями.

Результат

Терапія: на сьогоднішній день немає специфічної терапії для лікування СВАД [40]. Леводопа та інші дофамінергічні препарати (крім агоністів дофаміну) неефективні при СВАД [37], [40], [43], [49]. Навіть попри відсутність в даний час контрольованих досліджень щодо лікування СВАД на основі доступних описів клінічних випадків можна зробити висновок, що застосування антидепресантів, анксіолітиків, протинападкових препаратів, опіоїдів, а також когнітивно-поведінкової терапії не демонструє терапевтичної ефективності при цьому синдромі [35], [50]. Єдиним втручанням, яке демонструє полегшення симптомів СВАД, залишається повторне призначення дофамінових агоністів. Згідно рекомендацій, це може розглядатися як винятковий підхід у пацієнтів з тяжкими проявами СВАД або з суїцидальними намірами. Оскільки розлади контролю імпульсів часто рецидивують навіть після повторного введення агоністів у низьких дозах, то необхідний ретельний моніторинг клінічних проявів [40].

Через відсутність специфічної терапії кілька публікацій рекомендують пацієнтам з ХП інформувати своїх родичів про ризик СВАД та його симптоми перед початком лікування агоністами дофаміну та перед його припиненням [40], [49], [38]. Навіть якщо ретроспективні дослідження показують, що ризик СВАД не залежить від швидкості відміни агоністів дофаміну [39], здається доцільним повільно зменшувати дозу агоністів дофаміну, особливо якщо раніше застосовувалися вищі дози [43], [49], [51]. У нещодавньому експертному висновку наступні темпи зниження дози для окремих агоністів дофаміну вважалися доцільними: пірибедил - на 50 мг/добу кожен третій день, праміпексол (у формі дигідрохлориду) - на 0,375 мг/добу щодня, ропінірол - на 2 мг/добу щодня, ротиготин - на 2 мг/добу щодня, апоморфін підшкірно із зниженням швидкості роботи помпи на 0,5 мг/год

щодня [51]. Зокрема у пацієнтів із кількома факторами ризику СВАД (див. запитання 79) дозу агоніста дофаміну можна зменшувати ще повільніше.

Прогноз: Тривалість і довгостроковий прогноз СВАД дуже різноманітні [40]. Однак можна припустити, що СВАД спонтанно зникає протягом 6 місяців у приблизно половини пацієнтів, тоді як у інших пацієнтів спостерігається тривале прогресування до кількох років [35], [37]. У деяких випадках через тяжкість СВАД важливо відновити прийом агоніста дофаміну, що призводить до покращення симптомів відміни, але, з іншого боку, може призвести до повернення та хронізації розладів контролю імпульсів [35], [37].

Обґрунтування рекомендації

Докази базуються на ретроспективних обсерваційних дослідженнях і описах випадків. Немає достатніх доказів для надання рекомендацій щодо специфічного лікування СВАД, тому група розробки настанов вирішила не давати рекомендації щодо специфічного лікування СВАД.

Рекомендація	Нові положення (2023)
1. Через брак доказів наразі не можна надати рекомендації щодо специфічної терапії синдрому відміни агоністів дофаміну. 2. Прийом агоністів дофаміну слід припиняти повільно, щоб мати змогу на ранній стадії виявити пацієнтів із синдромом відміни агоністів дофаміну. 3. У пацієнтів із тяжким тривалим синдромом відміни агоністів дофаміну слід розглянути питання про відновлення лікування агоністами дофаміну.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Ключові питання дослідження

Рандомізовані контрольовані дослідження щодо ефективності та безпеки терапевтичних варіантів для СВАД наразі повністю відсутні.

Запитання 81: Як діагностується синдром відміни глибокої стимуляції мозку (ГСМ-ЕС) у ХП?

Передумови

Зовсім віднедавна в літературі почав використовуватися термін «синдром відміни глибокої стимуляції мозку» (ГСМ-ЕС) або «синдром відміни ГСМ-ЕС» [52]. Це рідкісний випадок у пацієнтів з ХП з системою ГСМ-ЕС, що імплантується на тривалий час, при якому різке, транзиторне, резистентне до леводопи погіршення рухової функції з супутніми вегетативними симптомами, порушенням свідомості та лабораторним підвищенням КК виникає в контексті несподіваного збою системи ГСМ-ЕС. Клінічні ознаки синдрому відміни ГСМ-ЕС подібні до ознак акінетичного кризу, але ГСМ-ЕС обговорюється в літературі як окрема одиниця через різні патофізіологічні механізми та терапевтичні підходи [53].

Доказова база

Пошук джерел літератури в Medline через Pubmed виявив 76 досліджень при введенні термінів «хвороба Паркінсона та «відміна ГСМ-ЕС». Після їх перегляду було включено 14 посилань. У знайденому списку не було знайдено рандомізованих контрольованих досліджень, а лише звіти про випадки та оглядові статті.

Результат

Визначення. Синдром відміни глибокої стимуляції мозку визначається потенційно небезпечним для життя станом із різким посиленням акінезії, іншими кардинальними симптомами ХП, вегетативною нестабільністю, лихоманкою та підвищенням КК, які виникають протягом годин або днів після відміни ГСМ-ЕС у пацієнтів із тривалою глибокою стимуляцією [52]. Додаткові характеристики включають відсутність відповіді на ГСМ-ЕС при коригуванні дофамінергічною терапією, необхідність перебування в умовах інтенсивної терапії, а також потреба в якнайшвидшому відновленні ефективної роботи ГСМ-ЕС [54], [55].

Фактори ризику. До пацієнт-залежних факторів ризику при ГСМ-ЕС належать: молодий вік дебюту захворювання, двостороння імплантація в субталамічне ядро (STN), тривалий період імплантації (>5 років), пізня стадія захворювання із тривалістю ХП >15 років, старший вік і відмінна відповідь на ГСМ-ЕС з післяопераційною низькодозованою дофамінергічною терапією [56], [57], [58]. Необхідно взяти до уваги, що в кількох описаних випадках ці попередні висновки потребують підтвердження в подальших проспективних дослідженнях за участю більших когорт пацієнтів.

Тригерні фактори: тригерним фактором синдрому відміни ГСМ-ЕС є раптова довготривала несправність системи ГСМ-ЕС, яка може бути спричинена різними факторами. У випадку встановлення систем ГСМ-ЕС, що перезаряджаються, регулярні процедури заряджання пацієнтом системи протягом 15–25 хвилин на день або 90 хвилин на тиждень є обов'язковими [59]. Однак у літніх пацієнтів з когнітивними порушеннями ці процедури іноді пропускаються або виконуються неефективно, що може призвести до повного розряду батареї та відключення ГСМ-ЕС [60]. У зв'язку з необхідністю повторних хірургічних втручань із заміни батареї для системи ГСМ-ЕС пацієнти мають підвищений ризик інфікування, що становить 5–15% [59], [61]. Такі ускладнення потребують в заміни окремих компонентів або навіть усієї системи ГСМ-ЕС та перервою в стимуляції на термін від 6 тижнів до 3 місяців [62], [63]. Технічні аспекти обслуговування системи, такі як тривалі поїздки пацієнта до центрів, де моніторять роботу ГСМ-ЕС, недостатнє медичне забезпечення в сільській місцевості або фінансові труднощі через нечіткий механізм відшкодування витрат або відсутність регулярного контролю за станом батареї, можуть призводити до затримки своєчасної заміни хірургічного стимулятора на ГСМ-ЕС. Пандемія COVID створила особливий виклик для лікування системою ГСМ-ЕС. Раптове розрядження батареї під час відкладених або скасованих амбулаторних оглядів, а також скасування планових хірургічних втручань призвели до утворення «вузьких місць» у системі постачання, що підвищує ризик затримки імплантації або заміни батареї системи ГСМ-ЕС [56], [64].

Перебіг: у одноцентровому ретроспективному дослідженні, яке включало 434 пацієнтів з СДК, було проаналізовано клінічний перебіг 15 пацієнтів (3,5%) з транзиторною експлантацією компонентів системи ГСМ-ЕС через інфекцію та перервою в стимуляції протягом 2–3 місяців. Незважаючи на серйозні рухові флуктуації та моторне погіршення, 12 пацієнтів змогли перечекати вдома до реімплантації. Проте 3 пацієнта потребувало інтенсивної терапії, а у 2 пацієнтів констатовано летальний наслідок [54].

Диференціальний діагноз. Від синдрому відміни ГСМ-ЕС слід відрізняти периопераційні акінетичні кризи, які виникають під час реімплантації нової системи ГСМ-ЕС, що є наслідком надто швидкого зниження дофамінергічної терапії, а не відміни тривалої стимуляції [65], [66].

Обґрунтування рекомендації

На основі наведених вище доказів у пацієнтів з ХП можна поставити діагноз синдром відміни ГСМ-ЕС за наступними критеріями.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Для діагностики синдрому відміни ГСМ-ЕС у хворих на хворобу Паркінсона можна використовувати такі критерії: 1. наявність пацієнт-асоційованих факторів ризику або технічних факторів ризику, пов'язаних із системою ГСМ-ЕС; 2. клінічна симптоматика у вигляді гострого погіршення симптомів хвороби Паркінсона, що супроводжується лихоманкою, порушенням свідомості, супутніми вегетативними симптомами та підвищенням КК; 3. несправність системи ГСМ-ЕС, яка була імплантована протягом тривалого часу і раніше мала хороші симптоматичні ефекти; 4. клінічний перебіг характеризується наявністю транзиторної резистентності до леводопи, вираженим погіршенням стану та покращенням після відновлення ефективної ГСМ-ЕС.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 82: Як лікується синдром відміни глибокої стимуляції мозку при ХП?

Передумови

Лікування ХП під час виникнення синдрому відміни ГСМ-ЕС представляє особливу проблему, коли є неминучі перерви в стимуляції, такі як експлантація компонентів ГСМ-ЕС внаслідок інфекції.

Доказова база

Після пошуку джерел літератури в Medline через Pubmed із використанням термінів «хвороба Паркінсона» та «синдром відміни ГСМ-ЕС» та перевірки інформації було визначено та оцінено 8 досліджень щодо терапії синдрому відміни. Оскільки ГСМ-ЕС є рідкісним явищем, на даний момент немає систематичних, рандомізованих, контрольованих досліджень і, отже, підтверджених доказів щодо оптимальної терапії.

Результат

Основна терапія ГСМ-ЕС для пацієнтів з ХП полягає в швидкому відновленні дієвості системи ГСМ-ЕС і, якщо необхідно, в ранній реімплантації стимулятора або інших компонентів ГСМ-ЕС. Тимчасове лікування під час неминучої паузи в стимуляції, наприклад, за наявності інфекції компонентів системи ГСМ-ЕС, базується на рекомендаціях з терапії акінетичного кризу (питання 2).

Тригерні фактори: найкращою терапією синдрому відміни ГСМ-ЕС є її профілактика шляхом ретельної перевірки пацієнтом стану батареї кожні 3-6 місяців за допомогою пристрою програмування, який наявний у самого пацієнта, та амбулаторних медичних оглядів. У пацієнтів із факторами ризику синдрому відміни ГСМ-ЕС заміна стимулятора має бути виконана з високим пріоритетом із достатнім запасом безпеки до досягнення часу планової заміни батареї [64].

Раннє відновлення дієвості системи ГСМ-ЕС: у пацієнтів із факторами ризику розвитку синдрому відміни ГСМ-ЕС (тривала, двостороння імплантація в субталамічне ядро (STN) >5 років, прогресуюча стадія захворювання >15 років, літній вік і відмінна відповідь на ГСМ-ЕС) [56], [57], [58], повторна імплантація або відновлення стимуляції має відбуватися негайно. Було описано, що, незважаючи на значне збільшення дози дофамінергічних препаратів та застосування класичних терапевтичних підходів, що використовуються при акінетичному кризі, не вдалося досягти покращення стану поки не було відновлено ефективну ГСМ-ЕС [54], [58]. Відповідно до хірургічних стандартів, у разі інфекційного ураження системи ГСМ-ЕС реімплантацію не рекомендується проводити раніше, ніж через 6 тижнів або

3 місяців після експлантації системи [62], [63], щоб уникнути ризику поширення інфекції на нову систему стимулятора, що було продемонстровано у серії випадків з 5 пацієнтів із STN-ГСМ. Однак, при вже наявній системі ГСМ-ЕС «франню» повторну імплантацію генератора імпульсів проводили на контралатеральному боці в підключичній ділянці в середньому через 23 дні, як тільки загальний стан пацієнта дозволяв провести оперативне втручання [58]. Усі 5 пацієнтів вижили без подальших серйозних ускладнень і відновили незалежність у повсякденному житті. Під час 1-річного спостереження жоден із пацієнтів не виявив інфікування нової системи ГСМ-ЕС [58]. Таким чином, наявність ГСМ-ЕС виправдовує передчасну реімплантацію генератора імпульсів в межах <6 тижнів поза нормативних нейрохірургічних стандартів.

Медикаментозна терапія: якщо перерва в стимуляції неминуха, можна використовувати тимчасові медикаментозні підходи допоміжної терапії, які призначаються при акінетичному кризі (питання 78). У літературних джерелах зазначено, що про синдром відміни ГСМ-ЕС вводили високі дози леводопи (у 5 разів більше початкової дози), праміпексол і домперидон через зонд, а також внутрішньовенно - амантадину сульфат [53]. Також використовувалися підшкірна апоморфінова помпа або помпа для LCIG [58]. Слід зазначити, що в когорті пацієнтів із синдромом відміни ГСМ-ЕС було описано, що, незважаючи на збільшення дофамінергічних препаратів до >3 г/добу, рухова активність продовжувала погіршуватися до 5 стадії Hoehn & Yahr [58].

Підтримуючі терапевтичні заходи: як і при акінетичному кризі, слід вжити відповідних підтримуючих терапевтичних заходів. Необхідно регулярно перевіряти життєво важливі функції та застосовувати жарознижувальні фізичні та, за необхідності, медикаментозні заходи. Слід гарантувати профілактику тромбозу та адекватне внутрішньовенне введення рідини. Крім того, проводити скринінг на можливі ускладнення, такі як аспіраційна пневмонія або гостра ниркова недостатність; за їх наявності лікування необхідно розпочати негайно.

Обґрунтування рекомендації

Докази базуються на кількох звітах про клінічні випадки або серії випадків без проведених рандомізованих контрольованих досліджень. На основі результатів цих доступних досліджень можна розглянути терапевтичні підходи.

Рекомендація	Нові положення (2023)
1. Слід проводити профілактику синдрому відміни ГСМ-ЕС шляхом ретельного моніторингу стану батареї - кожні 3-6 місяців - та визначення пацієнтів із особливим ризиком можливого розвитку даної патології. 2. Можна розглянути раннє відновлення дієвості ГСМ-ЕС, можливо, шляхом ранньої реімплантації. 3. Якщо перерва в стимуляції є неминухою, тимчасові медикаментозні терапевтичні підходи, еквівалентні підходам при акінетичному кризі (питання 78), такі як введення високих доз леводопи, амантадину внутрішньовенно або використання праміпексолу та домперидон. Слід розглянути можливість застосування апоморфінової помпи або помпи для введення LCIG. 4. Можна розглянути підтримуючі терапевтичні заходи, такі як профілактика тромбозу та лікування можливих ускладнень, таких як аспіраційна пневмонія.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Коментар робочої групи: мотиліум – це торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою домперидон.

Важливі питання: поки що повністю відсутні рандомізовані контрольовані дослідження щодо ефективності та безпеки терапевтичних варіантів синдрому відміни ГСМ-ЕС у пацієнтів з ХП.

Література:

1. Onofrj M, Thomas A. Acute akinesia in Parkinson disease. *Neurology*. 2005;64(7):1162-9
2. Takubo H, Harada T, Hashimoto T, Inaba Y, Kanazawa I, Kuno S, et al. A collaborative study on the malignant syndrome in Parkinson's disease and related disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003;9 Suppl 1:S31-41
3. Wang JY, Huang JF, Zhu SG, Huang SS, Liu RP, Hu BL, et al. Parkinsonism-Hyperpyrexia Syndrome and Dyskinesia-Hyperpyrexia Syndrome in Parkinson's Disease: Two Cases and Literature Review. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(6):1727-35
4. Thomas A, Onofrj M. Akinetic crisis, acute akinesia, neuroleptic malignant-like syndrome, Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome, and malignant syndrome are the same entity and are often independent of treatment withdrawal. *Mov Disord*. 2005;20(12):1671; author reply -2
5. Bonanni L, Onofrj M, Valente EM, Manzoli L, De Angelis MV, Capasso M, Thomas A. Recurrent and fatal akinetic crisis in genetic-mitochondrial parkinsonisms. *Eur J Neurol*. 2014;21(9):1242-6
6. Tackenberg B, Möller JC, Eggert K, Sommer N, Oertel WH. Akinetic crisis caused by rectus sheath hematoma and acute anemia due to subcutaneous administration of apomorphine. *Mov Disord*. 2006;21(1):126-7
7. Douglas A, Morris J. It was not just a heatwave! Neuroleptic malignant-like syndrome in a patient with Parkinson's disease. *Age Ageing*. 2006;35(6):640-1
8. JiYi X, Hantao S, Lijiao Z, Bin Q. Case report: cold medicines cause neuroleptic malignant-like syndrome in a patient with Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(7):1203-4
9. Koehler PJ, Mirandolle JF. Neuroleptic malignant-like syndrome and lithium. *Lancet*. 1988;2(8626-8627):1499-500
10. Dos Santos DT, Imthorn AK, Strelow MZ, Pille A, Schumacher-Schuh AF. Parkinsonism-hyperpyrexia Syndrome After Amantadine Withdrawal: Case Report and Review of the Literature. *Neurologist*. 2021;26(4):149-52
11. Kuno S, Mizuta E, Yamasaki S. Neuroleptic malignant syndrome in parkinsonian patients: risk factors. *Eur Neurol*. 1997;38 Suppl 2:56-9
12. 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;6(3):275-80
13. Martino G, Capasso M, Nasuti M, Bonanni L, Onofrj M, Thomas A. Dopamine transporter single-photon emission computerized tomography supports diagnosis of akinetic crisis of parkinsonism and of neuroleptic malignant syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(13):e649
14. Pfeiffer RF, Sucha EL. "On-off"-induced lethal hyperthermia. *Mov Disord*. 1989;4(4):338-41
15. Jayaram L, Chancellor AM. Rhabdomyolysis and akinetic hyperthermic crisis complicating Parkinson's disease. *Aust N Z J Med*. 1997;27(2):194-5
16. Sahu H, Manjunath MB, Ray A, Vikram NK. Neuroleptic malignant-like syndrome causing thrombocytopaenia: a rare association. *BMJ Case Rep*. 2018;11(1)
17. Capasso M, De Angelis MV, Di Muzio A, Anzellotti F, Bonanni L, Thomas A, Onofrj M. Critical Illness Neuromyopathy Complicating Akinetic Crisis in Parkinsonism: Report of 3 Cases. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(28):e1118
18. Gordon PH, Frucht SJ. Neuroleptic malignant syndrome in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2001;16(5):960-2
19. Bonnici A, Ruiner CE, St-Laurent L, Hornstein D. An interaction between levodopa and enteral nutrition resulting in neuroleptic malignant-like syndrome and prolonged ICU stay. *Ann Pharmacother*. 2010;44(9):1504-7

20. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(15):2649-53
21. Newman EJ, Grosset DG, Kennedy PG. The parkinsonism-hyperpyrexia syndrome. *Neurocrit Care*. 2009;10(1):136-40
22. Bonuccelli U, Piccini P, Corsini GU, Muratorio A. Apomorphine in malignant syndrome due to levodopa withdrawal. *Ital J Neurol Sci*. 1992;13(2):169-70
23. Auffret M, Drapier S, V  rin M. New tricks for an old dog: A repurposing approach of apomorphine. *Eur J Pharmacol*. 2019;843:66-79
24. Thomas A, Iacono D, Luciano AL, Armellino K, Onofrj M. Acute akinesia or akinetic crisis in Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2003;24(3):219-20
25. Kipps CM, Fung VS, Grattan-Smith P, de Moore GM, Morris JG. Movement disorder emergencies. *Mov Disord*. 2005;20(3):322-34
26. Gálvez-Jiménez N, Lang AE. Perioperative problems in Parkinson's disease and their management: apomorphine with rectal domperidone. *Can J Neurol Sci*. 1996;23(3):198-203
27. Dafotakis M, Sparing R, Juzek A, Block F, Kosinski CM. Transdermal dopaminergic stimulation with rotigotine in Parkinsonian akinetic crisis. *J Clin Neurosci*. 2009;16(2):335-7
28. Fiore S, Persichino L, Anticoli S, De Pandis MF. A neuroleptic malignant-like syndrome (NMLS) in a patient with Parkinson's disease resolved with rotigotine: a case report. *Acta Biomed*. 2014;85(3):281-4
29. Onofrj M, Bonanni L, Cossu G, Manca D, Stocchi F, Thomas A. Emergencies in parkinsonism: akinetic crisis, life-threatening dyskinesias, and polyneuropathy during L-Dopa gel treatment. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15 Suppl 3:S233-6
30. Greulich W, Fenger E. Amantadine in Parkinson's disease: pro and contra. *J Neural Transm Suppl*. 1995;46:415-21
31. Danielczyk W. Twenty-five years of amantadine therapy in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*. 1995;46:399-405
32. 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
33. Lange KW, Kornhuber J, Riederer P. Dopamine/glutamate interactions in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 1997;21(4):393-400
34. Zheng KS, Dorfman BJ, Christos PJ, Khadem NR, Henchcliffe C, Piboolnurak P, Nirenberg MJ. Clinical characteristics of exacerbations in Parkinson disease. *Neurologist*. 2012;18(3):120-4
35. Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2010;67(1):58-63
36. Cunningham AL, White L, Hood K. Identification of possible risk factors for the development of dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(9):1051-2
37. Pondal M, Marras C, Miyasaki J, Moro E, Armstrong MJ, Strafella AP, et al. Clinical features of dopamine agonist withdrawal syndrome in a movement disorders clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(2):130-5
38. Chaudhuri KR, Todorova A, Nirenberg MJ, Parry M, Martin A, Martinez-Martin P, et al. A Pilot Prospective, Multicenter Observational Study of Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2015;2(2):170-4
39. Garcia X, Mohammad ME, Patel S, Yu XX, Fernandez HH. Dopamine agonist withdrawal syndrome associated factors: A retrospective chart review. *Clin Park Relat Disord*. 2022;7:100153
40. Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome: implications for patient care. *Drugs Aging*. 2013;30(8):587-92
41. Limotai N, Oyama G, Go C, Bernal O, Ong T, Moum SJ, et al. Addiction-like manifestations and Parkinson's disease: a large single center 9-year experience. *Int J Neurosci*. 2012;122(3):145-53

42. Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, Klinger H, Lagrange C, Xie J, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain*. 2010;133(Pt 4):1111-27
43. Solla P, Fasano A, Cannas A, Mulas CS, Marrosu MG, Lang AE, Marrosu F. Dopamine agonist withdrawal syndrome (DAWS) symptoms in Parkinson's disease patients treated with levodopa-carbidopa intestinal gel infusion. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(8):968-71
44. Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology*. 2003;61(3):422-3
45. Santos-García D, Macías M, Llana M, Aneiros A. Suicide following duodenal levodopa infusion for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(13):2029-30
46. Flament M, Loas G, Godefroy O, Krystkowiak P. Suicide without depression after withdrawal of a dopamine agonist in a patient with Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23(4):E32
47. Zorko N, Kojovic M, Flisar D, Pirtosek Z, Kramberger MG. Suicide in Parkinson's Disease Patients Treated With Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel. *Mov Disord*. 2015;30(10):1434-5
48. Kwan C, Kolivakis T, Huot P. Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome and Suicidality in Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci*. 2023;50(5):779-80
49. Yu XX, Fernandez HH. Dopamine agonist withdrawal syndrome: A comprehensive review. *J Neurol Sci*. 2017;374:53-5
50. Dorfman BJ, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in a patient with restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(2):269-70
51. Koschel J, Ray Chaudhuri K, Tönges L, Thiel M, Raeder V, Jost WH. Implications of dopaminergic medication withdrawal in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2022;129(9):1169-78
52. Grimaldi S, Eusebio A, Carron R, Regis JM, Velly L, Azulay JP, Witjas T. Deep Brain Stimulation-Withdrawal Syndrome in Parkinson's Disease: Risk Factors and Pathophysiological Hypotheses of a Life-Threatening Emergency. *Neuromodulation*. 2023;26(2):424-34
53. Rajan R, Krishnan S, Kesavapisharady KK, Kishore A. Malignant Subthalamic Nucleus-Deep Brain Stimulation Withdrawal Syndrome in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2016;3(3):288-91
54. Reuter S, Deuschl G, Falk D, Mehdorn M, Witt K. Uncoupling of dopaminergic and subthalamic stimulation: Life-threatening DBS withdrawal syndrome. *Mov Disord*. 2015;30(10):1407-13
55. Hariz MI, Johansson F. Hardware failure in parkinsonian patients with chronic subthalamic nucleus stimulation is a medical emergency. *Mov Disord*. 2001;16(1):166-8
56. Holla VV, Neeraja K, Suriseti BK, Prasad S, Kamble N, Srinivas D, et al. Deep Brain Stimulation Battery Exhaustion during the COVID-19 Pandemic: Crisis within a Crisis. *J Mov Disord*. 2020;13(3):218-22
57. Azar J, Elinav H, Safadi R, Soliman M. Malignant deep brain stimulator withdrawal syndrome. *BMJ Case Rep*. 2019;12(5)
58. Reuter S, Deuschl G, Berg D, Helmers A, Falk D, Witt K. Life-threatening DBS withdrawal syndrome in Parkinson's disease can be treated with early reimplantation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;56:88-92
59. Sarica C, Iorio-Morin C, Aguirre-Padilla DH, Najjar A, Paff M, Fomenko A, et al. Implantable Pulse Generators for Deep Brain Stimulation: Challenges, Complications, and Strategies for Practicality and Longevity. *Front Hum Neurosci*. 2021;15:708481
60. Mitchell KT, Volz M, Lee A, San Luciano M, Wang S, Starr PA, et al. Patient Experience with Rechargeable Implantable Pulse Generator Deep Brain Stimulation for Movement Disorders. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2019;97(2):113-9
61. Voges J, Waerzeggers Y, Maarouf M, Lehrke R, Koulousakis A, Lenartz D, Sturm V. Deep-brain stimulation: long-term analysis of complications caused by hardware and surgery--experiences from a single centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(7):868-72

62. Piacentino M, Pilleri M, Bartolomei L. Hardware-related infections after deep brain stimulation surgery: review of incidence, severity and management in 212 single-center procedures in the first year after implantation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153(12):2337-41
63. Morishita T, Foote KD, Burdick AP, Katayama Y, Yamamoto T, Frucht SJ, Okun MS. Identification and management of deep brain stimulation intra- and postoperative urgencies and emergencies. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(3):153-62
64. Miocinovic S, Ostrem JL, Okun MS, Bullinger KL, Riva-Posse P, Gross RE, Bueteftisch CM. Recommendations for Deep Brain Stimulation Device Management During a Pandemic. *J Parkinsons Dis*. 2020;10(3):903-10
65. Kim JH, Kwon TH, Koh SB, Park JY. Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome after deep brain stimulation surgery: case report. *Neurosurgery*. 2010;66(5):E1029
66. Akçakaya MO, Akçakaya NH, Kasımcı M, Kırış T. Life-threatening parkinsonism-hyperpyrexia syndrome following bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Neurol Neurochir Pol*. 2018;52(2):289-92
67. Senek M, Nyholm D, Nielsen EI. Population pharmacokinetics of levodopa gel infusion in Parkinson's disease: effects of entacapone infusion and genetic polymorphism. *Sci Rep*. 2020;10(1):18057

3.8 Специфічні питання лікування

3.8.1 Периопераційне лікування

Автори: Sylvia Maaß, Monika Pötter-Nerger, Joseph Claßen

Запитання 83: Як безпечно та ефективно змінити фармакотерапію ХП після операції?

Передумови

У літературі існує консенсус щодо ризику погіршення стану у пацієнтів із ХП, яким проводили будь-які оперативні втручання. Загалом [1], [2], [3] він збільшується і проявляється у вигляді дисфагії, погіршення вентиляції легень через порушення роботи допоміжних дихальних м'язів [4], а також підвищеного ризику падінь та інфекцій сечовивідних шляхів [5]. Тому в периопераційному періоді акцентується увага на максимально безперервному введенні дофамінергічних препаратів. Неправильне призначення або раптове припинення підвищує ризик погіршення стану та сприяє розвитку акінетичного кризу [6]. Ризик швидкого розвитку контрактур, деякі з яких незворотні, також підвищується через припинення прийому дофамінергічних препаратів та іммобілізацію у зв'язку з перебуванням у відділенні інтенсивної терапії, причому особливо ризикують пацієнти на пізніх стадіях захворювання [7], [8].

Периопераційна зміна схеми дофамінергічних препаратів необхідна, якщо звичний дофамінергічний препарат необхідно перервати більш ніж на кілька годин під час операції, наприклад, у контексті абдомінальних хірургічних втручань, які вимагають більш тривалого «статусу голодування» пацієнта після операції [1], у разі пери-/післяопераційних розладів всмоктування або якщо після операції потрібне харчування через назогастральний зонд, наприклад, у разі тривалої потреби у штучній вентиляції легень [3].

Доказова база

Після пошуку джерел літератури з використанням термінів «хвороба Паркінсона та «фармакологічна терапія» або «фармакологічне лікування», або «медикаментозна терапія» або «медикаментозне лікування» «периопераційне лікування» було виявлено 5 досліджень, які були включені в цю настанову після перевірки інформації. Загалом у цьому списку знайдених джерел не було рандомізованих контрольованих досліджень на цю тему.

Було проведено три більші відкриті когортні дослідження та два менших проспективних відкритих дослідження. Крім того, було знайдено кілька оглядових статей і кілька звітів про клінічні випадки.

Зрештою, за відсутності рандомізованих контрольованих досліджень згадані вище дослідження та оглядові статті були відібрані та включені до цієї настанови.

Оскільки наразі немає систематичних, рандомізованих, контрольованих досліджень і, отже, підтверджених доказів щодо оптимальної периопераційної зміни схеми фармакотерапії ХП, рекомендації щодо лікування ґрунтуються на наявних когортних спостереженнях і спостереженнях за клінічними випадками, та патофізіологічними міркуваннями в контексті висновку експерта.

Результати

Рекомендації щодо ведення пацієнтів з ХП в периопераційний період. В принципі, в післяопераційний період необхідне швидке відновлення продовження звичної фармакотерапії для пацієнтів із ХП. Якщо це неможливо, наприклад, якщо потрібне голодування протягом більш тривалого періоду часу, якщо є потреба в тривалій післяопераційній вентиляції легень або якщо після операції виникають розлади ковтання або всмоктування, фармакотерапію слід швидко перевести на зондове або парентеральне введення.

Важливо своєчасно розпочати адекватну заміну на зондову або парентеральну терапію, щоб покращити прогноз, уникнути ускладнень і протидіяти розвитку акінетичного кризу.

Підтримуючі заходи: Звичайно, завжди повинні вживатися усі немедикаментозні підтримуючі заходи, щоб забезпечити швидке застосування раніше призначених протипаркінсонічних ліків. Це включає такі загальні заходи, як регідратація, збалансування рівня електролітів, моніторинг життєво важливих функцій, особливо артеріального тиску, лікування інфекцій і швидка мобілізація.

Не слід застосовувати типові антидофамінергічні антипсихотики та антидофамінергічні протиблювотні засоби.

Варіанти зміни схеми фармакотерапії при ХП після операції

1. Застосування леводопи

Якщо ліки можна вводити через назогастральний зонд/ПЕГ, добову дозу оральної форми леводопи слід змінити на розчинну (Madopar® LT). Або її можна безпечно вводити через зонд, якщо розчинити у воді.

***Коментар робочої групи:** На момент розробки клінічної настанови розчинна форма леводопи (Madopar® LT) в Україні не доступна.*

Необхідно враховувати дозу розчинної леводопи; дозу протипаркінсонічного препарату, яку застосовували перед операцією, необхідно конвертувати у відповідну еквівалентну дозу леводопи (див. таблицю перетворення LEDD) [9].

В якості альтернативи можна розглянути введення LCIG шляхом проведення перкутанної ендоскопічної гастростомії з введенням трубки в тонку кишку (PEG-J) [10]. Однак цей метод є менш придатним в періопераційному періоді, особливо в неврологічних відділеннях, оскільки процес встановлення зонда є ускладненим, а також складніший догляд за роботою помпи.

Необхідно звернути увагу на вплив годування через зонд на всмоктування леводопи внаслідок втрати її ефективності, оскільки годування через зонд зазвичай у відділеннях інтенсивної терапії проводять безперервно. Необхідно розробити графік введення леводопи та годування через зонд.

Оскільки розлади всмоктування є поширеними в післяопераційному періоді, може бути корисним зміна дієти на висококалорійну їжу з низьким вмістом білка (2 ккал/мл) [11] і, в окремих випадках, вводити їжу вночі, щоб леводоба могла краще засвоюватися протягом дня.

Навіть якщо це призводить до нефізіологічного ритму харчування, пацієнт може отримати більше користі від регулярного прийому разових доз леводопи.

Крім того, годування через зонд можна припинити за 1 годину до та після введення леводопи, хоча це часто важко реалізувати на практиці, коли леводоба приймається багаторазово.

Іншою альтернативою, особливо у випадку симптомів кишкової непрохідності, вирішення проблеми із всмоктуванням або взаємодії між їжею та леводобою, є ректальне введення леводопи у формі супозиторіїв [6], які наразі недоступні в Німеччині. В окремих випадках можна застосовувати ректальне введення швидкорозчинної леводопи/бенсеразиду. Це може бути особливо корисно, якщо у пацієнта є симптоми кишкової непрохідності.

***Коментар робочої групи:** На момент розробки клінічної настанови леводоба у формі ректальних супозиторіїв в Україні недоступна.*

2. Парентеральне введення агоністів дофаміну

Трансдермальне застосування ротиготину

Перехід на ротиготин, який можна застосовувати трансдермально, зараз відносно поширений у сфері інтенсивної терапії пацієнтів з ХП. Ротиготин є неерголіновим (не-

ріжковим) агоністом дофаміну, який діє шляхом стимуляції рецепторів $D3 > D2 > D1$. Його накладають у вигляді пластиру протягом 24 годин, який змінюють щодня.

У невеликому відкритому проспективному багатоцентровому дослідженні ефективність ротигодину оцінювалася у 14 пацієнтів із ХП для планових хірургічних втручань під загальним наркозом. Дозування визначали індивідуально за рішенням лікуючого невропатолога, лікування починали ввечері напередодні операції та продовжували ще добу після операції. Описано високу ефективність та загалом добру переносимість [12].

Є ще три дослідження щодо загального переходу з агоністів дофаміну на трансдермальний ротигодин в періопераційний період. У проспективне відкрите багатоцентрове дослідження корейської когорти було включено 116 пацієнтів, які отримували терапію (монотерапію або комбінацію з леводопою) агоністом дофаміну ропіринолом. Замість ропіринолу на ніч призначали ротигодин трансдермально зі швидкістю перетворення ропіринолу в ротигодин 1,5:1. Переносимість була доброю без втрати ефективності [13].

Американська когорта показала схожі результати в багатоцентровому відкритому дослідженні, в якому також досліджували нічну заміну агоністів дофаміну ропіринолу, праміпексолу та каберголіну на трансдермальний ротигодин. Коефіцієнт перетворення ропіринолу в ротигодин становив 1:1, а праміпексолу в ротигодин — 1:4 [14].

Інше азіатське багатоцентрове відкрите дослідження за участю 87 пацієнтів також показало добру переносимість та ефективність при переході з праміпексолу та ропіринолу на ротигодинові пластирі, при цьому ропіринол до ротигодину застосовувався у співвідношенні 1–1,5:1, а праміпексол до ротигодину – 1:4 [15].

Загалом, при введенні агоніста дофаміну вперше можна рекомендувати починати з низької початкової дози, наприклад, з 2–4 мг/24 год, яку можна збільшити до 6 мг/24 год протягом 4 днів [16] залежно від появи побічних ефектів. Щоб уникнути побічних ефектів у вигляді галюцинацій і деліріозних синдромів, особливо у літніх пацієнтів, дозування слід підвищувати обережно. Як і у випадку з усіма агоністами дофаміну, іншими побічними ефектами терапії є нудота, блювання та ортостатичні проблеми, тому може знадобитися попереднє лікування домперидоном, особливо у пацієнтів, які раніше не отримували лікування агоністами дофаміну.

Застереження: перед МРТ-скануванням і кардіоверсією ротигодиновий пластр необхідно зняти із-за наявного у нього шару алюмінію.

Застосування апоморфіну підшкірно

Альтернативним варіантом є використання безперервної підшкірної інфузії апоморфіну за допомогою помпи. Дозування апоморфіну різниться між людьми; слід досягати добової дози 20–40 мг/добу.

Альтернатива: введення 3–5 мг апоморфіну підшкірно безпосередньо після операції, також під захистом домперидону [6], [17]. Цьому протистойть той факт, що при застосуванні апоморфіну, найсильнішого затвердженого агоніста дофаміну, слід очікувати нудоту та блювання. Немає даних про те, чи можна цьому ефективно запобігти передопераційним лікуванням домперидоном (3 x 20 мг/день, 3 дні). Домперидон слід приймати у найнижчій ефективній дозі протягом найкоротшого періоду часу; максимальна добова доза домперидону обмежена 3 x 10 мг. Домперидон також можна вводити ректально [18]. У будь-якому випадку слід враховувати можливе подовження інтервалу QTc при застосуванні домперидону. Рідкісним ускладненням апоморфіну є гемолітична анемія; тут терапію необхідно припинити.

Введення амантадину внутрішньовенно.

Амантадин використовується протягом багатьох років як препарат для внутрішньовенного введення, особливо коли потрібне парентеральне введення протипаркінсонічних ліків.

Механізм дії переважно антиглутаматергічний через NMDA-рецептори, антихолінергічний і слабо дофамінергічний [19].

Є невелика серія випадків, в яких пацієнтам з ХП під час операції вводили 200 мг амантадину двічі на день, а всі інші протипаркінсонічні ліки були припинені. Середня

тривалість інфузії становила 3 дні. Автори повідомляють про добру переносимість та ефективність [20].

Відповідно до інформації про препарат, амантадин можна вводити внутрішньовенно 1-3 рази на добу в дозі 200 мг. Слід брати до уваги ризик кумуляції у випадках ниркової недостатності.

Необхідно враховувати такі побічні ефекти, як марення, галюцинації та нічні кошмари. За необхідності слід уникати вечірнього/нічного введення. Слід також зазначити, що антагоніст NMDA амантадин може викликати серцеві аритмії (синдром подовженого інтервалу QT), у зв'язку з чим необхідно провести передопераційну ЕКГ для оцінки можливого подовження часу QTc.

Резюме

Існує кілька варіантів зміни схеми терапії ХП перорального та парентерального введення. Важливо своєчасно змінити протипаркінсонічні препарати, щоб уникнути ускладнень і покращити прогноз. Якщо можливе пероральне застосування, слід віддавати перевагу розчинній леводопі. Для неперорального введення агоніст дофаміну ротиготин доступний у вигляді трансдермального застосування. Як альтернатива, апоморфін вводять підшкірно під захистом домперидону. Також доступне внутрішньовенне введення амантадину.

Обґрунтування рекомендації:

Докази базуються на обсерваційних дослідженнях і звітах про клінічні випадки або серії випадків без рандомізованих контрольованих досліджень. Терапевтичні підходи можна запозичити з цих доступних досліджень і рекомендувати на основі помірних доказів.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Для безпечної та ефективної зміни схеми фармакотерапії для пацієнтів із хворобою Паркінсон аможна використовувати такі препарати: 1. Леводопа: якщо препарат можна вводити перорально через зонд (через мікроназальний зонд /PEG): Розрахунок еквівалентної дози леводопи (LEDD) і введення розчинної леводопи через зонд 2. Ротиготин у вигляді трансдермального пластиру: Пацієнтам, які раніше не отримували агоністи дофаміну, можна рекомендувати дозу 2–4 мг/24 години ротиготину як початкову з поступовим її підвищенням протягом кількох днів залежно від переносимості. Пацієнтам, які отримують праміпексол, можна рекомендувати перехід на ротиготин у співвідношенні 1:4. Ропінерол можна замінити на ротиготин у співвідношенні 1-1,5:1. Увага! Пластир необхідно зняти перед МРТ дослідженнями та кардіоверсією (пластир містить алюмінієвий шар). 3. Безперервна підшкірна інфузія апоморфіну за допомогою помпи: добові дози від 20 до 40 мг/добу можна призначати під захистом домперидону. 4. Амантадин: можливе внутрішньовенне введення 200 мг амантадину до трьох разів на день. Увага! можливі ниркова недостатність, галюцинації та марення. 5. Загальні рекомендації: Необхідно якнайшвидше повернутися до призначених раніше протипаркінсонічних препаратів. Антидофамінергічні протиблювотні та (типові, антидофамінергічні) антипсихотичні засоби не слід застосовувати.	

Підтримуючі заходи, такі як рання мобілізація, регідратація, логопедична оцінка, повинні проводитися одночасно, щоб забезпечити швидке повернення до пероральної фармакотерапії.

Сила консенсусу: 95,2%, сильний консенсус

Важливі питання дослідження: Рандомізовані контрольовані дослідження ефективної та безпечної зміни схеми фармакотерапії при ХП наразі повністю відсутні.

3.8.2 Періодичність оглядів

Автори: Joseph Claßen, Monika Pötter-Nerger, Sylvia Maaß

Запитання 84: Який оптимальний інтервал часу для подальших оглядів і коригування терапії після встановлення початкового діагнозу ХП?

Передумови

Після первинної діагностики ХП розпочинається медикаментозна терапія. Леводопа, агоністи дофаміну та інгібітори МАО-В доступні як первинна терапія, і їх слід застосовувати відповідно до потреб і показань. Спільним для всіх методів лікування є поступове дозування, тож у разі виникнення побічних ефектів можна відтермінувати збільшення дози, зменшити дозу або змінити середник. У той же час ефективність терапії леводопою або агоністом дофаміну не можна надійно оцінити лише за негайною реакцією на ліки. Навпаки, навіть у разі слабкої або відсутньої негайної реакції на прийом ліків, позитивний вплив на рухову функцію часто поступово накопичується протягом кількох тижнів, якщо доза ліків залишається незмінною. Після досягнення стабільної відповіді на терапію проводиться клінічний моніторинг терапії, щоб виявити пізні побічні ефекти (наприклад, порушення контролю над імпульсами при застосуванні агоністів дофаміну) та втрату ефективності внаслідок прогресування захворювання; тоді необхідно компенсувати це шляхом коригування терапії. Перебіг захворювання неоднорідний і залежить від багатьох факторів. Отже, подальші клінічні обстеження є важливими для перевірки діагнозу ХП з часом і, за необхідності, для його перегляду, якщо терапевтична ефективність дофамінергічних препаратів знижується або втрачається на ранній стадії.

Доказова база

Не виявлено жодних систематичних досліджень часових проміжків між контрольними оглядами після встановлення початкового діагнозу ХП - ані для початку терапії, ані для ранньої фази після досягнення стабільного терапевтичного режиму. Було проаналізовано інтервали між обстеженнями у вибраних багатоцентрових масштабних дослідженнях фармакологічних втручань на ранній стадії ХП.

Дослідження ELLDOPA [21] було рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим, у якому 361 пацієнт на ранніх стадіях ХП отримували карбідопу-леводопу в добовій дозі 37,5 і 150 мг, 75 і 300 мг; 150 і 600 мг або відповідне плацебо протягом 40 тижнів, а потім мали перервати лікування на 2 тижні. Первинною кінцевою точкою була зміна балів за UPDRS між вихідним рівнем і 42 тижнями.

Дослідження ADAGIO [22] було плацебо-контрольованим, подвійним сліпим, багатоцентровим із відстроченим початком, у якому 1176 пацієнтів із нелікованою ранньою стадією ХП були рандомізовані для отримання 1 мг або 2 мг разагіліну на день протягом 72 тижнів (групи з раннім початком) або плацебо протягом 36 тижнів, а потім 1 мг або 2 мг разагіліну на день протягом 36 тижнів (групи з відстроченим початком). Кінцевою точкою була необхідність розпочати додаткову протипаркінсонічну терапію. Дослідження LEAP [23] було багатоцентровим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим із відстроченим початком, у якому взяли участь 445 пацієнтів із ХП. На ранній стадії пацієнти були

рандомізовані для прийому леводопи/карбідопи (100/25 мг 3 рази на день) протягом 80 тижнів (група з раннім початком) або плацебо протягом 40 тижнів, після чого 40 тижнів приймали леводопу в комбінації з карбідопою (група з відстроченим початком). Первинною кінцевою точкою була різниця в зміні середнього загального балу за UPDRS між групами. Вторинні кінцеві точки включали прогресування симптомів за шкалою UPDRS між 4 і 40 тижнями.

Результат

Систематичних досліджень оптимального інтервалу між контрольними оглядами немає. Існувала значна неоднорідність між інтервалами візитів у 3 вибраних дослідженнях, що не було конкретно пояснено в деталях. Відвідування в дослідженні ELLDOPA [21] проводилися наприкінці тижнів 3, 9, 24 і 40. У дослідженні ADAGIO [22] були обрані 12-тижневі інтервали між оглядами. У дослідженні LEAP [23] після початку медикаментозної терапії перше відвідування проводили через 4 тижні, а друге — через 22 тижні.

Обґрунтування рекомендації

Рекомендація ґрунтується виключно на експертній думці.

Рекомендація	Нові положення (2023)
1. Контрольні обстеження після первинної діагностики ХП слід проводити через відповідні проміжки часу, щоб (1) перевірити ранню відповідь на терапію, (2) визначити переносимість терапії, (3) перевірити відповідь на терапію з її пізнім початком та (4) визначити ранню втрату ефекту або відсутність ефекту дофамінергічної терапії. 2. Інтервали повинні бути адаптовані до клінічної картини, типу початкової терапії, будь-яких наявних супутніх захворювань та інших факторів, таких як соціальна та професійна ситуація пацієнта. 3. Часто вибираються інтервали: від початку 4-6 тижнів і 3 місяці. Після цього контрольне обстеження принаймні раз на рік вважається доцільним. Здається доцільним вибрати менші інтервали у випадку поганої відповіді на лікування, поганої переносимості лікування та швидкого прогресування захворювання, щоб перевірити діагноз ХП.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

3.8.3 Феномен «застигання» при ході

Автори: Monika Pötter-Nerger, Joseph Classen, Günter Höglinger, Sylvia Maaß

Запитання 85: Наскільки ефективні дофамінергічні та недофамінергічні препарати у порівнянні з плацебо для лікування застигання ходи при ХП?

Передумови

Застигання ходи (FoG) - це пароксизмальна нездатність пацієнта почати або продовжити ходу, зазвичай триває кілька секунд. Суб'єктивно FoG сприймається пацієнтом так, ніби «стопа прилипла до землі» або «замерзла», тоді як верхня частина тіла продовжує рухатися по траєкторії руху, що призводить до підвищеного ризику падіння (огляди [24], [25], [26]). Частота виникнення FoG залежить від тривалості захворювання і сягає приблизно 50% через п'ять років після початку хвороби [27]. Лікування FoG є комплексним і мультидисциплінарним із застосуванням фармакотерапії, фізіотерапії, ерготерапії та поведінкової терапії. Глибока стимуляція мозку, проведена відповідно до загальноприйнятих критеріїв, може бути ефективною і в лікуванні FoG. У цьому розділі основна увага приділяється фармакологічним дофамінергічним і недофамінергічним варіантам терапії FoG. У прикладних клінічних рекомендаціях підтип FoG чітко диференційований: «Off-Fog», «Off-On-FoG», «On-Fog».

Патофізіологічні гіпотези були покладені в основу прикладних рекомендацій, заснованих на експертному консенсусі, згідно з якими для підтипу «Off-FoG» застосовуються дофамінергічні препарати, а для підтипу «On-FoG» - і недофамінергічні засоби. Проте переконливих доказів на підтримку цього підходу ще не отримано, оскільки в дослідженнях недофамінергічних препаратів не проводився чіткий розподіл підтипів FoG, і до вибірки включалися пацієнти з різними формами цього порушення.

Доказова база

Пошук літератури дав 16 літературних посилань за запитом «Хвороба Паркінсона», «протипаркінсонічні препарати і плацебо у людей». Після перевірки вмісту та додавання досліджень відповідно до експертної думки було остаточно відібрано 29 досліджень (17 рандомізованих, контрольованих досліджень, 9 проспективних когортних досліджень, 3 серії випадків).

Результат

1. Дофамінергічні речовини

Позитивний ефект леводопи на FoG також був продемонстрований у менших когортних дослідженнях [28], а також у рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні ELLDOPA із застосуванням пункту UPDRS-FoG [21]. Протягом 42 тижнів спостерігали 361 пацієнта з ранньою стадією захворювання (<2 років), які отримували леводопу в різних дозах (150 мг, 300 мг, 600 мг) або плацебо. У групі плацебо 14,4% пацієнтів продемонстрували FoG. У групах лікування леводопою FoG виявився лише у 5,5-9,8% пацієнтів залежно від дози. Крім того, в групах лікування леводопою початок симптомів FoG був відтермінованим порівняно з контролем [29].

Леводопа виявляється більш ефективною, ніж агоністи дофаміну, у лікуванні FoG. У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні CALM-PD праміпексол (3x0,5 мг) порівнювали з плацебо, а леводопу (3x100/25 мг) - з відповідним плацебо у 301 пацієнта на ранній стадії ХП (<7 років). Протягом 4-річного періоду спостереження було показано, що леводопа пов'язана з вищим ризиком розвитку флуктуації порівняно з праміпексолом, але зі значно нижчим ризиком розвитку FoG (25,3% проти 37,1%) [30]. Цей висновок також підтверджується для інших дофамінових агоністів, таких як ропінірол. П'ятирічне рандомізоване подвійне сліпе дослідження за участі 268 пацієнтів показало, що FoG виникало значно частіше в групі ропініролу (середня доза 16 мг/день), ніж у групі лікування леводопою (753 мг/день) (32% проти 25%), хоча ропінірол мав перевагу у зниженні частоти дискінезій після 5 років застосування (20% проти 45%). [31].

Інгібітор моноаміноксидази В селегілін (10 мг) оцінювали у 800 пацієнтів, які раніше не отримували леводопу, у багатоцентровому, рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні DATATOR. На ранній стадії ХП (Hoehn & Yahr стадії 1–2) дослідження проводилося в 4 групах лікування (1. селегілін 2. токоферол 3. комбінація селегіліну з токоферолом 4. плацебо) [32]. На початку терапії FoG мали 7,1 % хворих, через 2 роки — 20,7 %. Порівняно з плацебо селегілін призвів до 53% зниження ризику розвитку FoG протягом періоду спостереження в 2 роки, із повторним збільшенням у фазі відміни препарату, що свідчить про переважно симптоматичний ефект. Через п'ять років було проведено нове рандомізоване обстеження когорти DATATOR із 368 пацієнтів з помірною стадією захворювання (Hoehn & Yahr 2), які отримували дофамінергічну терапію. Селегілін (10 мг) у комбінації з леводопою призводив до значного зниження ризику розвитку FoG (15,5%) порівняно з групою плацебо (28,9%) протягом періоду спостереження тривалістю 2 роки разом зі зниженим ризиком фази виснаження дози [33]. Оскільки в цьому дослідженні не було спостереження після фази вимивання, неможливо чітко визначити, чи є ефект селегіліну на FoG симптоматичним чи хворобомодифікуючим. У багатоцентровому, рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні LARGO необоротний інгібітор MAO-B разагілін (1 мг 1 раз на день) порівнювали з інгібітором КОМТ ентакапоном (200 мг

4-5 разів на день) або плацебо у 687 пацієнтів, які отримували леводопу на більш пізній стадії протягом періоду спостереження тривалістю 18 тижнів (стадія 2 за шкалою Hoehn & Yahr у дослідженні MED On, тривалість захворювання 8–9 років, постійні рухові флюктуації) [34]. Для обох препаратів спостерігалось значне скорочення часу off-періоду порівняно з плацебо, але лише для разагіліну спостерігалось значне зниження показника FoG UPDRS порівняно з плацебо.

2. Недофамінергічні препарати

Бітарtrat нікотину, пероральний агоніст холінергічних нікотинічних рецепторів прямої центральної дії, продемонстрував значне зниження FoG (40% пацієнтів у групі лікування проти 15% у групі плацебо) та падінь (47% проти 11%) через 10 тижнів у 65 пацієнтів із ХП із доброю переносимістю (47% проти 11%) через 10 тижнів у багатоцентровому, рандомізованому, подвійному сліпому дослідженні [35] порівняно з групою плацебо. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні 2 фази RESPOND [36] непрямий інгібітор ацетилхолінестерази ривастигмін продемонстрував значне зниження на 20–30% варіабельності часу кроку під час різних дистанцій ходи та 45% зниження частоти падінь на місяць у 130 пацієнтів із ХП протягом 32 тижнів. Проте суб'єктивні прояви FoG залишилися незмінними [36]. Необхідно враховувати профіль побічної дії холінергічних препаратів (втрата апетиту, запаморочення, нудота, блювання, діарея, тремор).

Ситуація щодо дослідження метилфенілату, норадренергічного-дофамінергічного психомоторного стимулятора, неоднорідна. Три перші відкриті дослідження із його застосуванням 10–80 мг у 5–21 пацієнта показали позитивний вплив на FoG [37], [38], [39]. У двох рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих дослідженнях за участю 17 і 24 пацієнтів із ХП і помірним FoG не було різниці для метилфенілату (80 мг/день) порівняно з плацебо щодо якості ходи, результатів опитувальника «Застигання ходи» (FoGQ) або UPDRS, довжини кроку під час виконання когнітивних двозадачних завдань і часу реакції протягом періоду спостереження впродовж 3 місяців [40], [41]. Найбільше, багатоцентрове, рандомізоване, паралельне, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження тривалістю 3 місяці, проведене у 13 центрах у Франції за участю 65 пацієнтів із ХП, продемонструвало позитивний ефект метилфенілату (1 мг/кг/добу). Дослідження атомоксетину, інгібітора зворотного захоплення норадреналіну, було припинено передчасно із-за відсутності придатних даних для аналізу [42]. При застосуванні норадренергічних середників слід враховувати такі його протипоказання, як одночасне застосування інгібіторів моноаміноксидази, глаукома, гіпертиреоз, значне підвищення кров'яного тиску, наявні цереброваскулярні захворювання та профіль норадренергічних побічних ефектів (наприклад, безсоння, нервозність, головні болі).

Амантадин, який має антихолінергічний, непрямий дофамінергічний та антагоністичний щодо NMDA-рецепторів ефекти, оцінювали в кількох дослідженнях FoG. Після суперечливих неузгоджених спостережень у великих когортних дослідженнях негативного [43] або позитивного впливів [27], [44] амантадину на FoG у пацієнтів з ХП, було проведено систематичні дослідження коротко- та довготермінових ефектів препарату. Два рандомізованих плацебо-контрольованих дослідження за участю 10 і 42 пацієнтів із ХП показали, що внутрішньовенне введення амантадину (400 мг/день) протягом 2 або 5 днів не мало прямого ефекту, кращого за плацебо, за FoGQ, [45]), UPDRS або за шкалою «4x10 Meter Walk Test» (4x10MWT) [46], [47]. В аналізі двох фаз трьох, багатоцентрових, рандомізованих, плацебо-контрольованих досліджень Ease-LID і EASE-LID-3 [48] було показано, що 100 пацієнтів з флюктуацією фармакокінетики та клінічного ефекту отримали більше користі від вечірнього перорального амантадину у формі уповільненого вивільнення (274 мг) протягом 12 тижнів порівняно з 96 пацієнтами групи плацебо за показниками шкали MDS-UPDRS Part II. Таким чином, амантадин виявляється ефективним у лікуванні FoG у формі перорального застосування протягом тривалих періодів часу. Слід брати до уваги профіль побічних ефектів амантадину з розладами сну, неспокоєм, затримкою сечі, запамороченням,

нейропсихіатричними ускладненнями та подовженням інтервалу QT, що слід враховувати особливо у літніх пацієнтів.

Кофеїн, неселективний конкурентний блокатор рецепторів аденозину A1 та аденозину A2, вивчався в невеликому проспективному плацебо-контрольованому дослідженні за участю 16 пацієнтів із ХП та FoG у дозі 100 мг/добу сліпим способом протягом 6 тижнів, а потім протягом 18 місяців. Кофеїн особливо покращував «акінетичний фрізінг», однак у довгостроковій перспективі спостерігався ефект звикання [49].

У невеликому проспективному дослідженні за участю 14 пацієнтів із ХП та FoG істрадефілін, антагоніст аденозинових A2A рецепторів, продемонстрував значне покращення результатів FoGQ через 1 місяць (вихідний рівень - 12,14, через 1 місяць - 9,79 балів), а у деяких, хоча й не у всіх пацієнтів, - покращення ходи в тесті Timed Up-and-Go [50]. Необхідно враховувати статус призначення лікарських засобів у терапії ХП та профіль побічних ефектів антагоністів аденозинових рецепторів (запаморочення, запор, нудота, галюцинації та безсоння).

L-трео-3,4-дигідроксифенілсерин (L-DOPS) описаний в окремих клінічних звітах про випадки, серії випадків [51], [52] і невеликих, проспективних, рандомізованих дослідженнях у дозах 300–900 мг/день з неоднорідними результатами [53], [54], але, зокрема, при поєднанні з інгібіторами КОМТ спостерігалось покращення FoG протягом 4 тижнів за візуальною аналоговою шкалою. [54]. Можливими побічними ефектами L-DOPS є головний біль, запаморочення, нудота, гіпертензія, втома.

Коментар робочої групи: На момент розробки клінічної настанови бітарtrat нікотину, пероральний агоніст холінергічних нікотинінових рецепторів прямої центральної дії в Україні не зареєстрований.

Обґрунтування рекомендації

Для леводопи та інгібіторів MAO селегіліну та разагіліну дослідження рівня I демонструють ефективність порівняно з плацебо при лікуванні FoG. Агоністи дофаміну праміпексол і ропінірол поступаються леводопі в лікуванні FoG у дослідженнях рівня I, але тут слід брати до уваги підвищений ризик флуктуацій при застосуванні леводопи. Усі зазначені дофамінергічні речовини дозволені для лікування ХП.

Ситуація з використанням холінергічних препаратів у формі нікотину (не за призначенням) або ривастигміну (за показаннями для лікування деменції при ХП) для терапії FoG не є чіткою в дослідженнях рівня 1, але є докази загального покращення якості ходи для обох речовин. Існують три дослідження рівня 1 щодо метилфенідату (не за призначенням) з неоднорідними результатами, але позитивний вплив на FoG було продемонстровано в найбільшому багатоцентровому дослідженні. Існують гетерогенні дослідження амантадину (не за призначенням), позитивний вплив на FoG було продемонстровано у двох дослідженнях фази 3 у формі уповільненого вивільнення. Блокатори рецепторів аденозину, такі як кофеїн (не за призначенням) або істрадефілін (не за призначенням), були оцінені в невеликих проспективних дослідженнях з позитивним впливом на FoG. Оскільки істрадефілін не схвалений у Німеччині, жодних рекомендацій немає. Застосування L-трео-3,4-дигідроксифенілсерину (L-DOPS) (не за призначенням) було досліджено в серії випадків і невеликому проспективному дослідженні з неоднорідними результатами. Через відсутність схвалення в Німеччині тут не надається жодних рекомендацій.

Рекомендація	Нові положення (2023)
- Леводопа повинна використовуватися як симптоматична терапія FoG. - Рекомендується надавати перевагу леводопі перед агоністами дофаміну праміпексолом і ропініролом у лікуванні FoG, однак слід враховувати підвищений ризик дискінезій,	

пов'язаний із застосуванням леводопи.

- Інгібітори MAO-B, такі як селегілін і разагілін, рекомендуються на ранніх стадіях ХП для симптоматичного лікування FoG.
- Можна розглянути використання холінергічних стимулюючих речовин, таких як нікотин (не за призначенням) або ривастигмін (Увага: зазначений лише для деменції) для лікування FoG.
- Для лікування FoG можна розглянути використання норадренергічного препарату метилфенідату (не за призначенням).
- Безперервне використання стандартного перорального препарату амантадину може бути розглянуто для лікування FoG, хоча доступні дані тільки у дослідження для форми пролонгованого вивільнення.
- Антагоністи рецепторів аденозину, такі як кофеїн (не за призначенням), можуть бути розглянуті для лікування FoG.

Сила консенсусу: 91,7%, консенсус

Ключові питання дослідження

Гетерогенна, варіабельна коливальна та методологічно складна оцінка прояву FoG ускладнює кількісну оцінку ефектів препарату. У більших багатоцентрових дослідженнях з оцінкою за UPDRS II були обрані лише пункти 13 і 14 UPDRS, які представляють досить приблизний показник. Міжнародний консорціум FoG наразі створює нові шкали для оцінки FoG, орієнтовані на пацієнтів, і орієнтовані на анкетування пацієнта щодо FoG та його якості життя, щоб краще охопити синдром стандартизованим способом.

3.8.4 Вагітність і годування груддю

Автори: Matthias Höllerhage, Günter Höglinger, Claudia Trenkwalder

Запитання 86: Як безпечно та ефективно проводити фармакотерапію ХП під час вагітності?

Доказова база

Жодного рандомізованого контрольованого дослідження з вивчення лікування ХП під час вагітності не було знайдено. Під час пошуку літературних джерел було знайдено 9 оглядових статей, які в основному базувалися на звітах про клінічні випадки або серії випадків, а також на дослідженні фармаконагляду щодо дофамінергічних препаратів під час вагітності для лікування синдрому неспокійних ніг.

Результат

У дослідженні фармаконагляду 2013 року, до якого було включено 59 вагітностей, які отримували лікування леводопою, праміпексолом, ропініролом або ротиготином, не було доказів підвищення ризику вад розвитку при застосуванні цих методів лікування [55]. У серії клінічних випадків, які спостерігалися в Туреччині, повідомлялося про ускладнення у 4 із 15 вагітностей, які приймали протипаркінсонічні препарати. Це були наступні схеми: разагілін плюс праміпексол, праміпексол як монотерапія, пірибедил плюс леводоба/бенсеразид і разагілін плюс леводоба/бенсеразид [56]. Слід зазначити, що відповідно до інструкції для медичного застосування, препарат леводоба/бенсеразид протипоказаний під час вагітності.

Існуючі дані про вагітність у пацієток з ХП узагальнено в недавній оглядовій статті. Відповідно, немає даних, які б свідчили про вищий рівень ускладнень вагітності у пацієток з ХП. Що стосується медикаментозного лікування, більшість даних було доступно для леводопи, і не повідомлялося про збільшення частоти вад розвитку при застосуванні леводопи [57].

Відповідно до Embryotox, якщо дофамінергічні препарати необхідні, леводопа найбільш прийнятна в комбінації з карбідопою. Там немає інформації про агоністи дофаміну або інгібітори МАО-В. Амантадин має тератогенну дію на тварин і людей.

Обґрунтування рекомендації

Дані щодо лікування ХП під час вагітності обмежені. Оскільки більшість даних щодо леводопи все ще доступні, а препарати, що містять інгібітор дофа-декарбоксилази бенсеразид, протипоказані під час вагітності, у разі необхідності слід проводити терапію леводопою у комбінації з карбідопою.

Рекомендація	Нові положення (2023)
• Якщо дофамінергічні препарати необхідні під час вагітності, леводопа повинна бути розглянута в комбінації з карбідопою. • Через недостатність даних слід уникати прийому препаратів з агоністами дофаміну або інгібіторами МАО-В під час вагітності. • Амантадин та інгібітор декарбоксилази бенсеразид протипоказані під час вагітності.	
Сила консенсусу: 92,3%, консенсус	

Грудне вигодовування: як безпечно та ефективно проводити фармакотерапію ХП під час грудного вигодовування?

Доказова база

Немає контрольованих досліджень або звітів про клінічні випадки медикаментозної терапії ХП під час годування груддю.

Результат

Наявні дані про медикаментозну терапію ХП під час грудного вигодовування не дозволяють давати жодних рекомендацій щодо медикаментозної терапії під час годування груддю.

Обґрунтування рекомендації

З прагматичних причин, через недостатність даних, слід рекомендувати не проводити медикаментозну терапію ХП під час годування груддю або уникати грудного вигодовування.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Через недостатність даних слід уникати грудного вигодовування під час медикаментозного лікування хвороби Паркінсона.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Література

1. Katus L, Shtilbans A. Perioperative management of patients with Parkinson's disease. Am J Med. 2014;127(4):275-80
2. Pepper PV, Goldstein MK. Postoperative complications in Parkinson's disease. J Am Geriatr Soc. 1999;47(8):967-72
3. Wüllner U, Standop J, Kaut O, Coenen V, Kalenka A, Wappler F. [Parkinson's disease. Perioperative management and anesthesia]. Anaesthesist. 2012;61(2):97-105

4. Mehanna R, Jankovic J. Respiratory disorders associated with dystonia. *Mov Disord.* 2012;27(14):1816-9
5. Mueller MC, Jüptner U, Wuellner U, Wirz S, Türlér A, Hirner A, Standop J. Parkinson's disease influences the perioperative risk profile in surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2009;394(3):511-5
6. Reichmann H. [Perioperative Management of PD Patients]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2016;84 Suppl 1:S14-7
7. Hu MT, Bland J, Clough C, Ellis CM, Chaudhuri KR. Limb contractures in levodopa-responsive parkinsonism: a clinical and investigational study of seven new cases. *J Neurol.* 1999;246(8):671-6
8. Sixel-Döring F, Rausch-Hertel M, Trenkwalder C. Severe Contractions in Parkinson's Disease Caused by Immobilization and Lack of Dopaminergic Treatment. *The Internet Journal of Neurology.* 2007;10(1)
9. Jost ST, Kaldenbach MA, Antonini A, Martinez-Martin P, Timmermann L, Odin P, et al. Levodopa Dose Equivalency in Parkinson's Disease: Updated Systematic Review and Proposals. *Mov Disord.* 2023;38(7):1236-52
10. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* 2014;13(2):141-9
11. Bonnici A, Ruiner CE, St-Laurent L, Hornstein D. An interaction between levodopa and enteral nutrition resulting in neuroleptic malignant-like syndrome and prolonged ICU stay. *Ann Pharmacother.* 2010;44(9):1504-7
12. Wüllner U, Kassubek J, Odin P, Schwarz M, Naumann M, Häck HJ, et al. Transdermal rotigotine for the perioperative management of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2010;117(7):855-9
13. Kim HJ, Jeon BS, Lee WY, Lee MC, Kim JW, Kim JM, et al. Overnight switch from ropinirole to transdermal rotigotine patch in patients with Parkinson disease. *BMC Neurol.* 2011;11:100
14. 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(5):256-65
15. Chung SJ, Kim JM, Kim JW, Jeon BS, Singh P, Thierfelder S, et al. Switch from oral pramipexole or ropinirole to rotigotine transdermal system in advanced Parkinson's disease: an open-label study. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(7):961-70
16. Dafotakis M, Sparing R, Juzek A, Block F, Kosinski CM. Transdermal dopaminergic stimulation with rotigotine in Parkinsonian akinetic crisis. *J Clin Neurosci.* 2009;16(2):335-7
17. Chen JJ, Obering C. A review of intermittent subcutaneous apomorphine injections for the rescue management of motor fluctuations associated with advanced Parkinson's disease. *Clin Ther.* 2005;27(11):1710-24
18. Gálvez-Jiménez N, Lang AE. Perioperative problems in Parkinson's disease and their management: apomorphine with rectal domperidone. *Can J Neurol Sci.* 1996;23(3):198-203
19. 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
20. Kim YE, Kim HJ, Yun JY, Jeon BS. Intravenous amantadine is safe and effective for the perioperative management of patients with Parkinson's disease. *J Neurol.* 2011;258(12):2274-5
21. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2498-508
22. Rascol O, Fitzer-Attas CJ, Hauser R, Jankovic J, Lang A, Langston JW, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and

post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol.* 2011;10(5):415-23

23. Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, Post B, Bloem BR, van Hilten JJ, et al. Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(4):315-24

24. Gilat M, Lgia Silva de Lima A, Bloem BR, Shine JM, Nonnekes J, Lewis SJG. Freezing of gait: Promising avenues for future treatment. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;52:7-16

25. Nonnekes J, Snijders AH, Nutt JG, Deuschl G, Giladi N, Bloem BR. Freezing of gait: a practical approach to management. *Lancet Neurol.* 2015;14(7):768-78

26. Gao C, Liu J, Tan Y, Chen S. Freezing of gait in Parkinson's disease: pathophysiology, risk factors and treatments. *Transl Neurodegener.* 2020;9:12

27. Giladi N, Treves TA, Simon ES, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B, et al. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2001;108(1):53-61

28. Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff JM, Giladi N. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2003;10(4):391-8

29. Fahn S. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? *J Neurol.* 2005;252 Suppl 4:iv37-iv42

30. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, Kieburtz K, Lang A, Marek K, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol.* 2004;61(7):1044-53

31. 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. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1484-91

32. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, Tanner C. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology.* 2001;56(12):1712-21

33. Shoulson I, Oakes D, Fahn S, Lang A, Langston JW, LeWitt P, et al. Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa-treated Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled extension of the deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism trial. *Ann Neurol.* 2002;51(5):604-12

34. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E. 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;365(9463):947-54

35. Lieberman A, Lockhart TE, Olson MC, Smith Hussain VA, Frames CW, Sadreddin A, et al. Nicotine Bitartrate Reduces Falls and Freezing of Gait in Parkinson Disease: A Reanalysis. *Front Neurol.* 2019;10:424

36. Henderson EJ, Lord SR, Brodie MA, Gaunt DM, Lawrence AD, Close JC, et al. Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPonD): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):249-58

37. Auriel E, Hausdorff JM, Herman T, Simon ES, Giladi N. Effects of methylphenidate on cognitive function and gait in patients with Parkinson's disease: a pilot study. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29(1):15-7

38. Pollak L, Dobronevsky Y, Prohorov T, Bahunker S, Rabey JM. Low dose methylphenidate improves freezing in advanced Parkinson's disease during off-state. *J Neural Transm Suppl.* 2007(72):145-8

39. Devos D, Krystkowiak P, Clement F, Dujardin K, Cottencin O, Waucquier N, et al. Improvement of gait by chronic, high doses of methylphenidate in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(5):470-5

40. Espay AJ, Dwivedi AK, Payne M, Gaines L, Vaughan JE, Maddux BN, et al. Methylphenidate for gait impairment in Parkinson disease: a randomized clinical trial. *Neurology.* 2011;76(14):1256-62

41. Delval A, Moreau C, Bleuse S, Guehl D, Bestaven E, Guillaud E, et al. Gait and attentional performance in freezers under methylphenidate. *Gait Posture*. 2015;41(2):384-8
42. Jankovic J. Atomoxetine for freezing of gait in Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2009;284(1-2):177-8
43. Macht M, Kaussner Y, Möller JC, Stiasny-Kolster K, Eggert KM, Krüger HP, Ellgring H. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients. *Mov Disord*. 2007;22(7):953-6
44. Malkani R, Zadikoff C, Melen O, Videnovic A, Borushko E, Simuni T. Amantadine for freezing of gait in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35(6):266-8
45. Giladi N, Tal J, Azulay T, Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(5):655-61
46. Kim YE, Yun JY, Yang HJ, Kim HJ, Gu N, Yoon SH, et al. Intravenous amantadine for freezing of gait resistant to dopaminergic therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over clinical trial. *PLoS One*. 2012;7(11):e48890
47. Lee JY, Oh S, Kim JM, Kim JS, Oh E, Kim HT, et al. Intravenous amantadine on freezing of gait in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *J Neurol*. 2013;260(12):3030-8
48. Hauser RA, Mehta SH, Kremens D, Chernick D, Formella AE. Effects of Gocovri (Amantadine) Extended-Release Capsules on Motor Aspects of Experiences of Daily Living in People with Parkinson's Disease and Dyskinesia. *Neurol Ther*. 2021;10(2):739-51
49. Kitagawa M, Houzen H, Tashiro K. Effects of caffeine on the freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(5):710-2
50. Matsuura K, Kajikawa H, Tabei KI, Satoh M, Kida H, Nakamura N, Tomimoto H. The effectiveness of istradefylline for the treatment of gait deficits and sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2018;662:158-61
51. Ogawa N, Kuroda H, Yamamoto M, Nukina I, Ota Z. Improvement in freezing phenomenon of Parkinson's disease after DL-threo-3, 4-dihydroxyphenylserine. *Acta Med Okayama*. 1984;38(3):301-4
52. Teelken AW, van den Berg GA, Muskiet FA, Staal-Schreinemachers AL, Wolthers BG, Lakke JP. Catecholamine metabolism during additional administration of DL-threo-3,4-dihydroxyphenylserine to patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*. 1989;1(3):177-88
53. Tohogi H, Abe T, Takahashi S. The effects of L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine on the total norepinephrine and dopamine concentrations in the cerebrospinal fluid and freezing gait in parkinsonian patients. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*. 1993;5(1):27-34
54. Fukada K, Endo T, Yokoe M, Hamasaki T, Hazama T, Sakoda S. L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine (L-DOPS) co-administered with entacapone improves freezing of gait in Parkinson's disease. *Med Hypotheses*. 2013;80(2):209-12
55. Dostal M, Weber-Schoendorfer C, Sobesky J, Schaefer C. Pregnancy outcome following use of levodopa, pramipexole, ropinirole, and rotigotine for restless legs syndrome during pregnancy: a case series. *Eur J Neurol*. 2013;20(9):1241-6
56. Tüfekçioğlu Z, Hanağası H, Yalçın Çakmaklı G, Elibol B, Esmeli Tokuçoğlu F, Kaya ZE, et al. Use of anti-Parkinson medication during pregnancy: a case series. *J Neurol*. 2018;265(8):1922-9
57. Young C, Phillips R, Ebenezer L, Zutt R, Peall KJ. Management of Parkinson's Disease During Pregnancy: Literature Review and Multidisciplinary Input. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;7(4):419-30

3.9 Біль

Автори: Christian Winkler, Carsten Buhmann

Запитання 87: Чим відрізняється біль у пацієнтів з хворобою Паркінсона порівняно з особами без ХП з точки зору частоти, якості життя та факторів ризику?

Довідкова інформація про біль при хворобі Паркінсона

Біль є однією з найпоширеніших немоторних скарг при ХП. Етіологія та фенотип болю у хворих на ХП є складними та часто багатофакторними. Навіть у випадках, коли біль, на перший погляд, не пов'язаний безпосередньо з перебігом захворювання (наприклад, при остеохондрозі або артрозі) він може посилюватися під впливом рухових або немоторних симптомів [1]. Відповідно, встановлення точної етіологічної класифікації болю нерідко є складним або навіть неможливим завданням.

Доказова база

Існують епідеміологічні дані щодо поширеності болю на різних стадіях ХП. Оцінка цих даних обмежена, оскільки майже немає перевірених доступних або використовуваних опитувальників щодо болю при ХП. Серед експертів також немає єдиної думки щодо класифікації підтипів болю при ХП. Існують окремі контрольовані дослідження, присвячені лікуванню болю при ХП, однак у більшості випадків біль не розглядався як основна кінцева точка. Наразі бракує порівняльних досліджень, які дозволили би оцінити ефективність різних терапевтичних підходів для зменшення болю при ХП, оскільки більшість досліджень використовували плацебо або «стандарт лікування» як контрольну групу. У зв'язку з цим наявні дані здебільшого базуються на результатах оглядових публікацій та мета-аналізів.

Запитання 88: Чим відрізняється біль у пацієнтів з хворобою Паркінсона порівняно з особами без хвороби Паркінсона з точки зору частоти, якості життя та факторів ризику?

Результат

Біль при ХП є поширеним [2], переважно хронічним [3] і, за даними численних досліджень, негативно впливає на якість життя [4], [5], [6]. За оцінками, поширеність болю серед пацієнтів з ХП становить 68–95%, що залежить від обстежуваної популяції, методики дослідження та лікування різних типів болю [1]. Біль може спостерігатися у деяких пацієнтів уже на ранніх етапах хвороби або під час встановлення діагнозу [7]. З прогресуванням захворювання більшість пацієнтів повідомляють про наявність болю [8], [3], [9], [10]. Тому біль, ймовірно, більш поширений серед пацієнтів з ХП, ніж у загальній популяції, де за даними різних досліджень його поширеність серед осіб віком понад 65 років становить 50-80%. Встановлено, що жіноча стать, дискінезія, порушення постави, рухові ускладнення, зокрема брадикінезія, фризінг-феномен та депресія є провісниками болю при ХП (огляд у [11]).

Обґрунтування рекомендації

Рекомендація була заснована на неконтрольованих дослідженнях, оглядових публікаціях і мета-аналізах.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Слід поцікавитися наявністю болю при ХП, оскільки він дуже поширений і негативно впливає на якість життя.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 89: Які підтипи болю можуть виникати при ХП?

Результат

Не існує загальноприйнятої та однозначної класифікації болю, пов'язаного з ХП, за окремими підкатегоріями.

Протягом тривалого часу найпоширенішою була класифікація болю при ХП, запропонована Фордом, яка виділяє такі типи болю: скелетно-м'язовий, корінцевий/невропатичний, пов'язаний з дистонією, акатизійний та центральний [12], [13]. Васнер і Дойшль запропонували чотирирівневу таксономію для покращення класифікації болю при ХП. Ця таксономія відносить ноцицептивний, нейропатичний та інший біль до різних категорій і далі розділяє його за підкатегоріями [14]. Нещодавно запропонована система класифікації болю при ХП (PD-PCS) дозволяє розрізняти біль, залежний від ХП, і незалежний від неї за допомогою чотирьох запитань перед подальшим поділом за критеріями Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP). У критеріях IASP до добре відомих категорій невропатичного та ноцицептивного болю було додано новий механізм - ноципластичний біль [15]. У 2019 році термін ноципластичний біль був вперше використаний для центрального болю та синдрому неспокійних ніг при ХП [16], але досі не використовувався в дослідженнях болю при ХП. Проте система PD-PCS була верифікована з урахуванням ноципластичного болю при ХП [10].

Згідно з класифікацією PD-PCS, біль, пов'язаний з ХП, визначається як біль, що виникає на ранній стадії моторних симптомів, реагує на дофамінергічні препарати або посилюється в перебігу ХП, зокрема під час періодів «виключення» (off-періодів). Цей біль може мати ноцицептивний, ноципластичний або невропатичний характер [17], [18] і відрізняється від болю, не пов'язаного з ХП. Відповідно, біль, який посилюється з наростанням ригідності або який зменшується від протипаркінсонічних препаратів, можна вважати пов'язаним із ХП або залежним від неї. У будь-якому випадку слід враховувати біль, що виникає залежно від рухових коливань і часто асоціюється з дистонією, а також вісцеральний біль, який пацієнт описує як внутрішній або такий, що локалізується у внутрішніх органах. Слід також звертати увагу на неприємні та іноді болісні відчуття в кінцівках, зокрема набряки або дискомфорт, пов'язаний із відчуттям неспокою і посиленням в нічний час, як, наприклад, при синдромі неспокійних ніг. Таким чином, менш пов'язаний із ХП біль, зазвичай виникає внаслідок дегенеративного процесу в суглобах і хребті і є досить поширеним, хоча іноді його також можна полегшити за допомогою протипаркінсонічних препаратів.

Існує загальновизнаний консенсус, що скелетно-м'язовий біль є найпоширенішим типом болю при ХП. Цей ноцицептивний біль зареєстрований в епідеміологічних дослідженнях у 40–80% пацієнтів з ХП [19], [8], [9], [20]. Описано, що невропатичний біль становить від 10 до 30% [9], [10]. За даними Mylius V et al., частота ноципластичного болю при ХП становить 22%, ноцицептивного - 55% і невропатичного - 16% [17], [18].

Обґрунтування рекомендації

Рекомендація базувалася на новій системі класифікації болю при ХП - PD-PCS [10]

Рекомендація	Нові положення (2023)
• У пацієнтів з хворобою Паркінсона слід розрізняти біль, пов'язаний із хворобою Паркінсона, і біль, не пов'язаний із хворобою Паркінсона. • Коли йдеться про біль, пов'язаний із хворобою Паркінсона, слід розрізняти ноцицептивний, ноципластичний та невропатичний біль.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 90: Які шкали/опитувальники підходять для визначення болю у пацієнтів з хворобою Паркінсона?

Результат

Реєстрація болю при ХП є важливою, оскільки він виникає часто і сильно впливає на якість життя пацієнта. Багато пацієнтів не пов'язують свій біль з ХП, а тому часто не повідомляють про нього. Це може бути однією з причин, чому неврологи, на відміну від ортопедів чи лікарів загальної практики, відіграють другорядну роль у лікуванні болю в повсякденній практиці [3]. Тому доцільно ставити пацієнтам цілеспрямовані запитання щодо болю з урахуванням таких його підтипів: кістково-м'язовий, невропатичний пов'язаний із флуктуаціями або дистонією, вісцеральний (часто описують як глибокий внутрішній), а також біль у кінцівках, що супроводжується набряками або синдромом неспокійних ніг.

В ідеалі реєстрацію болю та його кількісну оцінку слід оптимізувати за допомогою шкал або анкет.

Біль мало враховується в більшості шкал ХП. В Уніфікованій шкалі оцінки хвороби Паркінсона (UPDRS) у пункті 17 йдеться про «сенсорні скарги внаслідок паркінсонізму», а в пункті 34 запитують, наскільки дискінезії болючі. Нова шкала UPDRS товариства розладів руху (MDS-UPDRS) також мало запитує про біль (Пункт 1.9: Біль та інші відчуття; Пункт 4.6: Болюча дистонія під час періодів виключення (off-фази)).

У шкалі немоторних симптомів (NMSS) пункт 27 стосується лише болю, який не можна пояснити іншими захворюваннями. У новішій оціночній шкалі немоторних проявів MDS (MDS-NMS) біль розглядається більш детально з поділом на біль у м'язах, суглобах і спині; глибокий або тупий біль в тілі; біль, пов'язаний з дистонією, а також інші варіанти, як-от нічний біль або біль в ділянці обличчя. Крім того, опитувальник MDS-NMS дозволяє оцінити інтенсивність болю та зміни його вираженості залежно від моторних флуктуацій («on-off» станів).

Наразі доступні дві анкети для пацієнтів із хворобою Паркінсона. Перевірені такі: шкала болю при хворобі Паркінсона (KPPS) [19], [21] і система класифікації болю при хворобі Паркінсона (PD-PCS) [21] [18]. У KPPS спочатку біль поділяють на 7 категорій (скелетно-м'язовий, біль у глибині тіла, біль, що залежить від флуктуації, нічний біль, біль в обличчі, біль, спричинений набряком, корінцевий біль) перед подальшою характеристикою на основі 14 підкатегорій. У PD-PCS спочатку запитують про зв'язок між болем і ХП, перш ніж далі поділяють біль. Відповідно до PD-PCS, зв'язок між болем і ХП передбачається, якщо підтверджується принаймні один із наступних аспектів: біль у зв'язку з початком ХП, посилення болю зі збільшенням ригідності/брадикінезії/тремору, біль у зв'язку з руховими флуктуаціями, зменшення болю після прийому ліків від Паркінсона.

Обґрунтування рекомендації:

Рекомендація базується на наведених вище даних.

Рекомендація: Які шкали/опитувальники підходять для оцінки болю у пацієнтів з хворобою Паркінсона?	Нові положення (2023)
Для оцінки болю у пацієнтів з хворобою Паркінсона необхідно використовувати наступні шкали/опитувальники: 1. Оцінка болю та категоризація болю: система класифікації болю при хворобі Паркінсона (PD-PCS) 2. Оцінка та кількісна оцінка болю: шкала болю при хворобі Паркінсона (KPPS)	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 91: Як лікується біль під час ХП?

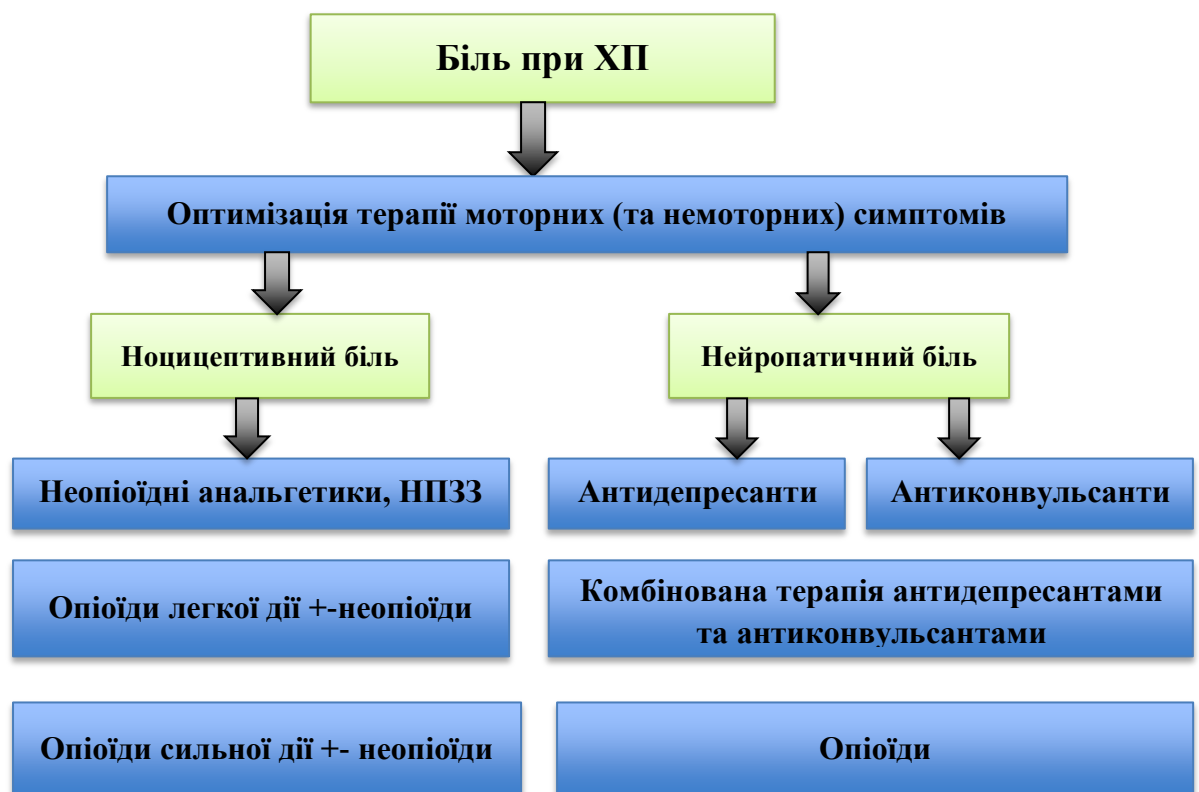
Результат

У будь-якому випадку на практиці слід намагатися класифікувати біль відповідно до його етіології (класифікаційний підхід, заснований на механізмі), щоб призначити адекватне лікування.

Оптимізація дофамінергічної або іншої антипаркінсонічної терапії є важливою для полегшення болю, пов'язаного з ХП. Це також включає лікування больових дистоній і синдрому неспокійних ніг, який розглядається як один із проявів ноципластичного болю при ХП.

Незалежно від того, чи пов'язаний біль із ХП, чи ні, ноцицептивний біль слід лікувати відповідно до триетапної схеми ВООЗ для лікування болю. Лікування невропатичного болю базується на рекомендаціях, розроблених для невропатичного болю при інших захворюваннях.

На **малюнку 1** наведено запропонований алгоритм терапії для лікування болю у пацієнтів з ХП [1].



Малюнок 1. Алгоритм лікування болю при ХП. Лікування ноцицептивного болю відповідно до триетапної схеми ВООЗ.

Немає єдиного підходу до лікування болю при ХП, оскільки характер і інтенсивність болю у пацієнтів може сильно відрізнятися, а також через відсутність порівняльних контрольованих досліджень. У контрольованих і неконтрольованих дослідженнях окремих активних інгредієнтів біль зазвичай не розглядався як основна кінцева точка, часто не проводився аналіз з урахуванням різних підтипів болю, хоча плацебо або стандартна терапія зазвичай використовувалися як контроль. Знеболювальний ефект було продемонстровано в дослідженнях для деяких активних інгредієнтів (праміпексолу, ротиготину, сафінаміду;

узагальнено в [22], [1]). Подальше лікування, таке як безперервна підшкірна інфузія апоморфіну або ентеральна інфузія леводопи, а також глибока стимуляція субталамічного ядра, може сприяти зменшенню окремих підтипів болю (узагальнено в [1]). Можна припустити, що частково зменшення болю за допомогою класичних протипаркінсонічних препаратів пояснюється покращеною дофамінергічною стимуляцією або зменшенням рухових флуктуацій, тому можна також спробувати зменшити біль з використанням інших активних інгредієнтів, таких як леводопа та інгібітори КОМТ.

У таблиці 17 представлено огляд кількох масштабних РКД, присвячених оцінці ефективності протипаркінсонічних препаратів та опіоїдів у лікуванні болю у пацієнтів із ХП. [1].

Препарат	Дизайн дослідження та використані шкали болю	Пацієнти та методи	Результати: середні значення ($\pm$ SD), (діапазон) або (СІ)	Джерело
Праміпексол	РКД, VAS-P	138 проти 148 контролю	-3,3 (-8,9 до 0,3) проти -2,4 (-8,9 до 2,6); Порівняння груп: -1,3 (-3,3 до 0,8), $p=0,19$	Barone та ін., 2010 [96]
Сафінамід	РКД (post hoc), PDQ-39	440 проти 438 контролю	Зменшення обсягу супутнього лікування болю на 23,6% [95% ДІ: 41,1%, 10,0%; $p=0,0421$] PDQ-39: пункт 37 (-0,26 проти -0,07; $p=0,0009$), пункт 38 (0,19 проти 0,1; $p=0,1585$), пункт 39 (-0,18 проти -0,03; $p=0,0060$)	Cattaneo та ін., 2017 [63]
Ентакапон	РКД, PDQ-39	281 проти 274 контролю	(0,04) проти 0,1 (0,04); $p=0,9$ Стандартизована середня різниця =1,81, $p<0,0001$	Olanow та ін. [64]
Оксикодон	РКД, KPPS	88 проти 106 контролю	5,0 (95% ДІ 4,5 до 5,5) проти 5,6 (5,1 до 6,0). Різниця -0,6, 95% ДІ -1,3 до 0,0; $p=0,058$	Trenkwalder та ін. [78]
Пардопрунокс	РКД (post hoc), VAS-P	140 проти 133 контролю	Під час фази OFF: -2,2 (2,7) проти -1,0 (2,7), значення p не вказані Під час фази ON: -2,3 (2,8) проти -0,5 (3,0), значення p не вказані	Rascol та ін. [65]
Ротиготин	РКД, шкала болю за Лікертом	178 проти 88 контроль	-0,9 (SD 2,2) проти -0,1 (SD 2,3), $p=0,004$	Trenkwalder та ін. [72]
	РКД (post hoc), шкала болю за Лікертом	178 проти 88 контролю	Різниця -0,77 [-1,28 до -0,25] «Будь-який біль»: -0,88 [95% ДІ: -1,56 до -0,19], $p=0,013$ «Від помірного до сильного болю»: -1,38 [-2,44 до -0,31], $p=0,012$ Респондери за шкалами UPDRS III або PDSS-2 показали ефективніше зниження болю, ніж нереспондери	Kassubek та ін. [73]

Коментар робочої групи: На момент розробки клінічної настанови лікарський засіб пардопрунокс в Україні не зареєстрований.

У таблиці 18 наведено дослідження з обмеженим рівнем доказовості щодо впливу антипаркінсонічних препаратів на біль у пацієнтів із ХП. (Клас С III або IV)

Ротиготин	
- RECOVER; post-hoc аналіз ¹ • Предиктори відповіді на лікування: зниження рівня болю, покращення за шкалами UPDRS III та PDSS-2 при лікуванні ротиготином. - NEUPAD; неінтервенційне багатоцентрове обсерваційне дослідження тривалістю 4 тижні ² • Незначне зниження «емоційного компонента» болю (ймовірно, пов'язане з покращенням рухової функції).	
Сафінамід	
- post-hoc аналіз досліджень 016 та SETTLE (плацебо-контрольовані) тривалістю 24 тижні (сафінамід, N=498) ³ • Покращення у 2 з 3 сфер фізичних обмежень (м'язово-скелетний та нейропатичний біль) за опитувальником якості життя при ХП - PDQ-39. • Зменшення частоти використання знеболюючих засобів. - Post-hoc аналіз дослідження 018 (плацебо-контрольоване) тривалістю 2 роки (сафінамід, N=180) ⁴ • Значне покращення за пунктами 37 (болісні судоми або спазми) та 39 (неприємно спекотно або холодно) опитувальника PDQ-39. • Значно зменшена кількість супутньої знеболювальної терапії порівняно з вихідним рівнем та плацебо. - Відкрите проспективне одноцентрове дослідження тривалістю 12 тижнів (N=12) ⁵ • Значне покращення показників інтенсивності та інтерференції болю за шкалою Кінга при ХП (KPPS) та за короткостроковою шкалою болю (BPI). - Відкрите проспективне багатоцентрове дослідження тривалістю 6 місяців (SAFINOMOTOR; фаза IV, N=50) ⁶ • Покращення якості життя за PDQ-39S1-8 (біль та дискомфорт) • Значне покращення за шкалою болю Кінга (KPPS) – зниження на 43,6% (p<0,0001)	
Кишковий гель леводопа-карбідopa - GLORIA; міжнародне постмаркетингове дослідження⁷	
- зменшення болісної дискінезії (після 12 місяців лікування) та м'язових судом (після 6 місяців)	
	1 Kaszubek та ін., BMC Neurol 2014 2 Timmermann et al., Postgrad Med 2017 3 Cattaneo et al., I Parkinsons Ota 2017 4 Cattaneq та ін. Аді Тер 2018 5 Gercin та ін., 1 Neural Transm 2020 6 Garciaet al., Brain Sci. 2021 7 Antonini et al., Relat Disord 2015

У таблиці 19 наведено дослідження з низьким рівнем доказів впливу інших ліків на біль у пацієнтів із ХП.

Неопіюїдні анальгетики
- Немає досліджень
Дулоксетин (антидепресант)
- Відкрите дослідження; N=20, 6 тижнів; зниження центрального та периферичного нейропатичного болю ¹
Габапентин (протисудомний засіб)
- Немає досліджень, але, можливо, застосовується переважно при нейропатичному болю та хворобі Паркінсона, тому що
- 2 РКД показують лише незначний позитивний ефект на рухові симптоми при хворобі Паркінсона ^{2,3}

BoNT (ботулінічний токсин)

- 2 РКД; інкоботулінічний токсин А (N=45, болючі дистонічні плантарні флексії пальців ніг) та ботулінічний токсин А (N=12; біль у кінцівках)⁴
- У обох дослідженнях: зниження болю в групі BoNT порівняно з вихідними даними, але без суттєвої різниці в порівнянні з контрольною групою, в якій паєнти отримували ін'єкцію плацебо³

Канабіноїди

- 2 відкриті неконтрольовані обсерваційні дослідження (n=22 та n=20)^{6,7}
- Зменшення болю, оцінене різними шкалами через 30 хв після куріння 0,5-1,0 г марихуани
- 1 плацебо-контрольоване дослідження (Набілон)
- 2 опитувальні національні дослідження в спільноті пацієнтів з хворобою Паркінсона (різні канабіноїди)

Посилання на джерела:

- 1 Djaldetti et al., Clin Neuropharmacol. 2007
- 2 Olson et al., Am J Med 1997
- 3 Van Blercom et al., Clin. Neuropharmacol 2004
- 4 Rieu et al., Parkinsonism Relat Disord 2018
- 5 Bruno et al., Can J Neurol Sci 2018
- 6 Lotan et al., Clin Neuropharmacol 2014
- 7 Shohet et al., Eur J Pain 2017

Обґрунтування рекомендації

На підставі наведеної вище доказової бази надаються наступні рекомендації щодо лікування болю при ХП.

Рекомендація	Нові положення (2023)
● Сильний хронічний біль при хворобі Паркінсона слід лікувати мультимодальним, міждисциплінарним підходом, як і інші больові розлади. ● Терапія повинна базуватися на етіології болю. ● Основою лікування є оптимізація протипаркінсонічної терапії при якій леводопа, агоністи дофаміну, інгібітори КОМТ або сафінамід можуть бути використані для контролю дофамінзалежного болю. ● Ноцицептивний біль слід лікувати відповідно до триступеневої схеми ВООЗ. ● Нейропатичний біль слід лікувати протисудомними препаратами та/або антидепресантами згідно з рекомендаціями для невропатичного болю, надаючи перевагу габапентину та/або дулоксетину (особливо за наявності депресії). ● У разі сильного болю можна розглянути призначення оксикодону/налоксону пролонгованої дії.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Література

1. Buhmann C, Kassubek J, Jost WH. Management of Pain in Parkinson's Disease. J Parkinsons Dis. 2020;10(s1):S37-s48
2. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. Nat Rev Neurosci. 2017;18(7):435-50

3. Buhmann C, Wrobel N, Grashorn W, Fruendt O, Wesemann K, Diedrich S, Bingel U. Pain in Parkinson disease: a cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy. *J Neurol*. 2017;264(4):758-69
4. Silverdale MA, Kobylecki C, Kass-Iliyya L, Martinez-Martin P, Lawton M, Cotterill S, et al. A detailed clinical study of pain in 1957 participants with early/moderate Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;56:27-32
5. Lubomski M, Davis RL, Sue CM. Health-Related Quality of Life for Parkinson's Disease Patients and Their Caregivers. *J Mov Disord*. 2021;14(1):42-52
6. Martinez-Martin P, Deuschl G. Effect of medical and surgical interventions on health-related quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(6):757-65
7. Lin CH, Wu RM, Chang HY, Chiang YT, Lin HH. Preceding pain symptoms and Parkinson's disease: a nationwide population-based cohort study. *Eur J Neurol*. 2013;20(10):1398-404
8. Valkovic P, Minar M, Singliarova H, Harsany J, Hanakova M, Martinkova J, Benetin J. Pain in Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study of Its Prevalence, Types, and Relationship to Depression and Quality of Life. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136541
9. Martinez-Martin P, Manuel Rojo-Abuin J, Rizos A, Rodriguez-Blazquez C, Trenkwalder C, Perkins L, et al. Distribution and impact on quality of life of the pain modalities assessed by the King's Parkinson's disease pain scale. *NPJ Parkinsons Dis*. 2017;3:8
10. Mylius V, Perez Lloret S, Cury RG, Teixeira MJ, Barbosa VR, Barbosa ER, et al. The Parkinson disease pain classification system: results from an international mechanism-based classification approach. *Pain*. 2021;162(4):1201-10
11. Buhmann C, Ip CW, Oehlwein C, Tönges L, Wolz M, Reichmann H, Kassubek J. [Parkinson Disease and Pain - diagnostic and therapeutic approaches to a challenging non-motor symptom]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2018;86(S 01):S48-s58
12. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci*. 1998;5(2):63-72
13. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25 Suppl 1:S98-103
14. Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease--many syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(5):284-94
15. IASP (2021) <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/-nociplastic-pain>. Zugriffen: Juni 2023.
16. Marques A, Attal N, Bouhassira D, Moisset X, Cantagrel N, Rascol O, et al. How to diagnose parkinsonian central pain? *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;64:50-3
17. Mylius V, Möller JC, Bohlhalter S, Ciampi de Andrade D, Perez Lloret S. Diagnosis and Management of Pain in Parkinson's Disease: A New Approach. *Drugs Aging*. 2021;38:559-77
18. Mylius V, Perez Lloret S, Brook CS, Krüger MT, Hägele-Link S, Gonzenbach R, et al. [The new Parkinson's disease pain classification system (PD-PCS)]. *Nervenarzt*. 2022;93(10):1019-27
19. Chaudhuri KR, Rizos A, Trenkwalder C, Rascol O, Pal S, Martino D, et al. King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: An international validation. *Mov Disord*. 2015;30(12):1623-31
20. Rodriguez-Blazquez C, Schrag A, Rizos A, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Weintraub D. Prevalence of Non-Motor Symptoms and Non-Motor Fluctuations in Parkinson's Disease Using the MDS-NMS. *Mov Disord Clin Pract*. 2021;8(2):231-9
21. Jost WH, Rizos A, Odin P, Löhle M, Storch A. [King's Parkinson's disease pain scale : Intercultural adaptation in the German language]. *Nervenarzt*. 2018;89(2):178-83
22. Karnik V, Farcy N, Zamorano C, Bruno V. Current Status of Pain Management in Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci*. 2020;47(3):336-43

3.10 Дизавтономія

Автори: Florian Krismer, Alessandra Fanciulli, Dirk Woitalla, Wolfgang Jost, Claudia Trenkwalder

Запитання 92: Які дисфункції сечового міхура можуть виникати при ХП?

Передумови

Скарги з боку нижніх відділів сечовивідних шляхів є поширеною немоторною ознакою ХП і можуть бути розділені на фазу наповнення сечового міхура або накопичення сечі та фазу випорожнення або сечовипускання [1], [2], [3]. Нейрогенна дисфункція сечового міхура охоплює всі порушення його функції, що мають неврологічний корелят. Особливо у літніх пацієнтів необхідно диференціювати ненейрогенні та нейрогенні захворювання сечового міхура. Залежно від основного захворювання виникають різні клінічні симптоми. Гіперактивність детрузора включає полакіурію, ніктурію, часте або постійне та вкрай неприємне відчуття позиву до сечовипускання (симптоми «позивів») та імперативне нетримання. Диссинергія сфінктера і детрузора часто призводить до переривання потоку сечі та утрудненого початку сечовипускання, а також може призвести до накопичення залишкової сечі. Гіпоконтракційний детрузор призводить до слабкого сечового потоку і суб'єктивного відчуття неповного спорожнення. Знижена активність сфінктера призводить до мимовільної втрати сечі відразу після підвищення тиску в черевній порожнині. Знання можливих дисфункцій сечового міхура в контексті ХП є важливим для адекватного догляду за пацієнтом.

Доказова база

Діагноз нейрогенного розладу сечового міхура викладено в рекомендаціях Німецького товариства неврології (DGN) [2] та Європейської асоціації урології (EAU) [4]. Тема також висвітлюється в систематичних оглядах [5], епідеміологічних дослідженнях [6] та експертних висновках [3], [7].

Результат

При ХП зазвичай є скарги на фазу наповнення сечового міхура або накопичення сечі, які пов'язані з гіперактивністю детрузора [2]. Таким чином, симптоми включають ніктурію, часте або постійне та надзвичайно неприємне відчуття потреби в сечовипусканні (симптоми «позивів») і нетримання сечі [6], [8]. Частота та вираженість симптомів залежить від віку та стадії захворювання [6], [8]. Недавній мета-аналіз оцінив загальну поширеність симптомів нижніх відділів сечовивідних шляхів у пацієнтів із ХП до 61% (95% ДІ 53–69; I²=99%; 27 досліджень; n=5,179), при цьому симптоми частіше виникають на пізніх стадіях ХП за Hoenig & Yahr [5]. Поширеність нетримання сечі у пацієнтів з ХП становив 30% у цьому мета-аналізі (95% ДІ 22–39; 21 дослідження). Про наявність затримки сечі повідомлялося дещо рідше (27% (17–37; 14 досліджень; n=1,991)).

У подальшій діагностиці важливо диференціювати ненейрогенні від нейрогенних розладів сечового міхура (наприклад, гіперплазія простати у чоловіків або пролапс тазового дна у жінок) у тісній співпраці з колегами-урологами та гінекологами. На додаток до консультації уролога/гінеколога необхідно провести аналіз сечі для виключення оборотних/виліковних причин (зокрема інфекції сечовивідних шляхів), а також скринінгове обстеження на протеїнурію або цукровий діабет. Ведення щоденника дозволяє оцінити частоту сечовипускання, об'єм сечі та епізоди імперативних позивів з нетриманням [9], тим самим полегшуючи інтерпретацію сучасних діагностичних методів. До таких методів належать: вимірювання залишкової сечі за допомогою УЗД сечового міхура або одноразової катетеризації, урофлоуметрія для визначення швидкості потоку сечі, об'єму та часу сечовипускання, а також уродинамічне дослідження. Останнє вважається золотим стандартом для діагностики та класифікації нейрогенних порушень функції сечового міхура.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Пацієнти з ХП зазвичай мають симптоми, пов'язані з фазою наповнення сечового міхура або накопичення сечі, що проявляються у вигляді ніктурії та/або частого або постійного та надзвичайно неприємного відчуття імперативних позивів до сечовипускання та/або нетримання сечі.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 93: Як лікують дисфункції сечового міхура при ХП?

Передумови

Нейрогенна дисфункція сечового міхура виявляється (залежно від стадії захворювання) приблизно у 60% усіх пацієнтів із ХП [5]. Симптоми зазвичай впливають на фазу наповнення сечового міхура або накопичення сечі, що може призвести до полакізурії, ніктурії, частого або постійного та надзвичайно неприємного відчуття позиву до сечовипускання (симптоми позиву) та нетримання сечі. Симптоми погіршують якість життя пацієнта і часто вимагають медикаментозної терапії після ретельного з'ясування їх причин.

Доказова база

Лікування нейрогенних захворювань сечового міхура у хворих на ХП базуються на експертних думках і представлені в рекомендаціях відповідних професійних товариств та систематичних оглядах/мета-аналізах [10], [2], [4], [3].

Результат

Основними терапевтичними цілями нейрогенної дисфункції сечового міхура у пацієнтів із ХП є покращення якості життя та запобігання вторинному пошкодженню верхніх відділів сечовивідних шляхів шляхом зменшення епізодів нетримання та покращення контролю сечовипускання [3], [11]. Немедикаментозні терапевтичні заходи, такі як тренування сечового міхура та поведінкові заходи (регулювання кількості води, що споживається протягом дня, уникнення кофеїну, алкоголю та газованих напоїв), можуть полегшити симптоми, пов'язані з нейрогенним розладом сечового міхура [12], [13], [14]. Щоб уникнути соціальної стигматизації, спричиненої нетриманням сечі, корисно використовувати допоміжні засоби для її утримання (наприклад, презервативи, пісуари, прокладки) [2].

Антимускаринові засоби, включаючи оксибутинін, толтеродин, соліфенацин, дарифенацин і троспіум, є препаратами першої лінії для лікування імперативних позивів до сечовипускання та нетримання сечі через надмірну активність детрузора сечового міхура. І соліфенацин [15], і фезотеродин [16], і оксибутинін [17] досліджувались в рандомізованих клінічних дослідженнях, в яких також брали участь пацієнти з ХП. Проте спеціальна група, створена Міжнародним товариством хворих на хворобу Паркінсона та рухові розлади (MDS), оцінила лише соліфенацин як потенційно корисний антимускариновий засіб для лікування симптомів гіперактивного сечового міхура у пацієнтів із ХП. [10]. До можливих побічних ефектів антимускаринових засобів відносяться: збільшення залишкового об'єму сечі, ксеростомія, закріп і порушення акомодатії [18]. Делірій, сплутаність свідомості та погіршення вже існуючих когнітивних порушень є додатковими побічними ефектами, які зумовлені центральним антихолінергічним ефектом і обмежують застосування антихолінергічних засобів у пацієнтів із деменцією. Троспіум, який не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, і дарифенацин, який вибірково стимулює підтип периферичного мускаринового М3-рецептора, мають меншу ймовірність спричинити когнітивні побічні ефекти, тому їм можна надати перевагу [19], [20]. Залишковий об'єм сечі слід контролювати

під час фази титрування та після зміни дози антимускаринових препаратів, оскільки він може збільшуватися через спричинену препаратом слабкість детрузора сечового міхура [21].

Мірабегрон, агоніст β_3 -рецепторів, досліджували в рандомізованих контрольованих дослідженнях у пацієнтів із гіперактивністю детрузора та неврологічними захворюваннями, включаючи ХП [22], [23]. Мета-аналіз цих досліджень виявив, що терапія мірабегроном призводить до значного полегшення симптомів гіперактивного сечового міхура та має прийнятний профіль побічних ефектів [24]. У непрямому порівнянні з антимускариновими препаратами мірабегрон рідше асоціювався із затримкою сечі, закрепами, когнітивними порушеннями та сухістю в роті. Враховуючи сприятливий профіль безпеки агоністів β_3 -рецепторів, їх можна розглядати як альтернативу для пацієнтів, яким антимускаринові препарати протипоказані або викликають непереносимість [25], [26], [14]. Агоністи β_3 -рецепторів також можуть бути запропоновані пацієнтам із субоптимальною відповіддю на антимускаринові препарати [27].

У рефрактерних випадках можна також розглянути більш інвазивні варіанти. Внутрішньоміхурове введення ботулотоксину А може зменшити епізоди нетримання внаслідок гіперактивності детрузора [28]. Лікування зменшує скорочувальну здатність детрузора, що порушує довільне сечовипускання та призводить до затримки сечі. Таким чином, ця процедура показана лише тим пацієнтам, які здатні самостійно виконувати чисту періодичну катетеризацію, і не рекомендована пацієнтам із вираженими когнітивними чи руховими розладами [29], [30].

Останні дані свідчать про те, що черезшкірна стимуляція заднього великогомілкового нерва сприяє зменшенню симптомів гіперактивного сечового міхура, а також покращенню уродинамічних показників у пацієнтів із ХП [31–33].

У пацієнтів, які скаржаться на ніктурію, доцільно використовувати щоденник сечового міхура для визначення можливої причини: чи є це наслідком підвищеної нічної поліурії (тобто понад 1/3 добового об'єму сечі виділяється вночі — наприклад, при натрійурезі внаслідок нічної гіпертензії), загального збільшення діурезу (>40 мл/кг маси тіла — наприклад, при неконтрольованій гіпертензії або цукровому діабеті), чи зниженої ємності сечового міхура (наприклад, при гіперактивному сечовому міхурі). У пацієнтів, які повідомляють про ніктурію, слід використовувати записи щоденника сечового міхура, щоб визначити, чи є підвищена нічна поліурія (тобто більше 1/3 загального 24-годинного об'єму сечі виділяється протягом ночі — наприклад, при натрійурезі під тиском у пацієнтів з нічною гіпертензією), загальне збільшення виділення сечі (>40 мл/кг маси тіла — наприклад, при неконтрольованій гіпертензії та діабеті) або знижена ємність сечового міхура (наприклад, гіперактивний сечовий міхур) лежить в основі епізодів ніктурії. Часто зустрічається поєднання кількох причин. У рамках початкової оцінки також слід враховувати низку інших факторів, які можуть сприяти виникненню ніктурії. До них відносяться: нічна (ортостатично незалежна) гіпертензія, яка зустрічається приблизно у 50% пацієнтів з ХП при ортостатичній гіпотензії, вечірньому застосуванні діуретиків, апное уві сні, психогенній полідипсії та недостатній секреції антидіуретичного гормону (або ідіопатичному, спричиненому ліками або внаслідок ураження гіпофіза).

Для немедикаментозного лікування ніктурії пацієнтам слід рекомендувати обмежити споживання рідини у другій половині дня/ввечері, уникати вживання алкоголю ввечері та рекомендувати підняти верхню частину тіла на $10\text{--}20^\circ$ під час сну [34]. Фармакологічне лікування десмопресином перед сном можна розглянути у пацієнтів з нічною поліурією під ретельним моніторингом артеріального тиску, електролітів сироватки та маси тіла [35]. Пацієнтам із ніктурією через зменшення ємності сечового міхура можна розглянути вечірнє застосування антимускаринових засобів.

Коментар робочої групи: На момент розробки клінічної настанови лікарські засоби толтеродин та фезотеродин в Україні не зареєстровані.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Немедикаментозними терапевтичними заходами нейрогенного розладу сечового міхура в контексті ХП повинні бути тренування сечового міхура, щоденне коригування споживання рідини та уникнення вживання кофеїну, алкоголю та газованих напоїв.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Рекомендація	Нові положення (2023)
Щоб уникнути соціальної стигматизації, спричиненої нетриманням сечі, слід рекомендувати використання допоміжних засобів.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Рекомендація	Нові положення (2023)
Антимускаринові препарати (соліфенацин, троспіум, дарифенацин) слід застосовувати для медикаментозного лікування почастішання позивів до сечовипускання та нетримання сечі внаслідок надмірної активності детрузора сечового міхура у пацієнтів із хворобою Паркінсона.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Рекомендація	Нові положення (2023)
Агоністи β3-рецепторів (наприклад, мірабегрон) можна використовувати для лікування частого сечовипускання та нетримання сечі через надмірну активність детрузора сечового міхура у пацієнтів із хворобою Паркінсона, які мали неадекватну відповідь на антимускаринові препарати, які не переносять антимускаринові препарати або яким антимускаринові препарати протипоказані.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Рекомендація	Нові положення (2023)
Для лікування гіперактивності детрузора можна розглядати внутрішньоміхурову ін'єкцію ботулінічного токсину А пацієнтам, які не дали адекватної відповіді на спроби пероральної терапії, за умови, що рівень рухової та когнітивної здатності пацієнта дозволяє наступну чисту періодичну самокатетеризацію.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Рекомендація	Нові положення (2023)
Для немедикаментозного лікування ніктурії пацієнтам слід рекомендувати обмежити споживання рідини в другу половину дня/ввечері, уникати вживання алкоголю ввечері та прагнути підняти верхню частину тіла на 10–20° під час сну.	

Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус

Рекомендація	Нові положення (2023)
Для лікування нічної поліурії можна розглядати вечірню терапію десмопресином під ретельним контролем артеріального тиску, рівня електролітів у сироватці крові та маси тіла.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Рекомендація	Нові положення (2023)
Для лікування ніктурії внаслідок зменшення ємності сечового міхура у пацієнтів із хворобою Паркінсона слід розглянути терапію антимускариновими препаратами (соліфенацин, троспіум, дарифенацин).	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 94: Як діагностується еректильна дисфункція при ХП?

Передумови

Еректильна дисфункція визначається як нездатність досягти та підтримувати ерекцію пеніса, достатню для задовільного статевого акту (Консенсусна конференція NIH, 1993). Еректильна дисфункція має великий вплив на якість життя та самопочуття пацієнта. Частота еректильної дисфункції експоненціально зростає зі старшим віком [36]. Зниження лібідо, еректильна дисфункція та обмеження еякуляції спостерігаються приблизно у 80% пацієнтів чоловічої статі з ХП [8].

Доказова база

Діагноз еректильної дисфункції викладено у відповідних рекомендаціях Німецького товариства неврології (DGN) [37].

Результат

Сьогодні діагностика еректильної дисфункції в першу чергу в руках урологів. Детальний анамнез важливий для виявлення модифікованих причин і факторів ризику. Зокрема, для виявлення еректильної дисфункції, викликаной прийомом медикаментів, необхідна детальна історія прийому ліків, наприклад, лікування СІЗЗС або β -блокаторами. Необхідно отримати як неврологічний, так і урологічний статус і обстежити на предмет захворювання периферичних артерій. Лабораторне обстеження повинно включати серцево-судинні фактори ризику (рівень глюкози натще, HbA1c, ліпідний статус) і загальні причини полінейропатії (параметри функції нирок і печінки, електрофорез сироваткових білків, рівні вітамінів B1, B6, B12 і фолієвої кислоти), а у пацієнтів з гінекомастією - визначення гормонів (тестостерону). Якщо є підозра на недостатність артеріального кровопостачання, в окремих випадках може знадобитися провокаційний тест (+/- сонографія судин) із внутрішньоартеріальним застосуванням алпростадилу. Додаткові електрофізіологічні дослідження (наприклад, соматосенсорні викликані потенціали статевого нерва) можуть надати непрямі докази ураження нейрогенного генезу [37], [4].

Рекомендація	Нові положення (2023)
Діагностика пацієнтів із підозрою на еректильну дисфункцію повинна проводитись у міждисциплінарній співпраці з колегами-урологами. Основна діагностика включає детальний анамнез, клініко-неврологічне та клініко-урологічне обстеження, а також лабораторну діагностику. За необхідності може знадобитися додаткова діагностика; з неврологічної точки зору перш за все відіграють роль електрофізіологічні дослідження.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 95: Як лікується еректильна дисфункція при ХП?

Передумова

Еректильна дисфункція може істотно знизити якість життя і самопочуття пацієнтів. Частота еректильної дисфункції експоненціально зростає з віком [36]. Зниження лібідо, еректильна дисфункція та обмеження еякуляції спостерігаються приблизно у 80% пацієнтів чоловічої статі з ХП [8] і тому становлять значну проблему.

Доказова база

Лікування еректильної дисфункції у пацієнтів з хворобою Паркінсона ґрунтується на висновках експертів і викладена в рекомендаціях відповідних професійних товариств і систематичних оглядах [10], [37], [4].

Результат

Ефективність пероральних інгібіторів фосфодіестерази 5 (ФДЕ-5) (силденафіл, тадалафіл, варденафіл) детально досліджено в систематичних оглядах [38], [10]. Силденафіл досліджували в 4 високоякісних дослідженнях за участю 75 пацієнтів чоловічої статі [39], [40], [41], [42] і його ефективність щодо еректильної дисфункції у пацієнтів із ХП достатньо доведено. Що стосується безпеки препарату, важливо враховувати можливі несприятливі серцево-судинні наслідки та загострення ортостатичної гіпотензії. Систематичний огляд, спрямований на опосередковане порівняння ефективності різних інгібіторів ФДЕ (силденафіл, тадалафіл, варденафіл), показує, що всі інгібітори ФДЕ-5 однаково ефективні [43]. Однак інгібітори ФДЕ-5 з тривалим періодом напіврозпаду (тадалафіл) слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з підтвердженою ортостатичною гіпотензією, оскільки існує ризик розвитку тривалої артеріальної гіпотензії, яка часто потребує лікування. Можна розглянути можливість інтрауретрального або інтракавернозного застосування вазодилататорних простагландинів, хоча на сьогоднішній день не проводилося досліджень у пацієнтів з ХП і існує підвищений ризик пріапізму та кровотечі [44], [4]. Серії випадків і багатоцентрове подвійне сліпе дослідження свідчать про позитивний терапевтичний ефект апоморфіну (застосовуваного сублінгвально або підшкірно) на еректильну дисфункцію [45], [46]. Механічні допоміжні засоби використовувалися в окремих випадках; відповідні допоміжні засоби є прийнятною терапевтичною альтернативою лише для невеликої частини пацієнтів [4].

Рекомендація	Нові положення (2023)
Для медикаментозної терапії еректильної дисфункції у пацієнтів з хворобою Паркінсона. при низькому серцево-судинному ризику під час статевого акту слід розглянути терапію інгібітором ФДЕ-5 (силденафіл). Слід враховувати можливе виявлення/посилення ортостатичної гіпотензії.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Коментар робочої групи: На момент розробки клінічної настанови лікарський засіб варденафіл в Україні не зареєстрований.

Запитання 96: Як діагностується ортостатична гіпотензія при ХП?

Передумова

Нейрогенна ортостатична гіпотензія є поширеною немоторною ознакою ХП з оціночною поширеністю 30,1% (95% ДІ: 22,9–38,4%, [47]). Ортостатична гіпотензія може виникнути на будь-якій стадії захворювання, хоча частота зростає з похилим віком і більшою тривалістю захворювання [48]. Пацієнти зазвичай повідомляють про неспецифічні симптоми та скарги, такі як поява запаморочення, що залежить від положення, і відчуття запаморочення. Деякі пацієнти відчують тимчасову втрату свідомості (непритомність). Тому нейрогенна ортостатична гіпотензія є частою причиною падінь і значним фактором ризику виникнення супутніх захворювань. Патофізіологічно передбачається, що ортостатична гіпотензія, спричинена ХП, включає денервацію периферичних симпатичних волокон. Внутрішні супутні захворювання (включаючи інфекційні захворювання, зневоднення та серцеві захворювання) можуть спричинити або загострити ортостатичну гіпотензію у пацієнтів із ХП. Крім того, ліки, що часто застосовуються для лікування ХП, можуть посилювати симптоми ортостатичної гіпотензії.

Доказова база

Визначення ортостатичної гіпотензії ґрунтувалося на консенсусі експертів [49], [50]. Рекомендації щодо діагностики синкопе були розроблені експертною комісією Європейського товариства кардіологів (ESC) [50] і узагальнені у відповідних рекомендаціях Німецького товариства неврологів (DGN) [51].

Результат

Ортостатична гіпотензія визначається як зниження систолічного артеріального тиску щонайменше на 20 мм рт. ст. або діастолічного артеріального тиску щонайменше на 10 мм рт. ст. протягом трьох хвилин після стояння або під час обстеження на нахиленому столі (зі зміною положення щонайменше на 60° від положення лежачи). Крім того, ортостатичну гіпотензію можна діагностувати за падінням систолічного артеріального тиску нижче 90 мм рт.ст. під час стояння (незалежно від різниці в падінні артеріального тиску) [49], [50]. Консенсус експертів схвалює два методи визначення ортостатичної гіпотензії, які слід використовувати для діагностики ортостатичної гіпотензії у пацієнтів із ХП. Необхідно розглянути наступне: активний тест стоячи («тест Шеллонга», вимірювання в положенні лежачи та щохвилини стоячи протягом принаймні 3 хвилин) та обстеження нахилоного столу (у вертикальному положенні щонайменше на 60°). Нейрогенний генез, характерний для ХП, можна ідентифікувати на основі ригідності пульсу або шляхом визначення коефіцієнта нейрогенної ортостатичної гіпотензії [50], [52], [53].

Рекомендація	Нове положення (2023)
Для діагностики ортостатичної гіпотензії у пацієнтів з ХП слід провести тест Шеллонга. За наявності можна розглянути тест на нахиленому столі, оскільки він надає більш повну інформацію.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 97: Як лікується ортостатична гіпотензія при хворобі Паркінсона?

Передумова

Ортостатична гіпотензія визначається як зниження систолічного артеріального тиску щонайменше на 20 мм рт. ст. або діастолічного артеріального тиску щонайменше на 10 мм рт. ст. протягом трьох хвилин після вставання порівняно зі значеннями в положенні лежачи. При падінні систолічного артеріального тиску нижче 90 мм рт. ст. у положенні стоячи (незалежно від різниці в падінні артеріального тиску) критерії ортостатичної гіпотензії також вважаються виконаними [49], [50]. Нейрогенний генез, характерний для ХП, можна ідентифікувати за допомогою ригідності пульсу або визначення коефіцієнта нейрогенної ортостатичної гіпотензії [50], [54], [52], [53]. Ортостатична гіпотензія є поширеним супутнім симптомом ХП з поширеністю близько 30% [47] і може бути виявлена, посилена або загострена препаратами, які застосовують для лікування ХП (наприклад, леводопою) або внутрішніми супутніми захворюваннями (інфекціями, серцевими захворюваннями тощо). Ортостатична гіпотензія може призвести до тимчасової втрати свідомості (синкопе), що іноді може призвести до серйозних наслідків. Лікування ортостатичної гіпотензії становить особливе клінічне завдання.

Доказова база

Лікування симптоматичної ортостатичної гіпотензії ґрунтується переважно на експертних висновках, що викладені в рекомендаціях відповідних професійних товариств, у систематичних оглядах та у публікаціях у високореєтингових виданнях [50], [55], [56], [10], [51].

Результат

Рекомендації експертів ґрунтуються на дослідженнях, які переважно вивчали змішану популяцію пацієнтів (пацієнти з ортостатичною гіпотензією різного генезу) та часто включали лише незначну кількість спостережень. Дизайн дослідження також зазвичай не відповідає вимогам, що висуваються до реєстраційних клінічних випробувань внаслідок чого рекомендації переважно базуються на клінічному досвіді експертів.

При лікуванні ортостатичної гіпотензії при ХП рекомендується використовувати поетапний підхід [50], [55], [56]. По-перше, слід виключити або лікувати фактори, що посилюють ортостатичну гіпотензію (інфекційні захворювання, супутні серцеві захворювання, зневоднення, поєднання кількох антигіпертензивних препаратів).

На наступному етапі можна розглянути нефармакологічні терапевтичні заходи. Швидке вживання холодної води призвело до значного підвищення артеріального тиску щонайменше у шести дослідженнях, яке тривало близько 30 хвилин [57], [58], [59], [60]. Згідно з наявними дослідженнями [61], [62], тривалішого ефекту (>45 хвилин) не слід очікувати. Надмірне споживання солі не мало адитивного ефекту в трьох дослідженнях, які вивчали це [63], [64], [65], і тому не може бути рекомендовано як додатковий захід, якщо гідратація адекватна. Після вживання великих порцій їжі спостерігається значне зниження артеріального тиску [66], тому доцільно вживати кілька менших порцій їжі протягом дня. Сон з припіднятим положенням голови в поєднанні з медикаментозним збільшенням об'єму крові за допомогою флудрокортизону вивчали у відкритих дослідженнях, і обидва дослідження показали підвищення артеріального тиску та покращену толерантність до ортостатичного навантаження [67], [68]. Фізичні контрзаходи (присідання або схрещування ніг та напруження м'язів ніг, сідниць, живота та рук) у продромальній фазі непритомності можуть стабілізувати артеріальний тиск [69], [70], [71], [72]. Носіння компресійного бандажа черевної порожнини призвело до підвищення артеріального тиску та полегшення симптомів артеріальної гіпертензії у двох рандомізованих перехресних дослідженнях та двох незалежних серіях випадків [73], [74], [72], [69]. Носіння компресійних панчіх виявилось гіршим за інші (нефармакологічні) терапевтичні заходи у двох невеликих дослідженнях [75], [76], тому можна обійтися без терапевтичного втручання з компресійними панчолами.

Мідодрин вивчали в кількох рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях з різними дизайнами та різними компараторами, і ефективність мідодрину була встановлена [77], [78], [79], [80], [81], [82]. Існують занепокоєння, пов'язані з розвитком гіпертензії у положенні лежачи на спині та затримки сечі. Парестезія, генералізований свербіж або локальний свербіж шкіри голови, пілоерекція та озноб є відносно поширеними та іноді неприємними побічними реакціями на мідодрин.

Флудрокортизон можна розглядати як додатковий варіант лікування, хоча доказів цього недостатньо, а рекомендація ґрунтується на клінічному досвіді. Як достовірні докази можна навести два рандомізовані подвійні сліпі перехресні дослідження з невеликими вибірками [83], [80], згідно з якими в одному з двох досліджень близько половини пацієнтів не досягли результатів лікування, і тому необхідні часті повторні оцінки ефекту лікування [80]. Щодо безпеки препарату, при застосуванні флудрокортизону також слід враховувати виникнення артеріальної гіпертензії у положенні лежачи на спині. Крім того, під час лікування флудрокортизоном можуть виникати електролітні порушення.

Існують докази ефективності лікування дроксидопою, отримані в шести рандомізованих контрольованих дослідженнях у пацієнтів з ХП, множинною системною атрофією та ізольованою вегетативною недостатністю. Чотири з цих досліджень [84], [85], [86], [87] змогли продемонструвати позитивний терапевтичний ефект лікування дроксидопою, тоді як два дослідження не досягли первинної кінцевої точки [88], [89]. Деякі інші клінічні дослідження та серії випадків, зі значно меншою кількістю випадків, підтверджують позитивний терапевтичний ефект дроксидопи [90], [91], [92], [93], [94], [95], [96], [97]. Також є результати довгострокового спостереження, які свідчать про прийнятний профіль довгострокових побічних ефектів [98]. На основі цього дослідження препарат був схвалений Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США; у Європі дроксидопа офіційно не схвалена Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА) для лікування ортостатичної гіпотензії. Подібно до інших фармакологічних втручань, у пацієнтів, які отримують дроксидопу, можна очікувати гіпертензію в положенні лежачи на спині. Були опубліковані й менші серії випадків лікування атомоксетином, йохімбіном, піридистигміном [55]. Однак клінічне застосування останніх препаратів часто обмежується спеціалізованими центрами розладу автономної нервової системи.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Для лікування ортостатичної гіпотензії у пацієнтів з ХП слід використовувати наступну покрокову схему: 1. Усунути/лікувати обтяжуючі/провокуючі фактори (інфекційні захворювання, зневоднення тощо) 2. Перегляд супутніх ліків (якщо застосовуються антигіпертензивні засоби, слід звернутися до питання про зменшення дози/припинення їх прийому) 3. Застосовуйте немедикаментозні терапевтичні заходи (див. рекомендації нижче) 4. Початок прийому ліків, що підвищують артеріальний тиск (див. рекомендації нижче).	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Рекомендація	Нові положення (2023)
Для лікування ортостатичної гіпотензії у пацієнтів з ХП слід рекомендувати такі нефармакологічні методи лікування: 1. Достатнє споживання рідини та солі, за умови відсутності внутрішніх протипоказань (наприклад, серцевої, печінкової або ниркової недостатності)	

2. Уникнення великих порцій їжі або надмірного вживання алкоголю 3. Уникнення впливу тепла 4. Підняття верхньої частини тіла на 10–20° під час сну 5. Носіння компресійного бандажа для живота протягом дня ефективніше, ніж компресійні панчохи 6. Ізометричні прийоми підвищення артеріального тиску в продромальній фазі непритомності (наприклад, скорочення м'язів ніг, сідниць, живота та рук)
Сила консенсусу: 95%, консенсус

Рекомендація	Нові положення (2023)
Для лікування ортостатичної гіпотензії у пацієнтів з ХП терапію мідодрином слід розглядати як фармакологічний захід.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Рекомендація	Нові положення (2023)
Для лікування ортостатичної гіпотензії у пацієнтів з ХП терапію флудрокортизоном можна розглядати як фармакологічний захід.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Рекомендація	Змінені положення (2023)
Для лікування ортостатичної гіпотензії у пацієнтів з ХП терапію дроксиδοпою (L-Threo-DOPS) можна розглядати як фармакологічний захід (застосування поза показаннями).	
Сила консенсусу: 95%, консенсус	

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами мідодрин та дроксидопа в Україні не зареєстровано.

Запитання 98: Як діагностується нічна гіпертензія при ХП?

Передумови

Окрім ортостатичної гіпотензії, нічна (або лежачи на спині) гіпертензія часто становить серйозну терапевтичну проблему. Це парадоксальна гіпертензія в положенні лежачи на спині, яка розвивається приблизно у половини пацієнтів з нейрогенною артеріальною гіпертензією, може бути тяжкою та тривати кілька годин під час сну (нічна гіпертензія). Така гіпертензія відрізняється від есенціальної артеріальної гіпертензії тим, що більшість пацієнтів з гіпертензією в положенні лежачи на спині мають нормальні або знижені значення артеріального тиску в положенні сидячи та відчувають сильні падіння артеріального тиску в положенні стоячи. Антигіпертензивні препарати, що використовуються для лікування артеріальної гіпертензії (АГ), можуть виявляти або посилювати перебіг гіпертензії в положенні лежачи на спині, хоча гіпертензія в положенні лежачи також може розвинути незалежно від лікування антигіпертензивними препаратами [99]. Основи патофізіології ще не

повністю вивчено. Як можливі причини обговорюються порушення аферентних, центральних та еферентних шляхів артеріальної барорефлекторної дуги, порушення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та гіперчутливість судинних адренорецепторів. Можливі ускладнення гіпертензії в положенні лежачи на спині можуть включати хронічне ураження органів-мішеней, гіпертонічні кризи та супутні захворювання, а також підвищений тиск у натрійурезі та пов'язане з ним посилення симптомів гіпертензії.

Доказова база

Рекомендації відповідних професійних товариств (Американського товариства автономної нервової системи, Європейська федерація товариств автономної нервової системи та Європейського товариства гіпертензії) щодо діагностики гіпертензії в положенні лежачи на спині у пацієнтів з нейрогенною ортостатичною гіпотензією були представлені в консенсусній статті [99]. Крім того, застосовуються рекомендації щодо діагностики та лікування гіпертензії з національної настанови з догляду «Гіпертонія» [54].

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови в Україні є чинним «Уніфікований протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)» від 12.09.2024 з яким можна ознайомитись за посиланням <https://www.dec.gov.ua/mtd/arterialna-gipertenziya-2/>.

Результат

У пацієнтів з нещодавно діагностованою нейрогенною ортостатичною гіпотензією скринінг на гіпертензію в положенні лежачи на спині та нічну гіпертензію можна розглянути під час постановки діагнозу та проводити регулярно протягом всього періоду захворювання. Зокрема, відповідні роз'яснення корисні на початку лікування антигіпертензивними препаратами або при збільшенні їх дози, або коли пацієнти з нейрогенною серцево-судинною вегетативною недостатністю скаржаться на множинні епізоди ніктурії або розвивається набряк в ділянці гомілок і стоп.

Фаза тесту Шеллонга в положенні лежачи на спині дає початкове уявлення про наявність гіпертензії в положенні лежачи на спині (див. визначення нижче). Крім того, пацієнту слід розглянути можливість ведення щоденника артеріального тиску (вимірювання в різний час доби; принаймні тричі на день (вранці, вдень та перед сном) у положенні лежачи, сидячи та стоячи), щоб отримати уявлення про циркадні та залежні від активності флюктуації артеріального тиску. На другому етапі можна розглянути амбулаторне 24-годинне довготривале вимірювання артеріального тиску для визначення наявності нічної гіпертензії та документування абсолютних значень артеріального тиску протягом дня. Для забезпечення точної інтерпретації 24-годинного вимірювання артеріального тиску пацієнтам слід доручити вести щоденник активності в день обстеження, записуючи час прийому ліків (особливо антигіпотензивних та антигіпертензивних препаратів), їжі, фізичну активність та будь-які нічні пробудження, наприклад, для користування туалетом. Діагноз гіпертензії в положенні лежачи на спині визначається систолічним артеріальним тиском ≥ 140 мм рт.ст. та/або діастолічним артеріальним тиском ≥ 90 мм рт.ст., виміряним після щонайменше 5 хвилин відпочинку в положенні лежачи на спині у пацієнтів з раніше відомою нейрогенною ортостатичною гіпотензією [99].

Розрізняють такі ступені тяжкості:

- Легка гіпертензія в положенні лежачи на спині: систолічний артеріальний тиск 140–159 мм рт. ст. або діастолічний 90–99 мм рт. ст.;
- Помірна гіпертензія в положенні лежачи на спині: систолічний артеріальний тиск 160–179 мм рт. ст. або діастолічний 100–109 мм рт. ст.;
- Тяжка гіпертензія в положенні лежачи на спині: якщо систолічний артеріальний тиск ≥ 180 мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск ≥ 110 мм рт. ст.

Крім того, нічна гіпертензія часто зустрічається у пацієнтів із серцево-судинною вегетативною недостатністю, що пов'язано з втратою фізіологічного падіння артеріального тиску (>10%) під час сну. Розрізняють два нічні профілі артеріального тиску:

- зменшене падіння: характеризується середнім падінням артеріального тиску вночі <10% відносно середніх значень артеріального тиску вдень;
- відсутність зниження АБО підвищення: коли середній артеріальний тиск не знижується або навіть підвищується протягом ночі.

Рекомендація	Нові положення (2023)
У пацієнтів з хворобою Паркінсона та нейрогенною ортостатичною гіпотензією для діагностики гіпертензії в положенні лежачи на спині або нічної гіпертензії слід спробувати провести тест Шеллонга з фазою перебування в положенні лежачи на спині тривалістю щонайменше 5 хвилин, вести щоденник артеріального тиску та проводити амбулаторне 24-годинне довготривале вимірювання артеріального тиску.	
Сила консенсусу: 95%, консенсус	

Запитання 99: Як лікується нічна гіпертензія при ХП?

Передумова

Парадоксальна гіпертензія в положенні лежачи на спині, яка виникає приблизно у половини пацієнтів з нейрогенною ортостатичною гіпотензією, може спричинити хронічне ураження органів-мішеней, гіпертонічні кризи (та супутні захворювання) та підвищений нічний тиск (натрійурез) зі збільшенням епізодів ніктурії та симптомів ортостатичної гіпотензії наступного дня. Це робить лікування нічної та гіпертензії в положенні лежачи на спині особливо важливим.

Доказова база

Рекомендації щодо лікування нічної гіпертензії при ХП базуються переважно на думках експертів та окремих клінічних дослідженнях з невеликою кількістю випадків. Тут застосовуються твердження щодо лікування гіпертензії в положенні лежачи на спині у пацієнтів з нейрогенною ортостатичною гіпотензією відповідних професійних товариств (Американського товариства автономної нервової системи, Європейська федерація товариств автономної нервової системи та Європейського товариства гіпертензії) [100]. Діагностика та лікування гіпертензії також описані в національній рекомендації з лікування «Гіпертензія» [54].

Результат

Немає прямих доказів ефективності немедикаментозних методів лікування та рекомендацій щодо дій. Рекомендації експертів [100] ґрунтуються на непрямих висновках досліджень з різними цілями. Рекомендації щодо препаратів також переважно базуються на фармакокінетичних та фармакодинамічних міркуваннях та непрямих доказах ефективності. Для лікування нічної або гіпертензії в положенні лежачи на спині у пацієнтів з ХП експерти рекомендують використовувати покрокову схему [100]. На вершині покрокового плану знаходяться нефармакологічні профілактичні та поведінкові заходи (уникнення лежання протягом дня, навчання пацієнтів щодо часу прийому будь-яких ліків, що підвищують артеріальний тиск (наприклад, не приймати їх після 16:00), зменшення споживання рідини ввечері, вживання невеликої кількості їжі перед сном, підняття верхньої частини тіла на 10–20° під час сну). Якщо одночасно присутня ортостатична гіпотензія, що потребує лікування,

слід розглянути можливість уникнення препаратів тривалої дії (наприклад, флудрокортизону) на користь препаратів короткої дії (наприклад, мідодрину, ефедрину, дроксидопи).

У відкритому обсерваційному дослідженні [34] було показано значне зниження артеріального тиску в положенні лежачи на спині при трансдермальному застосуванні нітрогліцерину. Рандомізоване, плацебо-контрольоване та подвійне сліпе дослідження за участю 11 пацієнтів продемонструвало, що прийом лозартану перед сном призвів до помітного зниження артеріального тиску [101]. Аналогічна ситуація спостерігається і з еплереноном, для якого у подвійному сліпому перехресному дослідженні було продемонстровано суттєве зниження нічного артеріального тиску [102]. У подвійному сліпому рандомізованому порівняльному дослідженні силденафіл та небіволол були пов'язані зі значним зниженням артеріального тиску. У цьому дослідженні метопролол був активним препаратом порівняння, який не впливав на гіпертензію в положенні лежачи на спині [103]. Також було показано, що клонідин знижує нічний артеріальний тиск у рандомізованому дослідженні за участю 23 пацієнтів [104].

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб ефедрин в Україні зареєстрований тільки у складі комбінованих лікарських засобів, а нітрогліцерин для трансдермального застосування не зареєстрований.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Для лікування (нічної) гіпертензії в положенні лежачи на спині у пацієнтів з ХП слід застосовувати наступний покроковий план:	
1. Нефармакологічна профілактика та поведінкові заходи (див. рекомендації нижче). 2. Перехід від препаратів, що підвищують артеріальний тиск, тривалої дії до препаратів короткої дії. 3. Фармакологічне зниження артеріального тиску (див. рекомендації нижче).	
Сила консенсусу: 95%, консенсус	

Рекомендація	Нові положення (2023)
Для профілактики та лікування (нічної) гіпертензії в положенні лежачи на спині у пацієнтів з ХП слід вживати таких нефармакологічних профілактичних та поведінкових заходів:	
1. Уникайте лежання протягом дня. 2. Інформування пацієнтів щодо часу прийому будь-яких ліків, що підвищують артеріальний тиск (не приймати після 16:00). 3. Зменшення споживання рідини у вечірні години (після 18:00). 4. Вживання невеликої кількості їжі перед сном. 5. Підніміть верхню частину тіла на 10–20° під час сну.	
Сила консенсусу: 95%, консенсус	

Рекомендація	Нові положення (2023)
Для медикаментозного лікування нічної гіпертензії в положенні лежачи на спині можна розглянути вечірнє застосування клонідину, еплеренону, лозартану, небівололу, нітрогліцерину (трансдермальне застосування) або силденафілу.	

Автори: Клаудія Тренквальдер, Дірк Войталла

Запитання 100: Як діагностується закреп при ХП?

База доказів

Пошук літератури виявив огляди, мета-аналіз та рекомендації AWMF 2022 року щодо хронічних закрепів, засновані на консенсусі, які значною мірою зосереджені на закрепах у пацієнтів з ХП і містять інформацію про терапевтичні заходи. Ці рекомендації були використані як основа, а в деяких областях доповнені та змінені з урахуванням особливостей та патофізіології, типових для ХП.

Патогенез закрепу при ХП в першу чергу спричинений самим захворюванням і посилюється кількома факторами: важливу роль відіграє зниження фізичної активності, а також знижений м'язовий тонус м'язів живота та дієта з невеликою кількістю клітковини та недостатнім споживанням рідини. Це, разом зі зниженою моторикою шлунково-кишкового тракту при ХП, призводить до подовження часу проходження їжі та навіть може спричинити мегаколон [105]. Крім того, ліки від ХП також можуть посилювати закрепи, особливо всі антихолінергічні середники [106], [107]. У рекомендаціях AWMF «Хронічний закреп» у таблиці 4 перелічено численні ліки, які можуть спричинити або погіршити закреп. Окрім антихолінергічних препаратів для лікування ХП, закреп можуть провокувати наступні препарати: опіюїди, трициклічні антидепресанти, антациди, що містять кальцій, антигіпертензивні засоби, спазмолітики, симпатоміметики, діуретики.

Ще однією рідкісною причиною закрепу при ХП є анізм, відсутність розслаблення або мимовільні скорочення сфінктера під час дефекації. Це дуже рідкісний симптом, який також називають «закрепом виходу» [105].

Результат

У пацієнтів із ХП та закрепом є повідомлення про такі симптоми: утруднене випорожнення, твердий стілець, може пройти кілька днів без випорожнення та відчуття переповнення, іноді з болем у животі. Ці симптоми можуть проявлятися як ознака продромального ХП. Численні когортні дослідження та мета-аналіз зараз підтверджують, що закреп є одним із дуже ранніх немоторних симптомів і у поєднанні з гіпосмією - незначними руховими порушеннями та розладом поведінки у фазі швидкого сну значно підвищує ймовірність переходу від премоторної фази до маніфестного клінічного етапу ХП [108]. Одне з найбільших нейропатологічних досліджень на цю тему показує, що ХП патологія тілець Леві була продемонстрована в шлунково-кишковій системі з ретрокаудальним градієнтом, що починається у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, та вираженими змінами далі каудально, у блукаючому нерві та симпатичному стовбурі, з частотою до 80% [109].

При клінічному діагнозі ХП у 24–63% уражених осіб спостерігається закреп залежно від діагностичних критеріїв, що використовуються для визначення закрепу [110]. З часом це сягає 90% [105]. Закреп описується як один із найважливіших симптомів для якості життя на ранній стадії ХП і зустрічається частіше, ніж суб'єктивно повідомляється [105].

Причини рекомендації

У рекомендаціях AWMF щодо «Хронічного закрепу» [111] пояснюються проблеми визначення закрепу в повсякденній клінічній практиці, які також виникають майже ідентично у пацієнтів із ХП: Probert et al. вже в 1994 році вказували на розбіжність між суб'єктивно повідомленим закрепом та консенсусними визначеннями. Ця невідповідність зберігається й донині та призводить до значної варіабельності зареєстрованої поширеності. Одна з головних труднощів полягає в тому, що, наприклад, суто об'єктивне визначення закрепу є неможливим.

Визначення закрепку засноване виключно на частоті випорожнень, не враховує весь спектр симптомів пацієнтів із хронічним закрепом, і таке визначення не охоплює значну частину пацієнтів. Є багато пацієнтів, яким, наприклад, дуже важко і лише з великими зусиллями та сильним напруженням вдається випорожнитися, що може траплятися і щодня. Також було показано, що, наприклад, аналіз часу проходження через шлунково-кишковий тракт більше корелює з консистенцією калу, ніж з частотою випорожнень. Через ці труднощі на міжнародному рівні було встановлено визначення, які включають поєднання суб'єктивних (таких як сильне напруження або неповне випорожнення) та об'єктивних параметрів (таких як частота випорожнень, консистенція стільця). Чинним міжнародним стандартом у цьому контексті є Римська класифікація IV [112], на основі якої було обрано це визначення [111].

Крім того, рекомендації AWMF рекомендують точний запис симптомів під час постановки первинного діагнозу: «Базовий діагноз хронічного закрепку повинен включати детальний анамнез з аналізом звичок випорожнення, прийому ліків, супутніх симптомів та захворювань, а також можливих причинних захворювань, фізикальне обстеження, включаючи огляд ануса та ректальне пальцеве дослідження з тестуванням тону сфінктера в стані спокою, тиску стискання та спроби дефекації». [111]

Подальші обстеження не рекомендуються, якщо немає сильного дискомфорту та/або болю: «Подальші обстеження слід проводити негайно (без попередньої пробної терапії) у випадках сильного дискомфорту або високого рівня страждань чи попереджувальних симптомів, або ж якщо симптоми погано реагують на пробну терапію. Вони служать, на першому кроці (а) - для виключення органічних причин, а на другому кроці (b) - для уточнення патофізіології за допомогою функціональних тестів». Аналіз калу на бактерії зазвичай не рекомендується [111]. Які додаткові обстеження можна провести, перелічені в рекомендаціях (с. 1539 та таблиця 5 рекомендацій «Хронічний закрп» [111]).

Рекомендація	Нові положення (2023)
Для діагностики закрепку у пацієнтів з хворобою Паркінсона слід використовувати наступні критерії AWMF «Хронічний закрп». Хронічний закрп спостерігається, якщо наступні три критерії присутні протягом щонайменше 3 місяців, причому перший початок симптомів відбувається щонайменше за 6 місяців до постановки діагнозу: - Повинні бути присутніми ≥ 2 з наступних симптомів: - грудкуватий або твердий стілець (шкала форми калу Брістоля 1–2) у $>25\%$ випадків випорожнень; - сильне напруження при $>25\%$ випорожнень; - суб'єктивно неповне випорожнення у $>25\%$ випадків дефекації; - суб'єктивна непрохідність у $>25\%$ випадків випорожнень; - мануальні маневри для полегшення дефекації у $>25\%$ випадків випорожнень (пальцеві маніпуляції, підтримка тазового дна); <3 спонтанних випорожнень на тиждень. - М'який стілець рідко виникає без застосування проносних засобів. - Критерії синдрому подразненого кишківника не виконуються.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 101: Як лікується закрп при ХП?

Доказова база

Пошук літератури виявив три РКД щодо лікування закрепку при ХП та консенсусні рекомендації AWMF 2022 року щодо хронічного закрепку [111].

Загальне лікування закрепів починається з дієти з високим вмістом клітковини [113], достатнього споживання рідини, фізичних вправ та фізіотерапії. Тим не менш, багатьом пацієнтам із ХП потрібне додаткове медикаментозне лікування. Найефективнішим методом лікування для корекції уповільненого кишкового транзиту у пацієнтів з ХП є терапія макроголом. Лікарською альтернативою є прукалоприд, який також використовується у пацієнтів із ХП при виражених закрепах. Диссинергічна дефекація може вимагати дофамінергічної терапії, в окремих випадках - ін'єкцій апоморфіну. А закріп, що виникає у дистальних відділах кишківника може підлягати лікуванню ботулотоксином [114].

Результат

Немедикаментозне лікування включає дієту з високим вмістом клітковини та вживання 1,5-2 літрів рідини щодня. Будь-яке додаткове споживання рідини не має додаткового впливу на закріп («Хронічний закріп», [111]). Слід віддавати перевагу фізичним вправам, що відповідають реальній щоденній активності. «Не слід очікувати терапевтичного ефекту фізичної активності для корекції закрепу, що перевищує нормальний рівень, відповідний віку» (Рекомендація щодо хронічного закрепу [111]). Однак існує зв'язок між закрепом та зниженою фізичною активністю.

Дієта з високим вмістом клітковини може спочатку викликати абдомінальний дискомфорт та навіть біль, але ці симптоми минають після періоду адаптації. Тому для пацієнтів старшого віку в рекомендаціях «Хронічний закріп» рекомендується наступний підхід: «У базовій терапії геріатричних пацієнтів із закрепами слід враховувати індивідуальну переносимість натуральної клітковини та забезпечити достатнє споживання рідини. Можна спробувати призначити розчинну клітковину, якщо геріатричні пацієнти не переносять натуральну клітковину». Особливо важливо зазначити, що клітковина може бути корисною для пацієнтів з ХП, оскільки сприяє зменшенню закрепів, які часто виникають через сповільнений кишковий транзит. «Пацієнти з уповільненим транзитом або розладами акту дефекації гірше реагують на прийом клітковини порівняно з тими, у кого ці розлади не виявлені, та частіше відчувають побічні ефекти від такої терапії». (Керівництво «Хронічний закріп», рекомендація [111]).

Масаж товстої кишки рекомендований для пацієнтів з ХП. Деякі невеликі дослідження продемонстрували його ефективність у покращенні кишкової моторики; масаж живота виявився настільки ж ефективним, як і зміни способу життя [115]. Інше дослідження показує вищу ефективність масажу живота за принципом тенсегріті, який базується на балансуванні напруги м'язів, фасцій та зв'язок порівняно з класичним масажем живота [116].

У рекомендаціях «Хронічний закріп» лікування макроголом рекомендується як препарат першого вибору. «Ефективність та безпека макроголу (поліетиленгліколю 3350 або 4000) при хронічних закрепах були продемонстровані в численних дослідженнях. Мета-аналіз [117] робить висновок, що ПЕГ перевершує лактулозу за частотою випорожнень, формою випорожнень, полегшенням болю в животі та потребою в проносних засобах (краща ефективність з меншою кількістю побічних ефектів) («Хронічний закріп», [111]). Препарат слід запивати достатньою кількістю рідини, а дозування слід коригувати індивідуально. Пацієнтів слід поінформувати, що це препарат, який погано всмоктується.

Іншими речовинами, які слід застосовувати як препарати першої лінії при хронічному закрепі, є комбінація бісакодилу та пікосульфату натрію, обидва з яких також погано всмоктуються.

На сьогоднішній день немає жодного дослідження, яке б безпосередньо порівнювало ПЕГ та бісакодил/пікосульфат натрію. Згідно з мережевим мета-аналізом, бісакодил/пікосульфат натрію видається ефективнішим за ПЕГ [118]. Це також підтверджується тим фактом, що ці речовини здебільшого використовуються як препарати екстреної допомоги в дослідженнях з лікування закрепів («Хронічний закріп», [111]).

Також проводяться два РКД, присвячені використанню пробіотиків у пацієнтів з ХП. У першому РКД було включено 120 пацієнтів, яких рандомізовано до групи, що отримувала

ферментоване молоко з кількома штамами пробіотичних бактерій, у поєднанні з пробіотичною клітковиною, або до групи плацебо. Тривалість дослідження - чотири тижні. У групі лікування спостерігалось значне збільшення кількості випорожнень на тиждень, що вимірювалося за допомогою щоденника стільця. Крім того, показники частоти випорожнень, консистенції стільця та додаткове використання проносних засобів у групі лікування покращилися порівняно з групою плацебо [119]. У другому, моноцентричному подвійному сліпому РКД взяли участь 280 пацієнтів з ХП, 72 з яких отримували лікування пробіотичними капсулами з кількома штамами бактерій, або капсулами плацебо протягом 4 тижнів. Кінцевою точкою, окрім щоденників стільця та змін якості життя, була кількість спонтанних випорожнень на тиждень протягом останніх 2 тижнів лікування. Пробиотики показали значне збільшення кількості випорожнень на тиждень порівняно з плацебо, а також покращення якості життя. 65% учасників дослідження були задоволені лікуванням пробіотиками; один пацієнт передчасно припинив дослідження через несерйозний побічний ефект [120].

Наразі також обговорюється вплив пробіотиків на моторні та немоторні симптоми, такі як когнітивні функції, депресія та психоз. Однак дані довгострокових досліджень недоступні. Це становить особливу проблему для пацієнтів з ХП, оскільки всі фактори, включаючи і медикаментозну терапію, мають бути узгоджені [121].

У рекомендаціях «Хронічний закреп» міститься така загальна рекомендація: «У випадках функціонального хронічного закрепу можна спробувати пробіотики, пребіотики та синбіотики».

При вираженому закрепі доступні засоби для ректального застосування; у рекомендаціях «Хронічний закреп» рекомендуються супозиторії бісакодилу або супозиторії, що вивільняють CO₂.

Доказова база

Окрім настанови «Хронічний закреп» із загальними рекомендаціями щодо лікування хронічного закрепу, існують РКД з дещо відмінними методологіями терапії пробіотиками та масажем живота, спеціально розроблених для ХП.

Рекомендація	Нові положення (2023)
• Для лікування закрепу у пацієнтів з хворобою Паркінсона слід використовувати загальні рекомендації щодо лікування, викладені в керівництві AWMF «Хронічний закреп»: вони рекомендують загальні заходи (вибір найважливіших рекомендацій, подальші детальні рекомендації в оригінальному керівництві). • Слід забезпечити щоденне споживання 1,5–2,0 літрів води. • Необхідно уникати фізичної бездіяльності. • Необхідно уникати регулярного придушення позивів до дефекації. • У базовій терапії геріатричних пацієнтів із закрепами необхідно враховувати індивідуальну переносимість натуральної клітковини та забезпечувати достатнє споживання рідини. • Пацієнтам похилого віку можна спробувати призначити розчинну клітковину, якщо натуральна клітковина не переноситься. • Якщо виникають неприємні супутні симптоми, слід спробувати зменшити споживання клітковини та спочатку надати пріоритет іншим заходам лікування закрепу. • Макрогол слід використовувати як препарат першої лінії. Немає жодних підстав для обмеження періоду прийому. • Пікосульфат/бісакодил натрію та прукалоприд слід призначати як препарати другої лінії пацієнтам, для яких попередня традиційна терапія (спосіб життя, клітковина, традиційна медикаментозна терапія, традиційні проносні засоби) була недостатньо ефективною або погано переноситься. • Ці рекомендації також стосуються геріатричних пацієнтів.	

- Подальші рекомендації щодо медикаментозної терапії включають речовини класу антрахінонів, лінаклотид, плеканатид, цукор та цукрові спирти (лактоза, лактитол, сорбіт та лактоза).
- Рекомендації щодо нефармакологічної терапії включають біологічний зворотний зв'язок та тренування м'язів тазового дна, а також процедури акупунктури (голкутерапія, акупресура, припікання, електроголкутерапія), які можна використовувати при хронічному закрепі.
- Спеціальні рекомендації для пацієнтів з хворобою Паркінсона при хронічному закрепі за показаннями:
 - Пробіотики, пребіотики та синбіотики можна використовувати у пацієнтів з хворобою Паркінсона, слід розглядати при хронічному закрепі без рекомендацій щодо конкретного штаму.
 - Масаж живота та товстої кишки може бути корисним для пацієнтів із хворобою Паркінсона, слід враховувати у випадках хронічного закрепу.

Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарські засоби лінаклотид та плеканатид в Україні не зареєстровані.

Література

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167-78
2. Haensch C. Diagnostik und Therapie von neurogenen Blasenstörungen, S1-Leitlinie, 2020. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 21.07.2023).
3. Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol*. 2015;14(7):720-32
4. Blok B. EAU Guidelines on Neuro-Urology. <https://uroweb.org/guidelines/neuro-urology> (abgerufen am 21.07.2023).
5. Li FF, Cui YS, Yan R, Cao SS, Feng T. Prevalence of lower urinary tract symptoms, urinary incontinence and retention in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:977572
6. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(11):1641-9
7. Sakakibara R, Tateno F, Yamamoto T, Uchiyama T, Yamanishi T. Urological dysfunction in synucleinopathies: epidemiology, pathophysiology and management. *Clin Auton Res*. 2018;28(1):83-101
8. Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E, Tateno F, Uchiyama T, Yamamoto T, Yamanishi T. Bladder, bowel, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2011;2011:924605
9. Konstantinidis C, Kratiras Z, Samarinas M, Skriapas K. Optimal bladder diary duration for patients with suprapontine neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Int Braz J Urol*. 2016;42(4):766-72
10. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord*. 2019;34(2):180-98
11. Sakakibara R, Panicker J, Finazzi-Agro E, Iacovelli V, Bruschini H. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. *Neurourol Urodyn*. 2016;35(5):551-63

12. Wallace SA, Roe B, Williams K, Palmer M. Bladder training for urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;2004(1):Cd001308
13. Corcos J, Gajewski J, Heritz D, Patrick A, Reid I, Schick E, Stothers L. Canadian Urological Association guidelines on urinary incontinence. *Can J Urol.* 2006;13(3):3127-38
14. Takahashi S, Takei M, Asakura H, Gotoh M, Ishizuka O, Kato K, et al. Clinical Guidelines for Female Lower Urinary Tract Symptoms (second edition). *Int J Urol.* 2021;28(5):474-92
15. Zesiewicz TA, Evatt M, Vaughan CP, Jahan I, Singer C, Ordorica R, et al. Randomized, controlled pilot trial of solifenacin succinate for overactive bladder in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(5):514-20
16. Yonguc T, Sefik E, Inci I, Kusbeci OY, Celik S, Aydın ME, Polat S. Randomized, controlled trial of fesoterodine fumarate for overactive bladder in Parkinson's disease. *World J Urol.* 2020;38(8):2013-9
17. Bennett N, O'Leary M, Patel AS, Xavier M, Erickson JR, Chancellor MB. Can higher doses of oxybutynin improve efficacy in neurogenic bladder? *J Urol.* 2004;171(2 Pt 1):749-51
18. Winge K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord.* 2006;21(6):737-45
19. Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol.* 2001;41(6):636-44
20. Kay GG, Ebinger U. Preserving cognitive function for patients with overactive bladder: evidence for a differential effect with darifenacin. *Int J Clin Pract.* 2008;62(11):1792-800
21. Rai BP, Cody JD, Alhasso A, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12(12):Cd003193
22. Cho SY, Jeong SJ, Lee S, Kim J, Lee SH, Choo MS, Oh SJ. Mirabegron for treatment of overactive bladder symptoms in patients with Parkinson's disease: A double-blind, randomized placebo-controlled trial (Parkinson's Disease Overactive bladder Mirabegron, PaDoMi Study). *Neurourol Urodyn.* 2021;40(1):286-94
23. Moussa M, Chakra MA, Dabboucy B, Fares Y, Dellis A, Papatsoris A. The safety and effectiveness of mirabegron in Parkinson's disease patients with overactive bladder: a randomized controlled trial. *Scand J Urol.* 2022;56(1):66-72
24. Cheng B, Huang S, Huang Q, Zhou Z, Bao Y. The efficacy and safety of medication for treating overactive bladder in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis and systematic review of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Urogynecol J.* 2023
25. Geoffrion R. No. 353-Treatments for Overactive Bladder: Focus on Pharmacotherapy - An Addendum. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(12):1221-9
26. Kelleher C, Hakimi Z, Zur R, Siddiqui E, Maman K, Aballéa S, et al. Efficacy and Tolerability of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Monotherapy or Combination Therapies for Overactive Bladder: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol.* 2018;74(3):324-33
27. El Helou E, Labaki C, Chebel R, El Helou J, Abi Tayeh G, Jalkh G, Nemr E. The use of mirabegron in neurogenic bladder: a systematic review. *World J Urol.* 2020;38(10):2435-42
28. 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(4):1453-7
29. Schurch B, de Sèze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol.* 2005;174(1):196-200
30. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2011;60(4):742-50

31. Kabay SC, Kabay S, Yucel M, Ozden H. Acute urodynamic effects of percutaneous posterior tibial nerve stimulation on neurogenic detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn*. 2009;28(1):62-7
32. Amarenco G, Ismael SS, Even-Schneider A, Raibaut P, Demaille-Wlodyka S, Parratte B, Kerdraon J. Urodynamic effect of acute transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in overactive bladder. *J Urol*. 2003;169(6):2210-5
33. Perissinotto MC, D'Ancona CA, Lucio A, Campos RM, Abreu A. Transcutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of lower urinary tract symptoms and its impact on health-related quality of life in patients with Parkinson disease: a randomized controlled trial. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2015;42(1):94-9
34. Shannon J, Jordan J, Costa F, Robertson RM, Biaggioni I. The hypertension of autonomic failure and its treatment. *Hypertension*. 1997;30(5):1062-7
35. Sakakibara R, Matsuda S, Uchiyama T, Yoshiyama M, Yamanishi T, Hattori T. The effect of intranasal desmopressin on nocturnal waking in urination in multiple system atrophy patients with nocturnal polyuria. *Clin Auton Res*. 2003;13(2):106-8
36. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res*. 2000;12(6):305-11
37. Haensch C. Diagnostik und Therapie der erektilen Dysfunktion, S1-Leitlinie, 2018; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 21.07.2023).
38. Lombardi G, Nelli F, Celso M, Mencarini M, Del Popolo G. Treating erectile dysfunction and central neurological diseases with oral phosphodiesterase type 5 inhibitors. Review of the literature. *J Sex Med*. 2012;9(4):970-85
39. Zesiewicz TA, Helal M, Hauser RA. Sildenafil citrate (Viagra) for the treatment of erectile dysfunction in men with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2000;15(2):305-8
40. Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ, Mathias CJ, Fowler CJ. 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(3):371-4
41. Raffaele R, Vecchio I, Giammusso B, Morgia G, Brunetto MB, Rampello L. 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):382-6
42. Bernard BA, Metman LV, Levine L, Ouyang B, Leurgans S, Goetz CG. Sildenafil in the Treatment of Erectile Dysfunction in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2017;4(3):412-5
43. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Indirect comparison of interventions using published randomised trials: systematic review of PDE-5 inhibitors for erectile dysfunction. *BMC Urol*. 2005;5:18
44. Mostile G, Jankovic J. Treatment of dysautonomia associated with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15 Suppl 3:S224-32
45. Dula E, Keating W, Siami PF, Edmonds A, O'Neil J, Buttler S. Efficacy and safety of fixed-dose and dose-optimization regimens of sublingual apomorphine versus placebo in men with erectile dysfunction. The Apomorphine Study Group. *Urology*. 2000;56(1):130-5
46. O'Sullivan JD, Hughes AJ. Apomorphine-induced penile erections in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1998;13(3):536-9
47. Velseboer DC, de Haan RJ, Wieling W, Goldstein DS, de Bie RM. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(10):724-9
48. Palma JA, Gomez-Esteban JC, Norcliffe-Kaufmann L, Martinez J, Tijero B, Berganzo K, Kaufmann H. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: how much you fall or how low you go? *Mov Disord*. 2015;30(5):639-45

49. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011;21(2):69-72
50. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018;39(21):1883-948
51. Diehl R. Synkopen, S1-Leitlinie, 2020, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 08.06.2023).
52. Norcliffe-Kaufmann L, Palma JA, Kaufmann H. A validated test for neurogenic orthostatic hypotension at the bedside. *Ann Neurol.* 2018;84(6):959-60
53. Fanciulli A, Kerer K, Leys F, Seppi K, Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Wenning GK. Validation of the Neurogenic Orthostatic Hypotension Ratio with Active Standing. *Ann Neurol.* 2020;88(3):643-5
54. AWMF-Register-Nr. nvl-009; Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Hypertonie – Konsultationsfassung, Version 1.0. 2022 [zitiert: 2023-06-08]. www.leitlinien.de/hypertonie.
55. Eschlböck S, Wenning G, Fanciulli A. Evidence-based treatment of neurogenic orthostatic hypotension and related symptoms. *J Neural Transm (Vienna).* 2017;124(12):1567-605
56. Wieling W, Kaufmann H, Claydon VE, van Wijnen VK, Harms MPM, Juraschek SP, Thijs RD. Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension. *Lancet Neurol.* 2022;21(8):735-46
57. Jordan J, Shannon JR, Grogan E, Biaggioni I, Robertson D. A potent pressor response elicited by drinking water. *Lancet.* 1999;353(9154):723
58. Jordan J, Shannon JR, Black BK, Ali Y, Farley M, Costa F, et al. The pressor response to water drinking in humans : a sympathetic reflex? *Circulation.* 2000;101(5):504-9
59. Shannon JR, Diedrich A, Biaggioni I, Tank J, Robertson RM, Robertson D, Jordan J. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med.* 2002;112(5):355-60
60. Young TM, Mathias CJ. 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
61. Mathias CJ, Holly E, Armstrong E, Shareef M, Bannister R. The influence of food on postural hypotension in three groups with chronic autonomic failure--clinical and therapeutic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54(8):726-30
62. Senard JM, Brefel C, Carel C, Tran MA, Montastruc JL. Water drinking and the heart. *Lancet.* 1999;353(9168):1971-2
63. Lipp A, Tank J, Franke G, Arnold G, Luft FC, Jordan J. Osmosensitive mechanisms contribute to the water drinking-induced pressor response in humans. *Neurology.* 2005;65(6):905-7
64. Raj SR, Biaggioni I, Black BK, Rali A, Jordan J, Taneja I, et al. Sodium paradoxically reduces the gastropressor response in patients with orthostatic hypotension. *Hypertension.* 2006;48(2):329-34
65. Z'Graggen WJ, Hess CW, Humm AM. Acute fluid ingestion in the treatment of orthostatic intolerance - important implications for daily practice. *Eur J Neurol.* 2010;17(11):1370-6
66. Puvi-Rajasingham S, Mathias CJ. Effect of meal size on post-prandial blood pressure and on postural hypotension in primary autonomic failure. *Clin Auton Res.* 1996;6(2):111-4
67. 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(2):139-45
68. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. *Clin Auton Res.* 2000;10(1):35-42
69. Tutaj M, Marthol H, Berlin D, Brown CM, Axelrod FB, Hilz MJ. Effect of physical countermeasures on orthostatic hypotension in familial dysautonomia. *J Neurol.* 2006;253(1):65-72

70. Ten Harkel AD, van Lieshout JJ, Wieling W. Effects of leg muscle pumping and tensing on orthostatic arterial pressure: a study in normal subjects and patients with autonomic failure. *Clin Sci (Lond)*. 1994;87(5):553-8
71. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Physical manoeuvres for combating orthostatic dizziness in autonomic failure. *Lancet*. 1992;339(8798):897-8
72. Smit AA, Wieling W, Fujimura J, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Akarriou M, et al. Use of lower abdominal compression to combat orthostatic hypotension in patients with autonomic dysfunction. *Clin Auton Res*. 2004;14(3):167-75
73. Fanciulli A, Goebel G, Metzler B, Sprenger F, Poewe W, Wenning GK, Seppi K. Elastic Abdominal Binders Attenuate Orthostatic Hypotension in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2016;3(2):156-60
74. Figueroa JJ, Singer W, Sandroni P, Sletten DM, Gehrking TL, Gehrking JA, et al. Effects of patient-controlled abdominal compression on standing systolic blood pressure in adults with orthostatic hypotension. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(3):505-10
75. Paschen S, Hansen C, Welzel J, Albrecht J, Atrsaei A, Aminian K, et al. Effect of Lower Limb vs. Abdominal Compression on Mobility in Orthostatic Hypotension: A Single-Blinded, Randomized, Controlled, Cross-Over Pilot Study in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(8):2531-41
76. Newton JL, Frith J. The efficacy of nonpharmacologic intervention for orthostatic hypotension associated with aging. *Neurology*. 2018;91(7):e652-e6
77. Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, Opfer-Gehrking TL, McElligott MA, Sheng KN, Low PA. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology*. 1998;51(1):120-4
78. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, et al. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med*. 1993;95(1):38-48
79. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *Jama*. 1997;277(13):1046-51
80. Kaufmann H, Brannan T, Krakoff L, Yahr MD, Mandeli J. Treatment of orthostatic hypotension due to autonomic failure with a peripheral alpha-adrenergic agonist (midodrine). *Neurology*. 1988;38(6):951-6
81. Fouad-Tarazi FM, Okabe M, Goren H. Alpha sympathomimetic treatment of autonomic insufficiency with orthostatic hypotension. *Am J Med*. 1995;99(6):604-10
82. Ramirez CE, Okamoto LE, Arnold AC, Gamboa A, Diedrich A, Choi L, et al. Efficacy of atomoxetine versus midodrine for the treatment of orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension*. 2014;64(6):1235-40
83. 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(11):1543-9
84. Freeman R, Landsberg L, Young J. The treatment of neurogenic orthostatic hypotension with 3,4-DL-threo-dihydroxyphenylserine: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Neurology*. 1999;53(9):2151-7
85. Kaufmann H, Saadia D, Voustantiyouk A, Goldstein DS, Holmes C, Yahr MD, et al. Norepinephrine precursor therapy in neurogenic orthostatic hypotension. *Circulation*. 2003;108(6):724-8
86. Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, Low P, Pedder S, Hewitt LA, et al. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology*. 2014;83(4):328-35
87. Hauser RA, Isaacson S, Lisk JP, Hewitt LA, Rowse G. Droxidopa for the short-term treatment of symptomatic neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease (nOH306B). *Mov Disord*. 2015;30(5):646-54

88. Hauser RA, Hewitt LA, Isaacson S. Droxidopa in patients with neurogenic orthostatic hypotension associated with Parkinson's disease (NOH306A). *J Parkinsons Dis.* 2014;4(1):57-65
89. Biaggioni I, Freeman R, Mathias CJ, Low P, Hewitt LA, Kaufmann H. Randomized withdrawal study of patients with symptomatic neurogenic orthostatic hypotension responsive to droxidopa. *Hypertension.* 2015;65(1):101-7
90. Carvalho MJ, van den Meiracker AH, Boomsma F, Man in 't Veld AJ, Freitas J, Costa O, de Freitas AF. Improved orthostatic tolerance in familial amyloidotic polyneuropathy with unnatural noradrenaline precursor L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine. *J Auton Nerv Syst.* 1997;62(1-2):63-71
91. Mathias CJ, Senard JM, Braune S, Watson L, Aragishi A, Keeling JE, Taylor MD. L-threo-dihydroxyphenylserine (L-threo-DOPS; droxidopa) in the management of neurogenic orthostatic hypotension: a multi-national, multi-center, dose-ranging study in multiple system atrophy and pure autonomic failure. *Clin Auton Res.* 2001;11(4):235-42
92. Kaufmann H, Oribe E, Yahr MD. Differential effect of L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine in pure autonomic failure and multiple system atrophy with autonomic failure. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect.* 1991;3(2):143-8
93. Matsubara S, Sawa Y, Yokoji H, Takamori M. Shy-Drager syndrome. Effect of fludrocortisone and L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine on the blood pressure and regional cerebral blood flow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53(11):994-7
94. Sakoda S, Suzuki T, Higa S, Ueji M, Kishimoto S, Matsumoto M, Yoneda S. Treatment of orthostatic hypotension in Shy-Drager syndrome with DL-threo-3,4-dihydroxyphenylserine: a case report. *Eur Neurol.* 1985;24(5):330-4
95. Kachi T, Iwase S, Mano T, Saito M, Kunimoto M, Sobue I. Effect of L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine on muscle sympathetic nerve activities in Shy-Drager syndrome. *Neurology.* 1988;38(7):1091-4
96. Man in 't Veld AJ, Boomsma F, van den Meiracker AH, Schalekamp MA. Effect of unnatural noradrenaline precursor on sympathetic control and orthostatic hypotension in dopamine-beta-hydroxylase deficiency. *Lancet.* 1987;2(8569):1172-5
97. Biaggioni I, Robertson D. Endogenous restoration of noradrenaline by precursor therapy in dopamine-beta-hydroxylase deficiency. *Lancet.* 1987;2(8569):1170-2
98. Isaacson S, Vernino S, Ziemann A, Rowse GJ, Kalu U, White WB. Long-term safety of droxidopa in patients with symptomatic neurogenic orthostatic hypotension. *J Am Soc Hypertens.* 2016;10(10):755-62
99. Fanciulli A, Jordan J, Biaggioni I, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P, et al. Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS) : Endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH). *Clin Auton Res.* 2018;28(4):355-62
100. Jordan J, Fanciulli A, Tank J, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P, et al. Management of supine hypertension in patients with neurogenic orthostatic hypotension: scientific statement of the American Autonomic Society, European Federation of Autonomic Societies, and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2019;37(8):1541-6
101. Arnold AC, Okamoto LE, Gamboa A, Shibao C, Raj SR, Robertson D, Biaggioni I. Angiotensin II, independent of plasma renin activity, contributes to the hypertension of autonomic failure. *Hypertension.* 2013;61(3):701-6
102. Arnold AC, Okamoto LE, Gamboa A, Black BK, Raj SR, Eljovich F, et al. Mineralocorticoid Receptor Activation Contributes to the Supine Hypertension of Autonomic Failure. *Hypertension.* 2016;67(2):424-9
103. Okamoto LE, Gamboa A, Shibao CA, Arnold AC, Choi L, Black BK, et al. Nebivolol, but not metoprolol, lowers blood pressure in nitric oxide-sensitive human hypertension. *Hypertension.* 2014;64(6):1241-7

104. Shibao C, Gamboa A, Abraham R, Raj SR, Diedrich A, Black B, et al. Clonidine for the treatment of supine hypertension and pressure natriuresis in autonomic failure. *Hypertension*. 2006;47(3):522-6
105. Warnecke T, Schäfer KH, Claus I, Del Tredici K, Jost WH. Gastrointestinal involvement in Parkinson's disease: pathophysiology, diagnosis, and management. *NPJ Parkinsons Dis*. 2022;8(1):31
106. Jost WH. Gastrointestinal motility problems in patients with Parkinson's disease. Effects of antiparkinsonian treatment and guidelines for management. *Drugs Aging*. 1997;10(4):249-58
107. Kenna JE, Bakeberg MC, Gorecki AM, Chin Yen Tay A, Winter S, Mastaglia FL, Anderton RS. Characterization of Gastrointestinal Symptom Type and Severity in Parkinson's Disease: A Case-Control Study in an Australian Cohort. *Mov Disord Clin Pract*. 2021;8(2):245-53
108. Yao L, Liang W, Chen J, Wang Q, Huang X. Constipation in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Neurol*. 2023;86(1):34-44
109. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White Iii CL, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol*. 2010;119(6):689-702
110. Stocchi F, Torti M. Constipation in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017;134:811-26
111. Andresen V, Becker G, Frieling T, Goebel-Stengel M, Gundling F, Herold A, et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie chronische Obstipation der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie & Motilität (DGNM) *Z Gastroenterol*. 2022;60(10):1528-72
112. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016
113. Bae SH. Diets for constipation. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2014;17(4):203-8
114. Farid M, El Monem HA, Omar W, El Nakeeb A, Fikry A, Youssef T, et al. Comparative study between biofeedback retraining and botulinum neurotoxin in the treatment of anismus patients. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24(1):115-20
115. McClurg D, Hagen S, Jamieson K, Dickinson L, Paul L, Cunningham A. Abdominal massage for the alleviation of symptoms of constipation in people with Parkinson's: a randomised controlled pilot study. *Age Ageing*. 2016;45(2):299-303
116. Kassalik K, Andrzejewski W, Wilk I, Brzozowski M, Voyce K, Jaworska-Krawiecka E, et al. The effectiveness of massage based on the tensegrity principle compared with classical abdominal massage performed on patients with constipation. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;61(2):202-11
117. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(7):Cd007570
118. Luthra P, Camilleri M, Burr NE, Quigley EMM, Black CJ, Ford AC. Efficacy of drugs in chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(11):831-44
119. Barichella M, Pacchetti C, Bolliri C, Cassani E, Iorio L, Pusani C, et al. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: An RCT. *Neurology*. 2016;87(12):1274-80
120. Tan AH, Lim SY, Chong KK, MAA AM, Hor JW, Lim JL, et al. Probiotics for Constipation in Parkinson Disease: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Neurology*. 2021;96(5):e772-e82
121. Tan AH, Hor JW, Chong CW, Lim SY. Probiotics for Parkinson's disease: Current evidence and future directions. *JGH Open*. 2021;5(4):414-9

3.11 Сон та денна сонливість

Автори: Friederike Sixel-Döring, Wiebke Herrmann

Запитання 102: Які симптоми розладів сну можуть виникати при ХП?

Передумови

Порушення сну та підвищена денна сонливість є одними з найпоширеніших немоторних симптомів ХП, можуть вражати від 60 до 90% пацієнтів та мати тривалий негативний вплив на якість життя [1], [2]. Крім того, розлади сну пацієнтів становлять значний тягар для їх родичів та осіб, які за ними доглядають [3]. Лікування розладів сну може сприяти кращому самопочуттю і, таким чином, покращенню якості догляду за пацієнтами з ХП. Знання симптомів та основної етіології/патофізіології необхідне для розробки ефективних підходів до лікування.

Доказова база

Були враховані систематичні огляди/мета-аналізи, опубліковані з 2015 року, які узагальнюють поточний стан знань. Додаткову літературу було вилучено з посилань.

Результат

У пацієнтів із ХП можуть спостерігатися такі симптоми розладів сну: труднощі із засинанням та підтримкою сну з відчуттям (суб'єктивно) скороченої тривалості сну (безсоння), біль, а також мимовільні рухи та неспокій у кінцівках (синдром неспокійних ніг/руховий неспокій кінцівок), нічне посилення або рецидив рухових симптомів, таких як гіпокінезія/акінезія та тремор, ніктурія, розлади поведінки (парасомнії), найчастіше розлад поведінки у фазі швидкого сну з нічними кошмарами, вокалізацією та руховими відтвореннями, рідкісні інші (Non-REM) парасомнії, тривога [4], [5], невідновний сон з денною сонливістю та/або втомою, а також зупинки дихання під час сну (сонне апное) [6]. Пацієнти з ХП повідомляють про безсоння переважно у вигляді труднощів з підтримкою сну протягом ночі та раннє пробудження [7], [8], але менше про труднощі із засинанням.

Ці симптоми порушень сну можна пояснити багатофакторною етіологією, яка включає коморбідні розлади сну, рухові та немоторні симптоми паркінсонізму вночі, співіснування та вплив нейропсихіатричних розладів, таких як тривога, депресія та психоз, вегетативні порушення, побічні ефекти препаратів від ХП та наслідки нейродегенерації в центрах регуляції сну [4], [8], [9], [10], [5], [7]. Існує підозра щодо двонаправленого зв'язку між порушеннями сну та прогресуванням захворювання [7]. Коморбідні, так звані первинні розлади сну, – це розлади сну, які зазначені як самостійні діагнози в МКСР-3 (Міжнародній класифікації розладів сну). До них належать синдром неспокійних ніг, порушення дихання, пов'язані зі сном, та парасомнії. Усі ці розлади сну можуть виникати у пацієнтів з ХП, а в деяких випадках можна продемонструвати прямий зв'язок з ХП або іншими альфасинуклеїнопатіями, зокрема розладом поведінки REM-сну.

● Синдром неспокійних ніг (СНН): безсумнівно, існує клінічний збіг між нічним бажанням рухатися при ХП як імітацією СНН, наприклад, у контексті феномену «виснаження», та самого СНН, тому діагностична диференціація може бути складною [4]. Існує кілька досліджень, які вивчали поширеність СНН при ХП, що показали різні результати [11], [12]. Мета-аналіз виявив підвищену загальну поширеність при ХП [13]. Патофізіологія обох захворювань відрізняється, тому наразі вважається, на основі лонгітюдних даних, що СНН є коморбідним захворюванням ХП, але на спочатку у пацієнтів *de novo* виникає з такою ж поширеністю, як і у здорових осіб, але поширеність зростає зі збільшенням тривалості захворювання та вищими дозами дофамінергічної терапії. На питання про те, чи наявність первинного СНН зумовлює підвищений ризик розвитку ХП з часом, наразі неможливо остаточно відповісти [14]; однак, проспективне дослідження на основі анкетування,

принаймні, показало підвищену частоту виникнення ХП у пацієнтів з тяжким перебігом СНН [15].

- **Розлади дихання, пов'язані зі сном (РДС):** Розлади дихання, пов'язані зі сном, включають різні респіраторні події, такі як обструктивне та центральна апное з результатуючими повторними десатураціями та/або реакціями пробудження та симптомами порушення режиму сну, такими як фрагментований нічний сон та денна сонливість. РДС трапляється у пацієнтів з ХП, хоча різні дослідження виявили різні результати щодо точної поширеності та тяжкості РДС при ХП [5]. Оскільки виникнення денної сонливості при ХП, здається, не залежить виключно від тяжкості порушень дихання під час сну, а ризик тяжкого РДС може не збільшуватися при ХП, рекомендуються індивідуалізовані підходи до діагностики та лікування [5]. Слід зазначити, що РДС зазвичай пов'язаний з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень, і тому у випадках тяжкого РДС пацієнти з ХП також повинні отримувати лікування. Нещодавній мета-аналіз також показав, що наявність обструктивного апное сну (ОАС) у пацієнтів з ХП пов'язана з більш вираженими когнітивними та руховими симптомами [16]. Підвищена ніктурія також може бути ознакою синдрому ОАС, як і у випадку пацієнтів з РДС без ХП.

- **Моторні симптоми:** симптоми ХП можуть виникати частіше або повторюватися вночі, наприклад, у сенсі феномену - «виснаження».

Це включає неможливість лягти в ліжку, самостійно вставати, посилення тремору спокою, виникнення болісних дистонічних судом у стані «виключення», особливо вранці, а також актиграфічні ознаки наростатньої гіпокінезії протягом ночі та пропорційно посиленої ніктурії. Ці симптоми передусім сигналізують про нічний дофамінергічний дефіцит [17], [18].

- **Нейропсихіатричні симптоми:** тривожні розлади, депресія, галюцинаторні переживання, психоз, аномальна нічна активність у контексті розладів контролю імпульсів погіршують суб'єктивну та об'єктивну якість сну [19], [20], [21], [5].

- **Вегетативні та інші немоторні симптоми:** немоторні симптоми, такі як ніктурія, запор, рефлюкс, ортостаз, біль та підвищене потовиділення, можуть призвести до порушень сну, зокрема фрагментації сну, або погіршити вже існуючі порушення сну, особливо на більш пізніх стадіях захворювання [22].

- **Побічні ефекти фармакотерапії:** дофамінергічні препарати, особливо агоністи дофамінових рецепторів та амантадин, можуть збільшити фрагментацію сну та зменшити частку глибокого сну [23], [24]. Крім того, денна сонливість та мимовільне засинання пов'язані з використанням дофамінергічних препаратів, особливо агоністів дофамінових рецепторів [25]. Водночас протипаркінсонічна терапія також може покращити якість сну, зокрема шляхом збільшення нічної рухливості [26], [27], тому чистий вплив медикаментозної терапії необхідно розглядати диференційовано. Слід зазначити, що різні агоністи дофамінових рецепторів можуть мати різний вплив на сон залежно від дози, профілю рецепторів та тривалості дії [26], [5].

- **Нейродегенеративні зміни в центрах регуляції сну:** розлад поведінки REM-сну (RBD) вважається продромальною ознакою нейродегенерації, пов'язаної з альфа-синуклеїном, та маркером прогресування ідіопатичної ХП [28], [29]. Таким чином, пацієнти з спочатку клінічно ізольованою RBD (iRBD) мають високу ймовірність розвитку альфа-синуклеїнопатії, тобто ХП, DLB або МСА. З іншого боку, RBD також може виникати коморбідно з іншими нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера або тау-асоційовані атипові синдроми паркінсонізму, хоча в окремих випадках також була продемонстрована гістопатологічна копатологія з альфа-синуклеїном. Рідше RBD також виникає у поєднанні з іншими розладами сну (такими як нарколепсія 1 типу). RBD може випереджати ХП на роки або навіть десятиліття.

- **При ХП описані як зміни мікроструктури, так і прогресуюча деконструкція макроструктури сну зі збільшенням втрати глибокого сну [10], [30], [9], [7], внаслідок чого порушується відновлювальна функція сну для забезпечення метаболічного гомеостазу в мозку. Крім того, підозрюється порушення G-лімфатичної системи – церебрального аналога**

лімфатичної системи, що складається з судинних каналів та астроцитів – через порушення архітектури сну зі зменшенням глибокого сну, що, у свою чергу, сприяє подальшому порушенню центрів регуляції сну та, можливо, також посиленню нейродегенерації шляхом обмеження нічних регенеративних механізмів, включаючи знижений кліренс нейротоксичних білків, таких як амілоїд- β та α -синуклеїн, так що підозрюється двонаправлений зв'язок між розладами сну та нейродегенерацією [7], [31], [32].

•Крім того, у пацієнтів з ХП були продемонстровані порушення циркадних ритмів зі змінами експресії певних «годинникових генів» та, як наслідок, порушення циркадних ритмів секреції АДГ, функції нирок, регуляції артеріального тиску, ритмічного передавача та секреції гормонів, включаючи кортизол та мелатонін, а також прогресуюча втрата орексинергічних нейронів у префронтальній корі та гіпоталамусі, що призводить до значного зниження рівня мелатоніну та орексину [10], [33], [34], [35].

Причини рекомендації

Література показує, що порушення сну є поширеним явищем при ХП та пов'язані з обмеженнями повсякденної діяльності, самопочуттям вночі та якістю життя. Тому необхідна детальна діагностична та терапевтична оцінка порушень сну, а також інших немоторних симптомів при ХП.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Розлади сну при хворобі Паркінсона трапляються часто та з різноманітними симптомами у пацієнтів, що слід враховувати при прийнятті діагностичних та терапевтичних рішень. До них належать: безсоння (труднощі із засинанням та підтримкою сну), біль, синдром неспокійних ніг, акінезія, тремор та ригідність, ніктурія, парасомнії, порушення дихання, нічні кошмари, порушення фази швидкого сну.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 103: Які існують скринінгові інструменти для виявлення порушень нічного сну при ХП?

Передумови

Клінічне значення розладів сну для пацієнтів з ХП та осіб, які за ними доглядають, часто контрастує з відсутністю скарг на ці симптоми під час медичних консультацій. Окрім цілеспрямованого збору анамнезу стосовно розладів сну та збору анамнезу від сторонніх осіб шляхом опитування партнерів по ліжку та осіб, які за ними доглядають, систематичні опитування з використанням валідованих анкет забезпечують початковий перелік розладів, початкову оцінку етіологічних чинників та оцінку тяжкості. Крім того, можна використовувати щоденники сну, такі як ранкові та вечірні записи.

Доказова база

Були прийняті рекомендації експертної групи MDS, а також враховані дослідження валідації відповідних скринінгових анкет.

Результат

Для скринінгу проблем зі сном та оцінки тяжкості порушень сну при ХП рекомендуються такі шкали: Шкала сну при хворобі Паркінсона (PDSS-2), Піттсбурзький індекс якості сну (PSQI) та Шкала результатів при хворобі Паркінсона - Шкала сну (SCOPA-S) [36].

●PDSS-2: На основі оригінальної PDSS як візуальної аналогової шкали [37], числова шкала тепер валідована як PDSS-2 [38]. Окрім суб'єктивної якості та спокою сну, 15 запитань також стосуються специфічних для ХП нічних симптомів, таких як акінезія, ніктурія, нічні кошмари, неспокій, нічний біль та проблеми з диханням у нічний час протягом останнього тижня. У PDSS-2 бал >18 вважався значущим порушенням сну. Починаючи з цього значення, бажаним є подальше уточнення за допомогою vPSG [39].

●PSQI: Ця анкета з 19 пунктів оцінює якість сну, звички сну та симптоми, пов'язані зі сном, протягом останніх 4 тижнів. Поріг >5 балів було підтверджено як межу між нормальним та патологічним сном [40].

●SCOPA-S: Цей опитувальник, який містить кілька субшкал, також оцінює специфічні для ХП порушення нічного сну та денну сонливість протягом останніх 4 тижнів, але без запитань про потенційні причини [41], [42].

Причини рекомендації

Рекомендації щодо використання різних шкал базуються на думках експертів. Валідованого порівняльного дослідження між різними шкалами не існує. Однак, оскільки об'єктивні (наприклад, на основі полісомнографії в лабораторії сну) та суб'єктивні показники якості сну часто розходяться, зовнішня валідація є складною або неможливою за відсутності золотого стандарту. Узгодженість між різними анкетами не досліджувалася систематично в рамках досліджень ХП, але загалом узгодженість у дослідженнях, в яких використовувалося кілька анкет, є низькою, що також можна пояснити різними розробленими питаннями та охопленими часовими періодами.

Таким чином, PSQI не був спеціально валідований для оцінки порушень сну, пов'язаних з ХП, тому його можна використовувати радше як інструмент скринінгу на наявність загальних порушень сну. Як і PDSS-2, SCOPA-S валідований для оцінки порушень сну у пацієнтів з ХП, а також оцінює денну сонливість. З іншого боку, PDSS дозволяє створити профіль потенційних причин «поганого сну». У терапевтичних дослідженнях сну при ХП здебільшого використовується числова версія PDSS-2, що дозволяє легко проводити порівняння та подальше спостереження [42].

Рекомендація	Нові положення (2023)
PDSS-2 слід використовувати як інструмент скринінгу порушень сну у пацієнтів з хворобою Паркінсона, оскільки числова шкала дозволяє легко порівнювати, а оцінка скарг і симптомів, що досліджуються, дає підказки щодо потенційних причин порушень сну.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 104: Як об'єктивно діагностуються порушення нічного сну при ХП?

Передумови

Вищезгадані анкети як інструменти скринінгу не дозволяють етіологічно визначити причину порушень нічного сну – за винятком випадків чіткого рецидиву рухових симптомів паркінсонізму вночі – особливо враховуючи, що пацієнт може описати своє порушення сну лише на основі суб'єктивного сприйняття. Для подальшої діагностики можуть бути корисними дані медичного анамнезу та щоденників сну від третьої особи. Однак об'єктивна оцінка вимагає використання діагностичного обладнання, яке дозволяє оцінювати нічні режими сну узгоджено з реєстрацією рухових явищ та поведінки.

Доказова база

Були враховані рекомендації щодо діагностичного тестування згідно з керівництвом S2K «Безсоння при неврологічних захворюваннях» [43], а також діагностична інформація з «Довідника з медицини сну» [44] та Міжнародної класифікації розладів сну 3-го видання (ICSD-3). Крім того, було проведено пошук у Pubmed для підтвердження подальшої розробки різних методів.

Результат

Актиграфію можна використовувати для запису часу відходу до сну та сну протягом дня [43]. Вона використовує акселерометрію для оцінки фаз активності та відпочинку навіть протягом триваліших періодів у домашніх умовах, що дозволяє розрахувати загальний час сну, ефективність сну, латентність початку сну та фрагментацію сну, причому точність знижується зі збільшенням тяжкості захворювання [45]. Дані нового дослідження вказують на можливість виявлення розладу поведінки у фазі REM за допомогою актиграфії [46]. Актиграфія також дозволяє виявити порушення циркадного ритму.

Кардіореспіраторна поліграфія дозволяє інтегрувати дані про дихання, серцеву діяльність, оксигенацію та положення тіла і в основному використовується для скринінгу порушень дихання, пов'язаних зі сном [44]. Наразі продовжують розроблятися поліграфічні прилади, які можна модернізувати до майже повноцінної полісомнографії з використанням каналів ЕЕГ, і таким чином займають проміжне положення між амбулаторною поліграфією та відеополісомнографією в лабораторії сну.

Відеоасистована кардіореспіраторна полісомнографія (vPSG) у лабораторії сну є золотим стандартом у діагностиці медицини сну. vPSG дозволяє визначати стадії сну шляхом додаткового запису ЕЕГ та м'язового тону, а отже, оцінювати ефективність та структуру сну. Використовуючи синхронізований відеозапис, можна аналізувати та класифікувати поведінку під час сну/вночі. Для достовірної діагностики RBD необхідне проведення vPSG (ICSD-3). Крім того, vPSG дозволяє уточнити нічні порушення, причину яких неможливо визначити на основі ретельного медичного анамнезу/анамнезу сторонніх осіб або вищезгаданих скринінгових інструментів. У багатоцентровому дослідженні бал >18 за шкалою PDSS-2 був підтверджений як порогове значення, за якого порушення сну є клінічно значущим при ХП, і для оцінки порушення сну рекомендується vPSG [39].

Обґрунтування рекомендацій

Для діагностики порушень сну у пацієнтів з ХП слід використовувати об'єктивні методи, такі як актиграфія, кардіореспіраторна поліграфія та полісомнографія, особливо коли медичний анамнез, анамнез сторонніх діагностів та скринінгові інструменти не дозволяють чітко класифікувати розлад сну або коли розлади сну потребують лікування, такі як тяжке безсоння, денна сонливість, наприклад, з можливим порушенням здатності керувати транспортними засобами, або наявні чи підозрювані терапевтично важливі розлади дихання, пов'язані зі сном, лікування яких терміново показано.

Рекомендація	Нові положення (2023)
● За наявності значних розладів сну, що потребують терапії, особливо якщо початкові терапевтичні заходи, такі як оптимізація медикаментозного лікування, не призвели до покращення, слід розглянути можливість використання об'єктивних методів вимірювання, таких як актиграфія, кардіореспіраторна поліграфія або відеополісомнографія. ● Актиграфію можна використовувати для оцінки загального часу сну, ефективності сну та часу неспання у пацієнтів з хворобою Паркінсона. Це також дозволяє оцінювати ритм сну протягом тривалішого періоду часу. Однак їхня точність знижується, особливо у пацієнтів на більш пізніх стадіях захворювання. ● vPSG є золотим стандартом об'єктивної діагностики медицини сну. Його слід використовувати для підтвердження діагнозу RBD. Якщо є підозра на тяжке порушення	

дихання, пов'язане зі сном, слід провести поліграфію та, за необхідності, полісомнографію.

Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус

Запитання 105: Як диференційовано лікуються порушення нічного сну при ХП?

Передумови

Різноманітність клінічних проявів та основних патомеханізмів порушень сну при ХП означає, що терапія повинна бути індивідуально розроблена відповідно до переважаючих симптомів та конкретного діагнозу, пов'язаного зі сном. Однак існує лише кілька РКД щодо розладів сну при ХП.

Доказова база

Було оцінено нарративний огляд за 2022 рік, систематичний огляд публікацій за 2017 рік, опублікованих між 2005 і 2015 роками на цю тему, та ще один огляд за 2021 рік. Критерієм відбору було врахування етіологічної специфіки у цитованих терапевтичних підходах. Крім того, було враховано оновлені рекомендації MDS. Подальші специфічні терапевтичні підходи/терапевтичні дослідження були взяті з літератури. Де це доречно, надаються перехресні посилання на інші чинні рекомендації.

Результат

На основі етіологічної класифікації/діагнозу, встановленого снодійними препаратами, виникають такі рекомендації щодо лікування:

- Коморбідні, первинні розлади сну:

Синдром неспокійних ніг: Немає рандомізованих контрольованих досліджень щодо лікування синдрому неспокійних ніг, що виникає одночасно з ХП. Згідно з S2K-LL RLS [47], метаболізм заліза має бути спочатку нормалізований; Рівень феритину та насичення трансферину слід підвищити до високих нормальних значень, а прийом препаратів, що посилюють синдром неспокійних ніг, таких як антидепресанти, слід зменшити або припинити, якщо це можливо. Якщо цих заходів недостатньо, окрім оптимізації нічної дофамінергічної терапії відповідно до індивідуального профілю ризику, можна розглянути використання альфа-2-дельта лігандів або опіоїдів [14], [4].

Розлади дихання, пов'язані зі сном: у всіх публікаціях з цього питання [14], [4], [48] існує згода щодо того, що їх слід лікувати відповідно до чинних рекомендацій (частково оновлений S3-LL DGSM [49]). У разі супутнього ожиріння рекомендується зниження ваги та, як золотий стандарт, нічна терапія позитивним тиском (РАР-терапія, переважно як CPAP, можливо, як BiPAP). Рандомізоване контрольоване дослідження показало, що CPAP-терапія при РДС, пов'язаному з ХП, може зменшити індекс апное-гіпноное та скоротити латентність сну [50]. Однак, дотримання цих методів лікування часто низьке, а їх використання може бути стресовим як для пацієнтів, так і для їхніх сімей. Тому слід проводити оцінку співвідношення користі та витрат, враховуючи якість життя пацієнта та його родини.

- Посилення симптомів ХП вночі, як феномен «виснаження»:

Якщо виникають рухові симптоми ХП, такі як нічна акінезія, біль, пов'язаний з неактивністю, інші рухові або нерухові флюктуації або дискінезії, дофамінергічну терапію слід модифікувати [14], [48].

Тому рекомендується диференційований підхід: якщо є ознаки нічного феномену «виснаження» та флюктуацій, потрібна оптимізація дофамінергічної терапії, наприклад, шляхом призначення або оптимізації агоністів дофамінових рецепторів тривалої дії або препаратів леводопи пролонгованої дії, або, можливо, навіть терапії із застосуванням помпи, а також рекомендується подальша переоцінка якості сну. У разі підвищеної денної сонливості слід спробувати зменшити дофамінергічну терапію, за необхідності перейшовши на інший

агоніст дофамінових рецепторів або на леводопу. Крім того, слід провести обстеження, щоб виключити порушення дихання, пов'язані зі сном, та розпочати відповідне лікування. У випадках стійких порушень сну слід розглянути можливість об'єктивного діагностичного тестування, наприклад, за допомогою vPSG, щоб виключити первинний розлад сну, що потребує лікування.

● **Нейродегенеративні зміни в центрах регуляції сну**

RBD: RBD слід діагностувати та диференціювати від інших (моторних) нічних поведінкових розладів, нічного неспокою, сплутаності свідомості та галюцинацій. Досі немає рекомендацій щодо лікування з високим рівнем доказів, отриманих у клінічних випробуваннях, для лікування RBD. Згідно з думкою експертів, рекомендується створити безпечне середовище для сну, а також можна спробувати використовувати клоназепам, мелатонін або ривастигмін. Однак, при застосуванні клоназепаму слід враховувати можливі ефекти надмірного впливу та побічний вплив на уважність та рівновагу, особливо у пацієнтів літнього віку [51]. Аналіз усіх попередніх клінічних та наукових даних щодо фармакологічного лікування RBD, опублікований у 2022 році, показує найпозитивніші результати для клоназепаму та мелатоніну, які вважаються препаратами першої лінії, хоча зазначається, що існують сумніви щодо придатності сучасних методів оцінки для точної та об'єктивної оцінки тяжкості RBD [52], тому рівень доказів відповідно знижується. Інші терапевтичні підходи, такі як використання гамма-гідроксимасляної кислоти (Хугем), ще не пройшли достатньої валідації, а також загалом не рекомендуються через їхні побічні ефекти, особливо враховуючи, що призначення препарату можливе лише після отримання дозволу на його виготовлення [53].

Порушення циркадного ритму: В принципі, існує патофізіологічне обґрунтування застосування мелатоніну для лікування безсоння, пов'язаного з ХП, на основі порушення циркадного ритму. Багатоцентрове рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження за участю лише 34 пацієнтів продемонструвало безпеку та ефективність 2 мг мелатоніну з уповільненим вивільненням, виміряного за допомогою непаркінсоноспецифічного PSQI, шкали немоторних симптомів NMSS та PDQ39 [54]. Однак у подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому пілотному дослідженні не вдалося продемонструвати позитивного впливу мелатоніну на суб'єктивну якість сну або рівень BMAL1 як субстрату [55]. Комітет MDS-EBM класифікує використання мелатоніну як потенційно корисне і, отже, виправдане, враховуючи загалом слабкі докази та сприятливий профіль побічних ефектів [56].

Окрім загальних порад щодо гігієни сну [14], досліджувалися й інші нефармакологічні заходи, які найімовірніше пов'язані з циркадною ритмізацією: рандомізоване клінічне дослідження показало позитивний вплив на якість сну та фізичну активність протягом дня завдяки використанню яскравого світла [57]. У відкритому ретроспективному поздовжньому дослідженні було продемонстровано їхній стійкий позитивний ефект [58]. У рандомізованому контрольованому дослідженні високоінтенсивні фізичні вправи значно покращили якість сну та полісомнографічно виміряну ефективність сну у пацієнтів з ХП порівняно із заходами гігієни сну [54]. Мета-аналіз усіх досліджень фізичних тренувань підтвердив ефективність тренувань від помірної до максимальної [59].

Порушення макро- та мікроструктури сну з втратою глибокого сну: вони проявляються як незрозумілі труднощі із засинанням та підтримкою сну, а також невідновлювальний сон. Основна увага тут приділяється виключенню інших причин порушень сну, включаючи синдром неспокійних ніг або розлади дихання, пов'язані зі сном, а також неадекватне лікування/побічні ефекти терапії. Після виключення причин безсоння, що піддаються лікуванню, можна також розглянути варіанти медикаментозної терапії.

Наразі не існує фармакологічних терапевтичних підходів для відновлення сну. Щодо симптоматичної терапії, зверніться до розділу 8.2 «Безсоння при нейродегенеративних рухових розладах» рекомендацій «Безсоння при неврологічних захворюваннях» [43], де, хоча доказів недостатньо, заявлено про можливість використання есзопіклону, докsepіну,

золпідему, тразодону, рамелтеону, мелатоніну, а також антипсихотичного препарату пімавансерину та антидепресантів венлафаксину та нортриптиліну (при коморбідній депресії) для покращення суб'єктивної якості сну. На основі рандомізованого контрольованого дослідження у пацієнтів з безсонням без ХП [60], тетрациклічний антидепресант міртазапін також використовується в клінічній практиці в дозі від 7,5 до 15 мг. Нещодавно було повідомлено про позитивний вплив зонісаміду на суб'єктивну якість сну пацієнтів з ХП тремор-домінантної форми у відкритому дослідженні, тому цю речовину також можна розглядати в цій підгрупі пацієнтів [61].

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарські засоби рамелтеон та пімавансерин в Україні не зареєстровані.

Обґрунтування рекомендації

Коморбідні первинні розлади сну, такі як синдром неспокійних ніг та синдроми розладів дихання пов'язані зі сном, слід лікувати відповідно до рекомендацій, що застосовуються до цих захворювань. Якщо є докази того, що за порушення сну відповідають моторні або немоторні дофамінергічні флюктуації, дофамінергічну терапію слід відповідно скоригувати. Хоча рівень доказів невисокий, синдром RBD слід лікувати, створюючи безпечне середовище для сну. Крім того, можна застосовувати клоназепам та/або мелатонін, враховуючи можливі побічні ефекти. Вища рекомендація щодо нефармакологічного втручання у створення безпечного середовища для сну зумовлена відсутністю побічних ефектів. У випадку розладів сну, які не можна віднести до вищезгаданих категорій і тому, швидше за все, є наслідками властивої захворюванню структури сну та порушення циркадного ритму, насамперед безсоння, слід виключити причини, що піддаються лікуванню, такі як розлади сну, пов'язані з медикаментозним вживанням, і, зокрема, розлади сну, що піддаються лікуванню, такі як синдром неспокійних ніг та синдроми розладів дихання пов'язаних зі сном. Після виключення причин розладів сну, які можна специфічно вилікувати, їх слід лікувати за допомогою заходів гігієни сну, інтенсивних фізичних тренувань та світлотерапії. Есзопіклон, докsepін, золпідем, тразодон, мелатонін, венлафаксин, нортриптилін та міртазапін можна розглядати для лікування безсоння, незважаючи на загальну слабкість доказів. Більш категорична рекомендація щодо нефармакологічних втручань зумовлена відсутністю у них побічних ефектів.

Рекомендація	Нові положення (2023)
● Коморбідні первинні розлади сну, такі як синдром неспокійних ніг та синдроми розладів дихання пов'язані зі сном, слід лікувати відповідно до рекомендацій, що застосовуються до цих захворювань. ● Якщо є докази того, що за порушення сну відповідають моторні або немоторні дофамінергічні флюктуації, дофамінергічну фармакотерапію слід відповідно скоригувати. ● Лікування синдрому RBD слід здійснювати шляхом створення безпечного середовища для сну. Також можна розглянути можливість застосування клоназепаму та/або мелатоніну, враховуючи можливі побічні ефекти. ● У випадках безсоння або порушень циркадного ритму слід виключити основні причини, такі як побічні ефекти дії ліків та/або первинні розлади сну, такі як розлади дихання пов'язані зі сном. Після виключення причин розладів сну, які можна специфічно вилікувати, їх слід лікувати за допомогою заходів гігієни сну, інтенсивних фізичних тренувань та світлотерапії. Есзопіклон, докsepін, золпідем, тразодон, мелатонін, венлафаксин (у разі коморбідної депресії), нортриптилін або міртазапін можна розглядати для лікування безсоння, якщо попереднє лікування не принесло успіху.	

Сила консенсусу: 95%, консенсус

Запитання 106: Наскільки ефективні препарати леводопи пролонгованої дії або агоністи дофамінових рецепторів для лікування нічних рухових симптомів при ХП?

Передумови

Скарги пацієнтів з ХП на нічний рецидив рухових симптомів паркінсонізму з труднощами повороту в ліжку, проблемами із самостійним позиціонуванням, вставанням з ліжка, щоб сходити в туалет, дистонічними судомами або труднощами із засинанням через рецидив тремору спокою свідчать про необхідність призначення дофамінергічних препаратів тривалої дії перед сном.

Доказова база

Для вирішення цього питання було проаналізовано оновлені рекомендації Комітету MDS-EBM та опублікований згодом огляд. Крім того, у Pubmed було здійснено пошук досліджень, які ще не були включені до вищезгаданих оглядів через дату їхньої публікації.

Результат

Комітет MDS-EBM [56] оцінює лише використання ротиготину як ймовірно ефективне в категорії дофамінергічних засобів. Докази щодо препаратів леводопи/карбідопи з уповільненим вивільненням та агоніста дофамінових рецепторів пірибедилу вважаються недостатніми. Леводопа/карбідопа з уповільненим вивільненням та пірибедил можуть застосовуватися без спеціального моніторингу з прийнятним ризиком. У відкритому дослідженні [62] було показано покращення порушень сну, оцінених за допомогою PDSS, шляхом використання препарату леводопи/карбідопи/ентакапону вночі. Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження сну у пацієнтів з ХП з ротиготином продемонстрували значне покращення за шкалою PDSS-2 [26]. Інше подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з використанням полісомнографії продемонструвало значне підвищення ефективності сну, зменшення пробудження після початку сну (WASO; міра фрагментації сну) та скорочення латентності сну при застосуванні ротиготину [63]. Мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень ротиготину, який включав дані загалом 1187 пацієнтів [26], показав значне покращення порушень сну при ХП при застосуванні ротиготину порівняно з плацебо. При порівнянні ротиготину з праміпексолом обидва агоністи дофамінових рецепторів виявилися однаково ефективними, тоді як ротиготин показав не меншу ефективність, ніж ропінірол. В іншому ретроспективному аналізі клінічного випробування праміпексолу (NCT00466167) порівнювався вплив праміпексолу пролонгованої форми з праміпексолом негайної форми на порушення сну, оцінені за допомогою шкали PDSS: обидва препарати призвели до покращення нічних порушень, з числом більшим, але статистично незначним покращенням при застосуванні лікарської форми пролонгованої форми [64].

Апоморфін, ще один агоніст дофамінових рецепторів, був випробуваний як препарат для виключно підшкірного введення та є частиною ескалаційної терапії для пацієнтів з ХП на пізніх стадіях захворювання з вираженими флюктуаціями: невелике дослідження 17 пацієнтів з розладами сну, які використовували підшкірну інфузійну терапію апоморфіном протягом дня, показало значне суб'єктивне покращення нічного сну, а також денної сонливості, коли інфузію апоморфіну продовжували до ночі [65]. У багатоцентровому, рандомізованому, контрольованому, подвійному сліпому перехресному дослідженні вивчали вплив виключно нічного підшкірного введення апоморфіну у пацієнтів з флюктуаціями пр ХП з помірними та тяжкими порушеннями сну (NCT02940912) та продемонстрували значне покращення якості сну за шкалою PDSS при застосуванні апоморфіну порівняно з плацебо [66].

Кишкова інстиляційна терапія леводопою за допомогою PEG-J, що також використовується як подальша ескалаційна терапія для пацієнтів з ХП з важкими

флюктуаціями, була протестована на її вплив щодо розладів сну: перше проспективне полісомнографічно підтверджене пілотного дослідження на 7 пацієнтах з ХП показало статистично незначущу тенденцію до покращення суб'єктивної якості сну після 6 місяців інстиляції леводопи, але архітектура сну не змінилася [67]. Багатонаціональне проспективне обсерваційне дослідження (NCT02611713) кишкового гелю леводопи/карбідопи показало значне покращення суб'єктивної якості сну та денної сонливості [68].

Однак, особливо при використанні агоністів дофамінових рецепторів, важливо враховувати їх небажану властивість викликати денну сонливість та напади раптового засинання, що, ймовірно, є дозозалежним ефектом: вищі дози викликають більше фаз неспання під час нічного сну, збільшують фрагментацію сну та зменшують частку глибокого сну, тоді як низькі дози покращують якість сну та зменшують фази неспання під час нічного сну [48].

Чи є позитивний вплив глибокої стимуляції мозку на об'єктивні параметри сну, зареєстровані полісомнографічно, такі як латентність сну та фрагментація сну, описаний в огляді [69], прямим ефектом стимуляції, чи радше наслідком пов'язаного з нею зниження дофамінергічних препаратів, наразі неможливо відповісти.

Обґрунтування рекомендації

Наразі проводиться кілька рандомізованих контрольованих досліджень ротиготину, які демонструють покращення порушень сну у пацієнтів з ХП, тому відповідно до критеріїв ЕВМ можна дати сильну рекомендацію щодо використання пластиру з ротиготином. Докази щодо використання інших агоністів дофаміну, таких як праміпексол або ропінірол, слабкіші через відсутність відповідних рандомізованих контрольованих досліджень, але, виходячи з механізму дії, особливо у формі з уповільненим вивільненням, вони також рекомендуються.

Для пацієнтів на пізніх стадіях захворювання, які лікуються терапією із застосуванням помпи для контролю симптомів, можна розглянути можливість продовження роботи помпи на ніч, якщо якість нічного сну відповідно погіршується.

Під час оцінки доказів необхідно враховувати, що докази можуть бути надані лише для фармацевтичних препаратів, які були досліджені у відповідних рандомізованих контрольованих дослідженнях. Багато речовин, які мають законне місце у фармакотерапії ХП, ще не були випробувані з первинною кінцевою точкою покращення порушень сну. Це пояснює, наприклад, слабку доказову базу для препаратів леводопи пролонгованої дії. Однак клінічний досвід чітко показує користь цих препаратів для пацієнтів з ХП, яких турбують вночі рецидиви рухових або нерухових симптомів. Особливо у випадках протипоказань до застосування агоністів дофамінових рецепторів слід розглянути можливість застосування препаратів леводопи пролонгованої дії.

Рекомендація	Нові положення (2023)
- У випадках порушень сну, якщо є ознаки нічного дофамінергічного дефіциту (наприклад, «wearing-off»), слід запропонувати застосування агоністів дофаміну тривалої дії, таких як ротиготин. - Як альтернатива, можна запропонувати застосування препаратів леводопи пролонгованої дії. - Пацієнтам з флюктуаціями та дискінезією, які лікуються терапією за допомогою помпи для контролю симптомів, може бути запропоновано продовження часу роботи помпи на ніч, якщо якість нічного сну відповідно порушена.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 107: Які існують скринінгові інструменти для виявлення надмірної денної сонливості при ХП?

Передумови

Підвищена денна сонливість та раптове мимовільне засинання – так звані напади сну – демонструють підвищену поширеність у пацієнтів з ХП порівняно із загальною популяцією та становлять значний ризик для здоров'я, сприяють тягарю хвороб, обмежують повсякденну активність та участь, а також знижують якість життя [70]. Крім того, велике епідеміологічне дослідження показало, що денна сонливість є раннім симптомом ХП [71]. Однак, також здається, що денна сонливість посилюється та виникає частіше на більш пізніх стадіях захворювання [72]. Проспективний перехресний аналіз 550 пацієнтів похилого віку з різними захворюваннями в будинках для людей похилого віку продемонстрував зв'язок між денною сонливістю та ХП, причому денна сонливість є негативним предиктором смертності [73].

Доказова база

Основою слугували найновіший огляд денної сонливості у пацієнтів з ХП, опублікований у Pubmed у 2022 році [74], а також валідаційні дослідження шкали сонливості Епворта (ESS).

Результат

Слід розрізняти денну сонливість та втоми/виснаження, хоча ці два симптоми мають спільні риси, і пацієнти в обох випадках можуть описувати себе як втомлених, зі зниженою концентрацією уваги та виснаженням. Однак пацієнти, які страждають від втоми/виснаження, не засинають (невмисно) під час періодів відпочинку. З іншого боку, пацієнти, які страждають від денної сонливості, можуть не сприймати короткі періоди сну як такі.

У цьому відношенні особливе значення має анамнез отриманий від осіб третьої сторони [74]. Як уже згадувалося в питанні про інструменти скринінгу, анкети для оцінки денної сонливості при ХП були валідовані. SCOPA-S також фіксує денну сонливість протягом останніх 4 тижнів. Однак, зокрема, ESS було валідовано для оцінки та класифікації денної сонливості [75]. Поріг >10 балів зазвичай використовується як поріг надмірної денної сонливості. Ефективність його застосування у пацієнтів з ХП було доведено [76]. Однак, застосовуючи анкети, необхідно враховувати, що між суб'єктивною та об'єктивною денною сонливістю може бути значна різниця [77]. Крім того, дослідження з ротиготином показало покращення нічного сну без будь-якого впливу на об'єктивну та суб'єктивну денну сонливість [78], тому інші механізми, такі як вплив різних систем нейромедіаторів, таких як серотонінергічна/орексінергічна система або інші фактори, які наразі недостатньо вивчені, ймовірно, відіграють роль у денній сонливості.

Обґрунтування рекомендації

Рекомендація	Нові положення (2023)
Окрім медичного анамнезу та анамнезу від сторонніх осіб, шкала ESS валідована як інструмент скринінгу денної сонливості при ХП і її слід використовувати.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 108: Як об'єктивно діагностується надмірна денна сонливість при ХП?

Передумови

Денна сонливість, згідно з визначенням ICDC-3, означає нездатність залишатися бадьорим та уважним протягом дня через нагальну та невгамовну потребу спати, а також неминучі періоди сонливості та мимовільного засинання. У здорових людей, але ще більше у пацієнтів з розладами сну, а також у пацієнтів з ХП, відома невідповідність між суб'єктивним досвідом та об'єктивно виміряними параметрами сну, що може призвести до того, що сон не сприймається як такий; навпаки, денна сонливість може не реєструватися за певних обставин. Така розбіжність між об'єктивними вимірами та суб'єктивним досвідом виникає особливо при хронічному безсонні, коли об'єктивно вимірювані епізоди сну не розпізнаються як такі, і тому тривалість сну суб'єктивно оцінюється як занадто коротка. Така форма розбіжності між об'єктивними та суб'єктивними вимірами називається розбіжністю сну або розбіжністю станів сну та неспання [79]. Через різні оцінки сну та його впливу, об'єктивна діагностика денної сонливості є корисною, особливо для оцінки здатності до керування транспортними засобами, а також для оцінки терапевтичного ефекту, принаймні в певних випадках. Пацієнти з ХП повідомляють про підвищену сонливість вдень та мимовільні напади сну, навіть під час керування автомобілем [80].

Доказова база

Після пошуку літератури щодо «хвороби Паркінсона» та «надмірної денної сонливості» було розглянуто мета-аналізи (рівень доказовості 1) та перехресні когортні дослідження.

Результат

Як об'єктивні методи вимірювання денної сонливості доступні різні тести, хоча їх досить складно проводити. Золотими стандартами є тест на множинну затримку сну (MSLT) та тест на множинне неспання (MWT), хоча ці тести проводяться лише в лабораторії сну. MWT спеціально розроблений для вимірювання здатності або нездатності залишатися неспаним [81], тоді як MSLT вимірює латентність, необхідну пацієнтам, щоб заснути в тихому, затемненому середовищі [82], [83]. Таким чином, MSLT вимірює здатність засинати в монотонних ситуаціях, тоді як MWT вимірює здатність не спати, незважаючи на монотонну ситуацію. Оскільки ці поняття дуже різні, узгодженість між двома тестами низька. Щодо вимірювання змін денної сонливості, MSLT показав зміни при різних терапіях [83].

В анкетах для вимірювання суб'єктивної денної сонливості використовується шкала сонливості Епворта (ESS), але результати щодо узгодженості між суб'єктивною та об'єктивною денною сонливістю у пацієнтів з обструктивним апное сну (ОАС) дуже суперечливі. Хоча китайське дослідження у перехресній когорті зі 100 пацієнтів з ОАС показало помірну кореляцію між ESS та MSLT, а ROC-аналіз для ESS для виявлення денної сонливості дав AUC 0,8 ([84], найкраще порогове значення >12 балів), в інших дослідженнях пацієнтів з ОАС було виявлено лише незначну кореляцію між тестами ESS та MSLT, тобто суб'єктивна та об'єктивна сонливість суттєво відрізнялися [85], [86]. У перехресному когортному дослідженні автори обстежили 290 пацієнтів з ОАС. В результаті було виявлено, що шкала MSLT краще відображала об'єктивну денну сонливість, ніж шкала ESS ([87], рівень доказовості 1). На противагу цьому, інше дослідження, в якому використовувалися як MSLT, так і MWT, а також два різні опитувальники щодо денної сонливості (ESS та шкала сонливості Каролінської (KSS)), показало різну узгодженість між опитувальниками та об'єктивними методами вимірювання MSLT та MWT залежно від часу тестування [77].

Однак, щодо здатності до керування автомобілем, спостерігалася хороша узгодженість між тестом MWT та тестом на симуляцію водіння у пацієнтів з обструктивним апное сну [88]. Однак, немає достатніх доказів того, що MWT дійсно має хороший зв'язок з аваріями в реальних умовах, тому не можна рекомендувати загальну оцінку здатності до керування за допомогою MWT [89]. Під час іспиту на право керування транспортним засобом в OSA-Pat. у невеликому перехресному дослідженні не було виявлено зв'язку між ESS, MSLT та тестом на симуляторі водіння. Однак результати тесту ТАР та тесту на час реакції психомоторної пильності (PVT RT) були пов'язані з тестом на симуляторі водіння [90].

Щодо здатності до керування автомобілем, пацієнти з ХП показав вищу ймовірність аварій у тестах на симуляцію водіння, ніж у контрольній групі [91]. MSLT також загалом не валідований та не показаний для виявлення денної сонливості при захворюваннях, відмінних від нарколепсії, хоча він принаймні був оцінений у кількох дослідженнях ХП. Однак, MWT недостатньо валідований при ХП. На жаль, різні дослідження показують, що ні MSLT, ні MWT не підходять для якісного розрізнення здорових суб'єктів та пацієнтів з порушеннями сну, що також пов'язано з великим стандартним відхиленням та ефектами нижньої та верхньої меж.

Однак дослідження показують, що при ХП суб'єктивне сприйняття денної сонливості може суттєво відрізнятися від об'єктивно виміряної ймовірності засинання [77]. Зокрема, до початку тестів денного сну чверть пацієнтів не виявляли суб'єктивного сприйняття своєї денної сонливості, що згодом було виявлено в тестах денного сну. Це означає, що з цього дослідження можна зробити висновок, що суто суб'єктивну оцінку не слід проводити, коли йдеться про питання придатності до керування транспортним засобом або, наприклад, про денну сонливість на роботі, пов'язану з нещасним випадком, оскільки це не забезпечує достатньої визначеності. Однак різні дослідження показали, що якість нічного сну недостатньо корелює із суб'єктивними та об'єктивними показниками денної сонливості [92], [78], що ставить питання про те, які інші механізми відповідають за денну сонливість. В інших дослідженнях також було показано, що суб'єктивна денна сонливість зустрічається значно частіше, ніж та, що виявляється за допомогою MSLT, тому в майбутньому також виникає питання про інші фактори впливу та кращі методи вимірювання для виявлення та опису денної сонливості. Нещодавно опубліковане дослідження показало зв'язок між моноамінергічною (дофамінергічною/серотонінергічною) іннервацією таламуса та суб'єктивною денною сонливістю [93]. Однак подальші дослідження не виявили зв'язку з раніше відомими факторами ризику, такими як дофамінергічна терапія або тяжкість захворювання, за наявності суб'єктивної денної сонливості [94]. Зрештою, методи виявлення денної сонливості та подальшого дослідження основних механізмів слід розробити далі.

Обґрунтування рекомендації

Наразі не існує загальноприйнятого стандарту для об'єктивної діагностики денної сонливості при ХП. Тому слід провести індивідуальний пошук причини та оцінку ризику, а також розпочати подальшу діагностику та терапію відповідно до підозрюваних причин та ступеня денної сонливості.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Під час діагностики денної сонливості слід враховувати ретельний самоанамнез, анамнез від сторонніх осіб, анкети, такі як ESS, та оцінку можливих причин денної сонливості, за необхідності включаючи вимірювання якості нічного сну за допомогою vPSG та, за необхідності, MSLT або інші нейропсихологічні тести, такі як PVT та/або тести на симуляцію водіння.	
Сила консенсусу: 92,6%, консенсус	

Запитання 109: Як лікується надмірна денна сонливість при ХП?

Передумови

Надмірна денна сонливість є поширеним симптомом при ХП, про який суб'єктивно повідомляють від 40 до 90% пацієнтів протягом захворювання, і він має суттєвий вплив на повсякденну активність та якість життя пацієнта та його родичів [95], [96].

Доказова база

Пошукові терміни включали «хворобу Паркінсона», «лікування розладів сну», «лікування надмірної денної сонливості».

Результат

Лікування денної сонливості має бути диференційованим, адаптованим до можливих причин:

Пацієнтів із денною сонливістю слід спочатку розпитати про нічні рухові ускладнення, такі як флюктуації та феномен «виснаження». Якщо є ознаки таких нічних рухових ускладнень, слід розглянути відповідну зміну медикаментів. Як уже згадувалося, до них належать, зокрема, перехід на препарати агоністів дофамінових рецепторів тривалої дії або з уповільненим вивільненням або леводопою. Однак слід також враховувати загальну дозу препарату та, за необхідності, коригувати її, наприклад, шляхом зменшення дози або перерозподілу ліків, слід враховувати, оскільки несприятливий час також може призвести до порушень сну та денної сонливості [97]. Також можна розглянути зміну терапії, наприклад, на амантадин [6]. Якщо також присутні інші рухові ускладнення, можна розглянути інвазивні варіанти терапії, такі як терапія за допомогою помпи або ГСМ, оскільки вони також можуть покращити нічну рухливість і, таким чином, сон. Нещодавній мета-аналіз, що оцінював дані >1200 пацієнтів протягом 24 місяців у відкритому дослідженні, показав покращення сну на основі суб'єктивних балів за анкетами [98].

Якщо денна сонливість зберігається навіть після оптимізації дофамінергічної терапії та є ознаки розладів сну, що потребують лікування, такі як відповідне безсоння, або якщо є ознаки розладів дихання, пов'язаних зі сном, що потребують терапії, слід розглянути можливість подальшої діагностики, включаючи поліграфію або vPSG. Згодом безсоння або інші первинні розлади сну слід лікувати відповідно до вищезазначених підходів (див. вище).

Нефармакологічну терапію можна використовувати одночасно, незалежно від наявності первинного розладу сну або денної сонливості, що пояснюється медикаментозною терапією ХП. Спочатку це передбачає оптимізацію гігієни сну за допомогою регулярного сну та денного сну. Крім того, слід використовувати стратегії для збільшення соціальної активності та фізичної активності. Також можна спробувати світлотерапію, зокрема для відтермінування фаз сну у разі раннього відходу до сну та для підвищення активності [57]. Щодо використання спортивної терапії/фізичних вправ, нещодавній мета-аналіз продемонстрував значний позитивний вплив силових тренувань на сон та когнітивні функції [99]. Інший мета-аналіз також показав позитивний вплив фізичних вправ, особливо на суб'єктивну якість сну, але вплив на сон спостерігався особливо при інтенсивному фізичному навантаженні, і менший – при легкому та помірному [59].

Після виключення інших причин денної сонливості, які потребують лікування, і особливо для доповнення фармакологічної терапії, можна розглянути фармакологічні підходи, хоча докази ефективності медикаментозних терапевтичних підходів обмежені.

Кофеїн у максимальних дозах до 400 мг/день показав незначний вплив на шкалу ESS (1,7 бала через 6 місяців), що можна класифікувати як клінічно незначне [100]. Модафініл схвалений для лікування денної сонливості при нарколепсії та був досліджений у трьох дослідженнях ХП з неоднозначними результатами. Натомість, мета-аналіз продемонстрував зниження суб'єктивної денної сонливості за допомогою шкали ESS, хоча об'єктивні вимірювання не виявили жодного ефекту [101]. Щодо інших речовин, таких як істрадефілін, схвалений FDA, даних недостатньо [102]. Хоча у відкритому дослідженні також було показано вплив метилфенілату [103], жодних рекомендацій не можна дати через недостатність доказів. У випадку гамма-гідроксимасляної кислоти рандомізоване подвійне сліпе дослідження Па показало ефект препарату з ознаками покращення об'єктивних вимірювань на основі vPSG. Однак, спостерігалась поява нових випадків синдрому депресії та парасомній під впливом гамма-гідроксимасляної кислоти, а в інших популяціях спостерігалися значні побічні ефекти, включаючи смерть, у випадках нерозпізнаних синдромів депресії, тому необхідні подальші дослідження, і жодних рекомендацій надати не можна [103]. Селективний інгібітор зворотного

захоплення норадреналіну атомоксетин використовується при СДУГ і показав покращення денної сонливості та когнітивних функцій у пацієнтів з ХП у невеликому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні [104]. Однак, для підтвердження ефектів необхідні подальші результати досліджень.

MDS також рекомендує заборону на керування транспортними засобами до покращення симптомів [97]. Водночас слід контролювати супутні захворювання та супутні ліки від інших захворювань, такі як седативні антидепресанти або снодійні, та за необхідності зменшувати їх дозу або припиняти.

Обґрунтування рекомендації

Великих рандомізованих досліджень щодо лікування денної сонливості наразі бракує. Виходячи з наявних невеликих досліджень типу «випадок-контроль» та кількох невеликих рандомізованих досліджень, медикаментозну терапію для денної сонливості можна рекомендувати лише обмежено. Нефармакологічні варіанти лікування можуть і повинні використовуватися, оскільки співвідношення користі та ризику є сприятливим.

Рекомендація	Змінені положення (2023)
● Для лікування денної сонливості при ХП спочатку слід встановити етіологічні фактори, щоб мати змогу лікувати денну сонливість диференційовано. ● Якщо є ознаки моторних або немоторних ускладнень ХП, в першу чергу слід оптимізувати її терапію. ● Слід використовувати нефармакологічні методи лікування денної сонливості, до яких належать, наприклад, дотримання гігієни сну, фізичні вправи та світлотерапія. ● Слід діагностувати та лікувати основні розлади сну, які викликають денну сонливість. Медикаментозну терапію для денної сонливості, таку як Модафініл, слід розглядати лише після виключення відповідного первинного розладу сну та денної сонливості, безпосередньо спричиненої ХП. ● Доказів щодо фармакологічної терапії денної сонливості загалом недостатньо; медикаментозну терапію, таку як модафініл або гамма-гідроксимасляна кислота, слід розглядати лише в індивідуальному порядку після виключення протипоказань у кожному окремому випадку.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 110: Який вплив мають порушення нічного сну на пацієнтів та їхні родини?

Передумови

Порушення сну при ХП погіршують денне самопочуття та впливають на соціальне середовище.

Доказова база

Пошукові терміни в Pubmed включали «хворобу Паркінсона», «якість життя» та «порушення сну». Були включені когортні дослідження та мета-аналізи.

Результати

Згідно з останніми даними, розлади сну впливають як на самого пацієнта, так і на його родичів або осіб, які за ним доглядають [105]. Перехресне когортне дослідження показало, що пацієнти особливо страждали від безсоння, що значною мірою сприяло сприйняттю тягаря захворювання [106]. Менші перехресні дослідження показали чіткий зв'язок між порушеннями

сну та якістю життя у пацієнтів з ХП [2], [107], [108]. Перехресне анкетне дослідження пацієнтів та родичів виявило зв'язок між порушеннями сну та депресивним настроєм у пацієнтів та їх партнерів. Крім того, родичі скаржилися на порушення нічного сну через повторні пробудження через потреби або проблеми партнера, який страждає на ХП [109], [110]. Інше перехресне дослідження порушень сну при ХП, що включало полісомнографічні обстеження, показало зв'язок між якістю життя та безсонням, але не з підтвердженням за допомогою vPSG обструктивним апное сну [111].

Окрім якості життя, також можна продемонструвати вплив порушень сну на інші сфери життя пацієнта. Наприклад, у невеликих перехресних когортних дослідженнях когнітивні порушення були виявлені у полісомнографічно підтверджених випадках навіть дуже легкого RBD [112], що також було підтверджено в мета-аналізах [113]. Різні дослідження також виявили прямий зв'язок з перепадами настрою, особливо з депресивними симптомами [109]. Крім того, також були описані зв'язки між порушеннями сну та погіршенням рухової функції [114], [115], тоді як покращення нічної рухової функції також було пов'язане з кращим сном [116].

Обґрунтування рекомендації

Порушення нічного сну є дуже актуальними для пацієнтів з ХП та їхніх родичів.

Рекомендація	Нові положення (2023)
- Розлади сну мають виражені негативні наслідки для пацієнтів та їхніх родичів, що негативно впливає, серед іншого, на рухові спроможності пацієнта, якість життя та настрої, а також на настрої та якість нічного сну їхніх родичів, тому розлади сну слід враховувати в рутинній клінічній діагностиці та терапії. - Рішення щодо терапії повинні враховувати не лише потреби пацієнта, але й вплив на його родичів.	
Сила консенсусу: 96,8%, сильний консенсус	

Запитання 111: Який вплив має денна сонливість на пацієнтів та їхні родини?

Передумови

Підвищена денна сонливість та мимовільне засинання протягом дня значно обмежують здатність брати участь у повсякденному житті родини.

Доказова база

Пошукові терміни в Pub Med включали «хворобу Паркінсона», «якість життя» та «надмірну денну сонливість». Були включені когортні дослідження та оглядові статті.

Результат

Підвищена денна сонливість та мимовільне засинання значно обмежують здатність керувати транспортними засобами, а отже, і самостійну мобільність пацієнтів. Крім того, імперативне засинання у повсякденних ситуаціях призводить до ризику та має значний негативний вплив на якість життя [117], [70], [4]. У перехресному когортному дослідженні було особливо досліджено негативний вплив денної сонливості на якість життя, і було виявлено кореляцію [95]. Поздовжнє когортне дослідження показало, що денна сонливість зростає з тривалістю захворювання [117]. Хоча точних досліджень з цього питання не було знайдено, тим не менш, цілком зрозуміло, що мимовільне засинання або знижена увага та здатність брати участь у житті пацієнтів, що пов'язані з підвищеною денною сонливістю,

значно обмежують спілкування та діяльність із соціальним середовищем і, таким чином, мають двонаправлений вплив.

Обґрунтування рекомендації

Підвищена денна сонливість та мимовільне засинання призводять до різноманітних обмежень у повсякденному житті хворих та їхніх родичів.

Рекомендація	Нові положення (2023)
● Пацієнти з підвищеною денною сонливістю не здатні керувати транспортними засобами, а також обмежені в багатьох аспектах спілкування та соціальної участі. ● Ці обмеження впливають на соціальне середовище.	
Сила консенсусу: 92,6%, консенсус	

Запитання 112: Який прогноз для пацієнтів з хворобою Паркінсона з розладами сну порівняно з пацієнтами без розладів сну? Які розлади сну конкретно впливають на прогноз пацієнтів з хворобою Паркінсона?

Передумови

Через відновлювальну функцію сну, порушення сну означають прискорення нейродегенеративного процесу, що лежить в основі ХП.

Доказова база

Були враховані когортні дослідження та оглядові статті.

Результат

Окрім згаданих вище патофізіологічних зв'язків між сном та нейродегенерацією, існують також клінічні докази того, що розлади сну пов'язані з посиленням нейродегенерації або швидшим прогресуванням, тому розлади сну, здається, також мають прогностично негативний вплив на перебіг ХП [118], [7], [31], [32]. Зокрема, розлад поведінки REM фази пов'язаний з менш сприятливим перебігом захворювання у пацієнтів з ХП. У пацієнтів з RBD спостерігалось більш швидке прогресування захворювання з більш раннім початком рухових ускладнень та когнітивних порушень, ніж у пацієнтів без RBD, тому RBD можна вважати маркером прогресування [119], [120].

Наявність розладів дихання уві сні (РДС) також пов'язана з підвищеним ризиком метаболічних ускладнень та серцево-судинних подій у загальній популяції. При ХП у пацієнтів з HLC спостерігаються когнітивні порушення, особливо порушення виконавчих функцій та робочої пам'яті. Однак негативний вплив на моторні спроможності все ще є суперечливим. Однак нещодавній мета-аналіз показав зв'язок між обструктивним апное сну та когнітивними й руховими порушеннями [16]. Нещодавній мета-аналіз 19 досліджень підтвердив зв'язок між синдромом ОАС та більш тяжкими когнітивними та руховими порушеннями при ХП. Також було показано, що наявність RBD та зміни в мікроструктурі ЕЕГ, такі як зменшення дельта-компонента, а також веретен сну, були пов'язані з швидшим когнітивним зниженням [121].

Обґрунтування рекомендації

Клінічні дослідження та висновки патофізіологічних взаємозв'язків показують негативний вплив порушень сну на перебіг ХП. Зокрема, наявність розладу поведінки REM-сну пов'язана з гіршим прогнозом та швидшим прогресуванням захворювання.

Рекомендація	Нові положення (2023)

- Порухення сну пов'язані з швидшим прогресуванням захворювання.
- Рання стадія ХП з RBD сигналізує про захворювання з прогресуючими когнітивними та вегетативними порушеннями і руховими ускладненнями.

Сила консенсусу: 96,2%, сильний консенсус

Література

1. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(11):1641-9
2. Avidan A, Hays RD, Diaz N, Bordelon Y, Thompson AW, Vassar SD, Vickrey BG. Associations of sleep disturbance symptoms with health-related quality of life in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2013;25(4):319-26
3. Bartolomei L, Pastore A, Meligrana L, Sanson E, Bonetto N, Minicuci GM, et al. Relevance of sleep quality on caregiver burden in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2018;39(5):835-9
4. Chahine LM, Amara AW, 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;35:33-50
5. Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(1):121-8
6. Shen Y, Huang JY, Li J, Liu CF. Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease: Clinical Implications and Management. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(8):974-81
7. Zahed H, Zuzuarregui JRP, Gilron R, Denison T, Starr PA, Little S. The Neurophysiology of Sleep in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2021;36(7):1526-42
8. Videnovic A. Management of sleep disorders in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2017;32(5):659-68
9. Zhang Y, Ren R, Sanford LD, Yang L, Zhou J, Tan L, et al. Sleep in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings. *Sleep Med Rev.* 2020;51:101281
10. Mantovani S, Smith SS, Gordon R, O'Sullivan JD. An overview of sleep and circadian dysfunction in Parkinson's disease. *J Sleep Res.* 2018;27(3):e12673
11. Gjerstad MD, Tysnes OB, Larsen JP. Increased risk of leg motor restlessness but not RLS in early Parkinson disease. *Neurology.* 2011;77(22):1941-6
12. Bhalsing K, Suresh K, Muthane UB, Pal PK. Prevalence and profile of Restless Legs Syndrome in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(4):426-30
13. Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JAG, Jiménez-Jiménez FJ. Association between restless legs syndrome and other movement disorders. *Neurology.* 2019;92(20):948-64
14. Schütz L, Sixel-Döring F, Hermann W. Management of Sleep Disturbances in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2022;12(7):2029-58
15. Szatmari S, Jr., Bereczki D, Fornadi K, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Molnar MZ. Association of Restless Legs Syndrome With Incident Parkinson's Disease. *Sleep.* 2017;40(2)
16. Elfil M, Bahbah EI, Attia MM, Eldokmak M, Koo BB. Impact of Obstructive Sleep Apnea on Cognitive and Motor Functions in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2021;36(3):570-80
17. Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1988;11(6):512-9
18. Sringean J, Anan C, Thanawattano C, Bhidayasiri R. Time for a strategy in night-time dopaminergic therapy? An objective sensor-based analysis of nocturnal hypokinesia and sleeping positions in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2017;373:244-8
19. Zhu K, van Hilten JJ, Marinus J. The course of insomnia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;33:51-7
20. Rutten S, Vriend C, van der Werf YD, Berendse HW, Weintraub D, van den Heuvel OA. The bidirectional longitudinal relationship between insomnia, depression and anxiety in patients with early-stage, medication-naïve Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;39:31-6

21. Lee AH, Weintraub D. Psychosis in Parkinson's disease without dementia: common and comorbid with other non-motor symptoms. *Mov Disord.* 2012;27(7):858-63
22. Bjørnara KA, Dietrichs E, Toft M. Clinical features associated with sleep disturbances in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;124:37-43
23. Brunner H, Wetter TC, Hogl B, Yassouridis A, Trenkwalder C, Friess E. Microstructure of the non-rapid eye movement sleep electroencephalogram in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: effects of dopaminergic treatment. *Mov Disord.* 2002;17(5):928-33
24. Tholfsen LK, Larsen JP, Schulz J, Tysnes OB, Gjerstad MD. Changes in insomnia subtypes in early Parkinson disease. *Neurology.* 2017;88(4):352-8
25. Frucht SJ, Greene PE, Fahn S. Sleep episodes in Parkinson's disease: a wake-up call. *Mov Disord.* 2000;15(4):601-3
26. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, et al. 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(1):90-9
27. Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, Lyons KE, Stocchi F, Hersh BP, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2007;68(14):1108-15
28. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1600-11
29. Pagano G, De Micco R, Yousaf T, Wilson H, Chandra A, Politis M. REM behavior disorder predicts motor progression and cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology.* 2018;91(10):e894-e905
30. Priano L, Bigoni M, Albani G, Sellitti L, Giacomotti E, Picconi R, et al. Sleep microstructure in Parkinson's disease: cycling alternating pattern (CAP) as a sensitive marker of early NREM sleep instability. *Sleep Med.* 2019;61:57-62
31. Scott-Massey A, Boag MK, Magnier A, Bispo D, Khoo TK, Pountney DL. Glymphatic System Dysfunction and Sleep Disturbance May Contribute to the Pathogenesis and Progression of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21)
32. Bohnen NI, Hu MTM. Sleep Disturbance as Potential Risk and Progression Factor for Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2019;9(3):603-14
33. Keir LHM, Breen DP. New awakenings: current understanding of sleep dysfunction and its treatment in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2020;267(1):288-94
34. Videnovic A, Noble C, Reid KJ, Peng J, Turek FW, Marconi A, et al. Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2014;71(4):463-9
35. Hood S, Amir S. Neurodegeneration and the Circadian Clock. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:170
36. Högl B, Arnulf I, Comella C, Ferreira J, Iranzo A, Tilley B, et al. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2010;25(16):2704-16
37. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73(6):629-35
38. Trenkwalder C, Kohnen R, Högl B, Metta V, Sixel-Döring F, Frauscher B, et al. Parkinson's disease sleep scale--validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord.* 2011;26(4):644-52
39. Muntean ML, Benes H, Sixel-Döring F, Chaudhuri KR, Suzuki K, Hirata K, et al. Clinically relevant cut-off values for the Parkinson's Disease Sleep Scale-2 (PDSS-2): a validation study. *Sleep Med.* 2016;24:87-92
40. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213

41. Martínez-Martín P, Cubo-Delgado E, Aguilar-Barberà M, Bergareche A, Escalante S, Rojo A, et al. [A pilot study on a specific measure for sleep disorders in Parkinson's disease: SCOPA-Sleep]. *Rev Neurol.* 2006;43(10):577-83
42. Martinez-Martin P, Visser M, Rodriguez-Blazquez C, Marinus J, Chaudhuri KR, van Hilten JJ. SCOPA-sleep and PDSS: two scales for assessment of sleep disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(12):1681-8
43. DGN. (Hrsg.) S2-Leitlinie Insomnie bei neurologischen Erkrankungen, Version 5.1, 02.03.2020, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-045>.
44. Pollmächer T, Wetter C, Bassetti CLA, Högl B, Randerath WH. *Handbuch Schlafmedizin*: Urban&Fischer Verlag; 2020.
45. Maglione JE, Liu L, Neikrug AB, Poon T, Natarajan L, Calderon J, et al. Actigraphy for the assessment of sleep measures in Parkinson's disease. *Sleep.* 2013;36(8):1209-17
46. Raschellà F, Scafa S, Puiatti A, Martin Moraud E, Ratti PL. Actigraphy Enables Home Screening of Rapid Eye Movement Behavior Disorder in Parkinson's Disease. *Ann Neurol.* 2023;93(2):317-29
47. DGN (Hrsg.) S2k-Leitlinie Restless-Legs-Syndrom (RLS), Version 5.2, 25.06.2022, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-081>.
48. Taximaimaiti R, Luo X, Wang XP. Pharmacological and Non-pharmacological Treatments of Sleep Disorders in Parkinson's Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(12):2233-49
49. DGSM (Hrsg.) S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - Schlafbezogene Atmungsstörungen, Version 3.1, 23.12.2016, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/063-001>.
50. 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(1):177-85
51. Videnovic A, Ju YS, Arnulf I, Cochen-De Cock V, Högl B, Kunz D, et al. Clinical trials in REM sleep behavioural disorder: challenges and opportunities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(7):740-9
52. Gilat M, Marshall NS, Testelmans D, Buyse B, Lewis SJG. A critical review of the pharmacological treatment of REM sleep behavior disorder in adults: time for more and larger randomized placebo-controlled trials. *J Neurol.* 2022;269(1):125-48
53. During EH, Hernandez B, Miglis MG, Sum-Ping O, Hekmat A, Cahuas A, et al. Sodium oxybate in treatment-resistant rapid-eye-movement sleep behavior disorder. *Sleep.* 2023;46(8)
54. Ahn JH, Kim M, Park S, Jang W, Park J, Oh E, et al. Prolonged-release melatonin in Parkinson's disease patients with a poor sleep quality: A randomized trial. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;75:50-4
55. Delgado-Lara DL, González-Enríquez GV, Torres-Mendoza BM, González-Usigli H, Cárdenas-Bedoya J, Macías-Islas MA, et al. Effect of melatonin administration on the PER1 and BMAL1 clock genes in patients with Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother.* 2020;129:110485
56. Erratum. *Mov Disord.* 2019;34(5):765
57. 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;74(4):411-8
58. Martino JK, Freelance CB, Willis GL. The effect of light exposure on insomnia and nocturnal movement in Parkinson's disease: an open label, retrospective, longitudinal study. *Sleep Med.* 2018;44:24-31
59. Cristini J, Weiss M, De Las Heras B, Medina-Rincón A, Dagher A, Postuma RB, et al. The effects of exercise on sleep quality in persons with Parkinson's disease: A systematic review with meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2021;55:101384
60. Karsten J, Hagenauw LA, Kamphuis J, Lancel M. Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: A randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol.* 2017;31(3):327-37

61. Shulman R, Nakhla M, Daneman D. The Ongoing Transmutation of Type 1 Diabetes: Disparities in Care and Outcomes. *Can J Diabetes*. 2021;45(5):381-2
62. 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;13(3):205-12
63. Pierantozzi M, Placidi F, Liguori C, Albanese M, Imbriani P, Marciani MG, et al. Rotigotine may improve sleep architecture in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled polysomnographic study. *Sleep Med*. 2016;21:140-4
64. 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;12:2017-24
65. Fernández-Pajarín G, Sesar Á, Ares B, Castro A. Evaluating the Efficacy of Nocturnal Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion in Sleep Disorders in Advanced Parkinson's Disease: The APO-NIGHT Study. *J Parkinsons Dis*. 2016;6(4):787-92
66. De Cock VC, Dodet P, Leu-Semenescu S, Aerts C, Castelnovo G, Abril B, et al. Safety and efficacy of subcutaneous night-time only apomorphine infusion to treat insomnia in patients with Parkinson's disease (APOMORPHEE): a multicentre, randomised, controlled, double-blind crossover study. *Lancet Neurol*. 2022;21(5):428-37
67. De Fabregues O, Ferré A, Romero O, Quintana M, Álvarez-Sabin J. Sleep Quality and Levodopa Intestinal Gel Infusion in Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Parkinsons Dis*. 2018;2018:8691495
68. Standaert DG, Aldred J, Anca-Herschkovitsch M, Bourgeois P, Cubo E, Davis TL, et al. DUOGLOBE: One-Year Outcomes in a Real-World Study of Levodopa Carbidopa Intestinal Gel for Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2021;8(7):1061-74
69. Zuzuárregui JRP, Ostrem JL. The Impact of Deep Brain Stimulation on Sleep in Parkinson's Disease: An update. *J Parkinsons Dis*. 2020;10(2):393-404
70. Sobreira-Neto MA, Pena-Pereira MA, Sobreira EST, Chagas MHN, Fernandes RMF, Tumas V, Eckeli AL. High Frequency of Sleep Disorders in Parkinson's Disease and Its Relationship with Quality of Life. *Eur Neurol*. 2017;78(5-6):330-7
71. Gao J, Huang X, Park Y, Hollenbeck A, Blair A, Schatzkin A, Chen H. Daytime napping, nighttime sleeping, and Parkinson disease. *Am J Epidemiol*. 2011;173(9):1032-8
72. Simuni T, Caspell-Garcia C, Coffey C, Chahine LM, Lasch S, Oertel WH, et al. Correlates of excessive daytime sleepiness in de novo Parkinson's disease: A case control study. *Mov Disord*. 2015;30(10):1371-81
73. Piovezan RD, Jadcak AD, Tucker G, Visvanathan R. Daytime Sleepiness Predicts Mortality in Nursing Home Residents: Findings from the Frailty in Residential Aged Care Sector Over Time (FIRST) Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2023
74. Liu H, Li J, Wang X, Huang J, Wang T, Lin Z, Xiong N. Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease. *Nat Sci Sleep*. 2022;14:1589-609
75. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5
76. Hagell P, Broman JE. Measurement properties and hierarchical item structure of the Epworth Sleepiness Scale in Parkinson's disease. *J Sleep Res*. 2007;16(1):102-9
77. Bargiotas P, Lachenmayer ML, Schreier DR, Mathis J, Bassetti CL. Sleepiness and sleepiness perception in patients with Parkinson's disease: a clinical and electrophysiological study. *Sleep*. 2019;42(4)
78. Liguori C, Mercuri NB, Albanese M, Olivola E, Stefani A, Pierantozzi M. Daytime sleepiness may be an independent symptom unrelated to sleep quality in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2019;266(3):636-41
79. Bensen-Boakes DB, Lovato N, Meaklim H, Bei B, Scott H. "Sleep-wake state discrepancy": toward a common understanding and standardized nomenclature. *Sleep*. 2022;45(10)

80. Ghorayeb I, Loundou A, Auquier P, Dauvilliers Y, Bioulac B, Tison F. A nationwide survey of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease in France. *Mov Disord.* 2007;22(11):1567-72
81. Mitler MM, Gujavarty KS, Browman CP. Maintenance of wakefulness test: a polysomnographic technique for evaluation treatment efficacy in patients with excessive somnolence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1982;53(6):658-61
82. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep.* 1986;9(4):519-24
83. Arand D, Bonnet M, Hurwitz T, Mitler M, Rosa R, Sangal RB. The clinical use of the MSLT and MWT. *Sleep.* 2005;28(1):123-44
84. Cai SJ, Chen R, Zhang YL, Xiong KP, Lian YX, Li J, et al. Correlation of Epworth Sleepiness Scale with multiple sleep latency test and its diagnostic accuracy in assessing excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(17):3245-50
85. Benbadis SR, Mascha E, Perry MC, Wolgamuth BR, Smolley LA, Dinner DS. Association between the Epworth sleepiness scale and the multiple sleep latency test in a clinical population. *Ann Intern Med.* 1999;130(4 Pt 1):289-92
86. Ziemba AW, Kozłowski S, Nazar K, Brzezińska Z, Kaciuba-Uścilko H. The hyperglycemic effect of adrenaline infused after exhausting, prolonged physical exercise in dogs. *Experientia.* 1975;31(2):193-4
87. Fong SY, Ho CK, Wing YK. Comparing MSLT and ESS in the measurement of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea syndrome. *J Psychosom Res.* 2005;58(1):55-60
88. Pizza F, Contardi S, Mondini S, Trentin L, Cirignotta F. Daytime sleepiness and driving performance in patients with obstructive sleep apnea: comparison of the MSLT, the MWT, and a simulated driving task. *Sleep.* 2009;32(3):382-91
89. Littner MR, Kushida C, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep.* 2005;28(1):113-21
90. Huang Y, Hennig S, Fietze I, Penzel T, Veauthier C. The Psychomotor Vigilance Test Compared to a Divided Attention Steering Simulation in Patients with Moderate or Severe Obstructive Sleep Apnea. *Nat Sci Sleep.* 2020;12:509-24
91. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology.* 1999;52(9):1908-10
92. Stauder M, Klerman EB, Wang W, Erickson H, Videnovic A. Relationships of self-reported and objective measures of sleep, sleepiness, and sleep quality in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022;101:57-61
93. Yoo SW, Oh YS, Ryu DW, Lee KS, Lyoo CH, Kim JS. Low thalamic monoamine transporter availability is related to excessive daytime sleepiness in early Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2020;41(5):1081-7
94. Cochen De Cock V, Bayard S, Jaussent I, Charif M, Grini M, Langenier MC, et al. Daytime sleepiness in Parkinson's disease: a reappraisal. *PLoS One.* 2014;9(9):e107278
95. Yoo SW, Kim JS, Oh YS, Ryu DW, Lee KS. Excessive daytime sleepiness and its impact on quality of life in de novo Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2019;40(6):1151-6
96. Zhang L, Chen Y, Liang X, Wang L, Wang J, Tang Y, Zhu X. Prediction of Quality of Life in Patients With Parkinson's Disease With and Without Excessive Daytime Sleepiness: A Longitudinal Study. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:846563
97. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, 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
98. Chaudhuri KR, Antonini A, Pahwa R, Odin P, Titova N, Thakkar S, et al. Effects of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel on Dyskinesia and Non-Motor Symptoms Including Sleep: Results from a Meta-Analysis with 24-Month Follow-Up. *J Parkinsons Dis.* 2022;12(7):2071-83

99. Yang Y, Wang G, Zhang S, Wang H, Zhou W, Ren F, et al. Efficacy and evaluation of therapeutic exercises on adults with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):813
100. Postuma RB, Anang J, Pelletier A, Joseph L, Moscovich M, Grimes D, et al. Caffeine as symptomatic treatment for Parkinson disease (Café-PD): A randomized trial. *Neurology.* 2017;89(17):1795-803
101. Rodrigues TM, Castro Caldas A, Ferreira JJ. Pharmacological interventions for daytime sleepiness and sleep disorders in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;27:25-34
102. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Uchiyama T, Watanabe Y, Suzuki S, et al. Istradefylline improves daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: An open-label, 3-month study. *J Neurol Sci.* 2017;380:230-3
103. Devos D, Krystkowiak P, Clement F, Dujardin K, Cottencin O, Waucquier N, et al. Improvement of gait by chronic, high doses of methylphenidate in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(5):470-5
104. Weintraub D, Mavandadi S, Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Hurtig HI, et al. Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease. *Neurology.* 2010;75(5):448-55
105. Lauretani F, Testa C, Salvi M, Zucchini I, Giallauria F, Maggio M. Clinical Evaluation of Sleep Disorders in Parkinson's Disease. *Brain Sci.* 2023;13(4)
106. Karlsen KH, Larsen JP, Tandberg E, Maeland JG. Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66(4):431-5
107. Scaravilli T, Gasparoli E, Rinaldi F, Polesello G, Bracco F. Health-related quality of life and sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2003;24(3):209-10
108. Yu RL, Tan CH, Wu RM. The impact of nocturnal disturbances on daily quality of life in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:2005-12
109. Smith MC, Ellgring H, Oertel WH. Sleep disturbances in Parkinson's disease patients and spouses. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45(2):194-9
110. Wade R, Pachana NA, Dissanayaka N. Factors Related to Sleep Disturbances for Informal Carers of Individuals With PD and Dyadic Relationship: A Rural Perspective. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2021;34(5):389-96
111. Shafazand S, Wallace DM, Arheart KL, Vargas S, Luca CC, Moore H, et al. Insomnia, Sleep Quality, and Quality of Life in Mild to Moderate Parkinson's Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(3):412-9
112. Hermann W, Schmitz-Peiffer H, Kasper E, Fauser M, Franke C, Wienecke M, et al. Sleep Disturbances and Sleep Disordered Breathing Impair Cognitive Performance in Parkinson's Disease. *Front Neurosci.* 2020;14:689
113. Pushpanathan ME, Loftus AM, Thomas MG, Gasson N, Bucks RS. The relationship between sleep and cognition in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2016;26:21-32
114. Schreiner SJ, Imbach LL, Werth E, Poryazova R, Baumann-Vogel H, Valko PO, et al. Slow-wave sleep and motor progression in Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2019;85(5):765-70
115. O'Dowd S, Galna B, Morris R, Lawson RA, McDonald C, Yarnall AJ, et al. Poor Sleep Quality and Progression of Gait Impairment in an Incident Parkinson's Disease Cohort. *J Parkinsons Dis.* 2017;7(3):465-70
116. Ray Chaudhuri K, Martinez-Martin P, Antonini A, Brown RG, Friedman JH, Onofrj M, et al. Rotigotine and specific non-motor symptoms of Parkinson's disease: post hoc analysis of RECOVER. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(7):660-5
117. Amara AW, Chahine LM, Caspell-Garcia C, Long JD, Coffey C, Högl B, et al. Longitudinal assessment of excessive daytime sleepiness in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(8):653-62

118. Sundaram S, Hughes RL, Peterson E, Müller-Oehring EM, Brontë-Stewart HM, Poston KL, et al. Establishing a framework for neuropathological correlates and glymphatic system functioning in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;103:305-15
119. Postuma RB, Bertrand JA, Montplaisir J, Desjardins C, Vendette M, Rios Romenets S, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord.* 2012;27(6):720-6
120. Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Nakashima K. Clinical significance of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Sleep Med.* 2013;14(2):131-5
121. Dijkstra F, de Volder I, Viaene M, Cras P, Crosiers D. Polysomnographic Predictors of Sleep, Motor, and Cognitive Dysfunction Progression in Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2022;22(10):657-74

3.12 Когніція

Автори: Inga Liepelt-Scarfone, Elke Kalbe, Ann-Kristin Folkerts, Karsten Witt

Загальна інформація

Когнітивні розлади зустрічаються у легкій формі в середньому приблизно у 25–28% усіх осіб з ХП [1], [2]. У третини (19–36%) осіб з ХП легкі когнітивні розлади (хвороба Паркінсона з легкими когнітивними розладами; ХП-ЛКР) вже виявляються на момент постановки клінічного діагнозу [3]. Наявність ХП-ЛКР збільшує ризик розвитку ХП з деменцією (ХПД) [4], [5]. В середньому, поширеність ХПД становить приблизно 24–31% [6], [7]. Після тривалості захворювання понад 12 або 15 років у більш ніж половини всіх пацієнтів з ХП розвивається деменція [8], [9]. Рання та достовірна діагностика ХПД як передумова для терапевтичних заходів є надзвичайно важливою.

Окрім виявлення когнітивних порушень за допомогою відповідних процедур тестування, поступовий початок та прогресуючий перебіг когнітивних порушень протягом (довгострокового) перебігу захворювання є вирішальними для діагностики ХП-ЛКР або ХПД.

Когнітивні порушення можуть впливати на виконавчі функції, пам'ять, увагу та робочу пам'ять, візуально когнітивні здібності та мову [2]. При ХП-ЛКР когнітивні порушення не призводять до втрати самостійності у повсякденній діяльності (ADL), хоча можуть виникати незначні обмеження у виконанні складних завдань [2]. При ХПД тяжкість порушень у цих когнітивних сферах пов'язана з втратою незалежності в розвитку дефіциту уваги [10]. Крім того, виникнення поведінкових аномалій (наприклад, галюцинацій, апатії) підтверджує діагноз ХПД [10].

Запитання 113: Які скринінгові інструменти (діагностика I рівня) підходять для виявлення легких когнітивних розладів при хворобі Паркінсона та ХПД порівняно з пацієнтами з хворобою Паркінсона без когнітивних порушень?

Передумови

У середньому у 31% усіх осіб з ХП-ЛКР розвивається деменція протягом семи років [11]. Валідний та надійний метод діагностування ХП-ЛКР дозволяє визначити групу ризику розвитку ХПД і тому має велике значення для раннього виявлення деменції [12].

У рекомендаціях щодо діагностичної процедури експертної групи MD) розрізняють виявлення когнітивних порушень за допомогою процедури скринінгу, валідованої для ХП (рівень I), та за допомогою детального нейропсихологічного тесту (рівень II) [2]. Для діагностики I рівня необхідне застосування надійних та валідних німецькомовних скринінгових інструментів з високою діагностичною якістю, щоб виявити обмеження в основних сферах діяльності.

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed дав 1020 досліджень; дублікати записів було виключено. Для пошуку літератури було використано такі ключові слова: (хвороба Паркінсона АБО паркінсонізм* АБО паркінсонівські розлади АБО рухові розлади НЕ [синдром Вольфа-Паркінсона-Вайта АБО вольф* ТА Паркінсон*] АБО [wprw ТА синдром] АБО wprw) ТА (скринінг АБО інструмент скринінгу АБО скринінговий показник АБО інструмент скринінгу АБО опитувальник АБО Монреальська когнітивна оцінка АБО когнітивне обстеження Адденбрука - переглянуте АБО нейропсихометрична оцінка деменції Паркінсона АБО MMSE АБО DemTest) ТА (ХП-ЛКР АБО легкі когнітивні порушення АБО легкі когнітивні порушення АБО когнітивна дисфункція АБО MCI АБО PD-NC АБО PDNC АБО PD-CN АБО PDCN АБО нормальна когнітивна функція АБО (нормальний когнітивний статус ТА функція) ТА (мета-аналіз АБО систематичний огляд АБО огляди АБО [оригінальні дослідження ТА німецька мова]).

Після перегляду анотацій та змісту, одне посилання на літературу було оцінено як релевантне для цієї настанови. Крім того, з інших джерел було відібрано 12 досліджень, які також були включені до цієї настанови.

Було знайдено наступне:

- 1 велике масштабне когортне дослідження з подовжнім періодом спостереження
- 8 оригінальних досліджень, що оцінюють діагностичну точність даного тесту для ХП-ЛКР, діагностованого відповідно до критеріїв MDS рівня II, Міжнародної класифікації хвороб (МКХ)-10, Діагностичного та статистичного посібника з психічних розладів (DSM)-IV або DSM-5 (золотий стандарт)

- 2 оглядові статті з рекомендаціями щодо тестування від експертних груп

Крім того, було включено 7 статей, що містять інформацію про відповідні аспекти процедур.

Результат

Завдяки адекватним критеріям якості тестування (надійність, валідність та чутливість до змін) та врахуванню завдань, які перевіряють усі відповідні когнітивні сфери, експертна група MDS рекомендувала Монреальську когнітивну оцінку (MoCA), шкалу деменції Маттіса (MDRS) [2] та шкалу когнітивної оцінки хвороби Паркінсона (PD-CRS) [13] для оцінки глобальної когнітивної діяльності при ХП. Наразі німецька версія PD-CRS відсутня. Для оцінки ХП-ЛКР [2] рекомендується порогове значення MoCA нижче 26 балів (чутливість 90% та специфічність 75%) [14], проте повідомляються альтернативні значення тесту для класифікації ХП-ЛКР [13]. Класифікація ХП-ЛКР на основі MoCA збільшує ризик ХПД (від 0,5 до 9 років) [4]. Діагностична якість німецької версії (порогове значення 25/26 балів, чутливість: від 55,5% до 70%; специфічність: від 65,4% до 83,3%) MoCA для діагностики ХП-ЛКР II рівня була доведена [15], [16]. Нормативні значення доступні для німецької версії MoCA (веб-калькулятор: <http://www.mocatest.ch>), які враховують вплив статі, віку та освіти [17]. Початкові дані свідчать про перевагу паркінсоно-специфічного зважування балів за пунктами MoCA для класифікації ХП-ЛКР у німецькомовних когортах осіб з ХП [15], [16]. Ці висновки наразі не підтверджуються даними міжнародних когортних досліджень.

Оцінка за шкалою MDRS нижче 140 балів (максимально досяжні бали: 144; чутливість 77%, специфічність 65%) може диференціювати осіб з ХП з ХП-ЛКР та без неї (діагноз II рівня) у міжнародних когортах [18]. Діагностична якість німецької версії MDRS для ХП-ЛКР наразі залишається неясною. Національні дослідження показують, що шкала MDRS може добре диференціювати когнітивні показники осіб з ХП та контрольної групи осіб без нейродегенеративних захворювань (Cohen's d : $0,99 \leq d \leq 1,01$) [12]. Чутливість німецької версії MDRS для виявлення когнітивних змін, спричинених глибокою стимуляцією мозку, нижча порівняно з MoCA [19].

Крім того, міжнародне дослідження демонструє діагностичну якість Шкали результатів при хворобі Паркінсона – когнітивні функції (SCOPA-COG) для класифікації II рівня ХП-ЛКР з результатом тесту нижче 30 балів, з чутливістю 76% та специфічністю 74% [14]. Однак, у прямому порівнянні з MoCA, діагностична якість SCOPA-COG нижча [14]. Експертна група з MDS дала рекомендацію із застереженнями [13]. Критика SCOPA-COG стосується відсутності доказів конкретних значень надійності (наприклад, узгодженості між оцінювачами), чутливості до змін у ХП та сильного акценту на завданнях пам'яті [13].

Діагностична точність MMSE для ХП-ЛКР також була продемонстрована в різних дослідженнях, але MMSE поступається MoCA з точки зору дискримінаційної здатності для ХП-ЛКР [14], [20], [13]. Валідована версія MMSE включена до німецької адаптації Консорціуму зі створення реєстру хвороби Альцгеймера (CERAD-Plus) [21]. Вплив рівня освіти на результати тестування в MMSE було доведено [22]. Стандартизація CERAD-Plus скоригована з урахуванням статі, віку та рівня освіти (<https://www.memoryclinic.ch/de/main->

[navigation/neuropsychologen/cerad-plus/](http://navigation.neuropsychologen/cerad-plus/)). Подальша критика MMSE стосується відсутності виконавчих завдань та недостатньої чутливості до змін [13].

Когнітивний тест Адденбрука (Addenbrooke's Cognitive Examination - ACE) включає MMSE. Час, необхідний для виконання 24 завдань, становить приблизно 15 хвилин. Діагностичне порогове значення в міжнародних дослідженнях ACE для ХП-ЛКР згідно з DSM-5 варіюється в різних версіях ACE залежно від рівня освіти [23]. Для ACE-I (версія I ACE) чутливість становить від 85% до 86%, а специфічність — від 57% до 63% для різних порогових значень (0–8 років освіти <84 бали, 9–12 років освіти <87 балів, >12 років освіти <91 бал) [23]. Для ACE-III (версія III ACE) чутливість становить від 77% до 93%, а специфічність — від 64% до 79% для різних порогових значень (0–8 років освіти <84 бали, 9–12 років освіти <86 балів, >12 років освіти <89 балів) [23]. Значення чутливості для короткої версії ACE (Mini-ACE) коливаються від 72% до 85%; специфічність становить від 51% до 80% (0–8 років освіти <23 бали, 9–12 років освіти <25 балів, >12 років освіти <26 балів) [23]. Для італійської версії переглянутої версії шкали ACE (ACE-R) було визначено, що діагностичний тест на рівні II має чутливість 59% та специфічність 81% [24]. Німецька версія ACE-I та ACE-R була валідована для осіб без ХП-ЛКР та деменції (наприклад, хвороба Альцгеймера, фронтотемпоральна деменція, судинна деменція) [25], [26]. Діагностична точність німецької версії шкали ACE для ХП-ЛКР наразі залишається неясною. Докази надійності та чутливості до змін при ХП все ще очікують отримання.

Батарея фронтальної оцінки (FAB) – це скринінгова процедура для визначення ступеня виконавчої дисфункції [27]. Одне дослідження продемонструвало високу чутливість (84%) для ХП-ЛКР з низькою специфічністю (45%) при використанні порогового значення нижче 17 балів [28]. Німецька валідація шкали (FAB-D) доступна [29].

Для нейропсихометричної оцінки деменції Паркінсона (Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment - PANDA) наразі немає порогових значень для порівняння осіб з ХП з ХП-ЛКР та без неї. Порогові значення (<17 балів, чутливість=77%, специфічність=91%) відносяться до когорти осіб з ХП-ЛКР та ХПД порівняно зі здоровою контрольною групою [30]. За словами авторів, PANDA особливо підходить для раннього виявлення (легких) когнітивних розладів. Наразі конкретні аспекти надійності та докази чутливості до змін ще не продемонстровані [13]. Також було зазначено, що PANDA не містить спеціального субтесту для оцінки уваги [13]. Однак, увага включена до субтестів як базова когнітивна функція.

Обґрунтування рекомендації

На основі наведених вище доказів рекомендуються такі процедури скринінгу для тестування глобальної когнітивної діяльності:

●**Рекомендація:** Докази діагностичної дискримінаційної сили для ХП-ЛКР в міжнародних когортах та для німецької версії шкали, якість процедури тестування при ХП достатньо доведена (надійність, валідність та чутливість до змін), а процедура виявляє всі важливі сфери когнітивної діяльності, пов'язані з ХП-ЛКР.

●**Рекомендація із застереженнями:** Доказ діагностичної дискримінаційної сили для ХП-ЛКР в міжнародних когортах або для німецької версії шкали, докази того, що когнітивні порушення при ХП виявляються за допомогою процедури в національних когортах, та що якість тестування процедури при ХП обмежена (брак доказів конкретних критеріїв якості тестування при ХП) або процедура не виявляє всі важливі сфери когнітивної діяльності, пов'язані з ХП-ЛКР.

●**Можливе застосування тесту:** Доказ діагностичної дискримінаційної сили для ХП-ЛКР в міжнародних когортах або для німецької версії шкали; якість процедури для ХП не доведена, але якість німецької версії процедури для інших захворювань доведена.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Для діагностики I рівня ХП-ЛКР слід використовувати інструменти когнітивного скринінгу. Коригування за віком, освітою та, де це можливо, статтю слід застосовувати всюди, де це можливо. Особливо підходять (рівень рекомендацій): ● MoCA з пороговим значенням нижче 26 балів ● MDRS з пороговим значенням нижче 140 балів Крім того, можна використовувати такі інструменти (рівень рекомендацій може відрізнятися): ● SCOPA-COG з пороговим значенням нижче 30 балів ● ACE/ACE-R; Порогові значення залежать від освіти ● PANDA з пороговим значенням нижче 17 балів	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 114: Які скринінгові інструменти (діагностика I рівня) підходять для оцінки когнітивних порушень у осіб з ХПД порівняно з особами з ХП без деменції?

Передумови

У рекомендаціях щодо діагностичної процедури експертної групи MDS розрізняють виявлення когнітивних порушень за допомогою процедури скринінгу, валідованої для ХП (рівень I), та детального нейропсихологічного тесту (рівень II) [31]. Для діагностики I рівня необхідне застосування надійних та валідних німецькомовних процедур скринінгу з високою діагностичною якістю, які виявляють обмеження в основних сферах діяльності.

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed дав 1067 досліджень; один дублікат запису було виключено. Для пошуку літератури було використано такі ключові слова: (хвороба Паркінсона АБО Паркінсон* АБО паркінсонічні розлади АБО рухові розлади HE [синдром Вольфа-Паркінсона-Вайта АБО вольф* ТА Паркінсон*] АБО [wprw ТА синдром] АБО wprw) ТА (скринінг АБО інструмент скринінгу АБО скринінговий показник АБО інструмент скринінгу АБО опитувальник АБО Монреальська когнітивна оцінка АБО когнітивне обстеження Адденбрука - переглянуте АБО нейропсихометрична оцінка деменції Паркінсона АБО MMSE АБО DemTect) ТА (PDD АБО хвороба Паркінсона з деменцією АБО деменція Паркінсона АБО когнітивна дисфункція АБО ХП-ЛКР АБО MCI АБО PD-NC АБО PDNC АБО PD-CN АБО PDCN АБО недементний АБО хвороба Паркінсона без деменції АБО [нормальний когнітивний ТА статус] АБО функція АБО контрольна група АБО контрольна група АБО PDnD) ТА (мета-аналіз АБО систематичний огляд АБО огляди АБО [оригінальні дослідження ТА німецька мова]).

Після перегляду анотацій та змісту, 1 посилання на літературу було оцінено як релевантне для цієї настанови. Крім того, до цієї настанови було відібрано та включено 20 досліджень з інших джерел.

Було знайдено наступне:

- 13 оригінальних досліджень для визначення діагностичної точності для ХПД, діагностованих відповідно до критеріїв MDS рівня II, МКХ-10, DSM-IV або DSM-5
- 2 оглядові статті з рекомендаціями щодо тестування від експертних груп.

Крім того, було включено 6 статей, що містять інформацію про відповідні аспекти процедур.

Результат

Завдяки адекватним критеріям якості тестування (надійність, валідність та чутливість до змін) та розгляду завдань, які перевіряли всі відповідні когнітивні сфери, експертна група MDS рекомендувала MoCA, MDRS та PD-CRS [13] для оцінки глобальної когнітивної діяльності при ХП. Наразі німецька версія PD-CRS відсутня.

Грунтуючись на результатах різних міжнародних досліджень [14], [32], [20], експертна група MDS рекомендує порогове значення нижче 21 бала (чутливість 81% та специфічність 95%) у шкалі MoCA для діагностики ХПД відповідно до критеріїв рівня II або DSM-5 [13]. Тривалість тесту MoCA становить приблизно 10 хвилин і тому коротша, ніж MDRS (20–30 хвилин) або SCOPA-COG (15 хвилин) [13].

Міжнародне дослідження демонструє дискримінаційну силу MDRS з балом нижче 123 (чутливість 93%, специфічність 91%) для ХПД діагностованого відповідно до DSM IV-TR [33]. Діагностична точність німецької версії шкали MDRS для ХПД наразі залишається неясною, хоча шкала може виявляти когнітивні порушення при ХП у національних дослідженнях [12].

Крім того, міжнародні дослідження за шкалою SCOPA-COG (Scales for Outcomes in Parkinson's disease – cognition) продемонстрували найвищу діагностичну точність для класифікації ХПД II рівня для балів нижче 23 балів (чутливість 80–85%, специфічність 87–96%) [14], [34]. У прямому порівнянні з MoCA, дискримінаційна здатність SCOPA-COG для ХПД є порівняно високою [14]. Експертна група MDS рекомендувала використовувати SCOPA-COG із застереженнями [13]. Критика SCOPA-COG стосується відсутності доказів конкретних значень надійності (наприклад, узгодженості між оцінювачами), чутливості до змін при ХП та великого акценту на завданнях пам'яті [13].

Експерти з MDS рекомендують використання MMSE для діагностики ХПД I рівня [31]. У національних когортах MMSE доведено продемонструвало сильний вплив на розрізнення осіб з ХПД та пацієнтів з ХП без деменції [12]. Валідована версія MMSE включена до німецької адаптації CERAD-Plus [21]. Група експертів рекомендувала оцінку нижче 26 балів для класифікації ХПД [31]. Міжнародні дослідження демонструють високу специфічність цього порогового значення (100%), але чутливість MMSE (47%) поступається діагнозу, встановленому на основі розширеного нейропсихологічного тестування (рівень II) [35]. Порівняно з діагнозом ХПД II рівня, результат тесту нижче 25 балів має високу дискримінаційну силу (чутливість 71% та специфічність 90%) [14], але також повідомлялося про вищі значення (порогове значення <29 балів) для класифікації ХПД (чутливість 78%, специфічність 63%) [20]. Вплив рівня освіти на результати тестування в MMSE було доведено [22]. Стандартизація CERAD-Plus скоригована з урахуванням статі, віку та рівня освіти (<https://www.memoryclinic.ch/de/main-navigation/neuropsychologen/cerad-plus/>). Подальша критика MMSE стосується відсутності виконавчих завдань та недостатньої чутливості MMSE до змін [13].

Для PANDA у національних когортах було продемонстровано сильний вплив на розрізнення пацієнтів з ХПД та пацієнтів без деменції з ХП [12]. Для результатів тесту нижче 15 балів було визначено хорошу дискримінаційну здатність для ХПД згідно з критеріями DSM-IV для німецької версії (чутливість 73%, специфічність 71%) [36] та підтверджено в міжнародних дослідженнях (чутливість 72%-97%, специфічність 83%-100%) [37], [38]. Через високу чутливість PANDA, його застосування особливо рекомендується на ранніх стадіях ХПД, тривалість тестування складає від 10 до 15 хвилин [30], [13]. Наразі конкретні аспекти надійності та чутливості до змін ще не доведені [13]. Також було зазначено, що PANDA не містить спеціального субтесту для оцінки уваги [13]. Однак, увага включена до субтестів як базова когнітивна функція.

Проходження переглянутого Кембриджського когнітивного тесту (CAMCOG-R) займає приблизно 25-30 хвилин [13]. Для оцінки нижче 81 бала було продемонстровано чутливість 95% та специфічність 94% для діагностики ХПД за DSM-IV [39]. Перевірка результатів у міжнародних та національних когортах все ще очікується. Подальша критика CAMCOG-R стосується рухових навичок, необхідних для деяких завдань, культурної залежності окремих завдань (наприклад, розпізнавання знайомих особистостей), а також відсутності конкретних

показників надійності та чутливості до змін. Описано вплив віку та тяжкості ХП на результати тестування [40]. Німецька версія CAMCOG-R валідована для використання у осіб без ХП [41].

АСЕ включає MMSE; час виконання 24 завдань становить приблизно 15 хвилин. Діагностичне порогове значення в міжнародних дослідженнях для ХПД згідно з DSM-5 варіюється для різних версій АСЕ залежно від рівня освіти [23]. Для АСЕ-I чутливість становить від 82% до 90%, а специфічність — від 74% до 93% для різних порогових значень (0–8 років освіти <75 балів, 9–12 років освіти <77 балів, >12 років освіти <81 бал) [23]. Для АСЕ-III чутливість становить від 81% до 89%, а специфічність — від 74% до 93% для різних порогових значень (0–8 років освіти <71 бал, 9–12 років освіти <78 балів, >12 років освіти <79 балів) [23]. Значення чутливості для короткої версії АСЕ (Mini-АСЕ) становлять від 72% до 91%, а специфічність — від 75% до 92% (0–8 років освіти <18 балів, 9–12 років освіти <21 бал, >12 років освіти <22 бали) [23].

Німецька версія АСЕ-I та АСЕ-R була валідована для осіб без ХП-ЛКР та деменції (наприклад, хвороба Альцгеймера, фронтотемпоральна деменція, судинна деменція) [25], [26]. Діагностична якість німецької версії АСЕ для ХП-ЛКР наразі залишається неясною. Докази надійності та чутливості до зміни шкали у ХП все ще очікують на отримання.

Обґрунтування рекомендації

На основі наведених вище доказів рекомендуються такі процедури скринінгу для тестування глобальної когнітивної діяльності:

● **Рекомендація:** Докази діагностичної дискримінаційної сили для ХПД у міжнародних когортах та для німецької версії шкали, якість тестування процедури при ХПД достатньо доведена (надійність, валідність та чутливість до змін), а процедура виявляє всі важливі когнітивні сфери діяльності, пов'язані з ХПД.

● **Рекомендація із застереженнями:** Доказ діагностичної дискримінаційної сили для ХПД у міжнародних когортах або для німецької версії шкали, докази того, що когнітивні розлади при ХПД виявляються за допомогою процедури в національних когортах, та що якість тестування процедури при ХПД є обмеженою (брак доказів конкретних критеріїв якості тестування при ХПД) або процедура не виявляє всі важливі сфери когнітивної діяльності, пов'язані з ХПД.

● **Можливе застосування тесту:** Доказ діагностичної дискримінаційної сили для ХПД у міжнародних когортах або для німецької версії шкали; якість процедури для ХП не доведена, але якість німецької версії процедури для інших захворювань доведена.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Для діагностики ХПД I рівня слід використовувати інструменти когнітивного скринінгу. Коригування за віком, освітою та, де це можливо, статтю слід застосовувати всюди, де це можливо. Особливо підходять (рівень рекомендацій): ● MoCA з пороговим значенням нижче 21 бала ● MDRS з пороговим значенням нижче 123 балів ● MMST з пороговим значенням нижче 26 балів ● PANDA з пороговим значенням нижче 15 балів Крім того, можна використовувати такі інструменти (рівень рекомендацій може відрізнитися): ● SCOPA-COG з пороговим значенням нижче 23 балів ● ACE/ACE-R; граничні значення залежать від освіти.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 115: Які нейропсихологічні тести/батареї тестів (діагностика II рівня) підходять для оцінки когнітивних порушень при ХП-ЛКР порівняно з особами з ХП без когнітивних порушень?

Передумови

Валідний та надійний тест ХП-ЛКР дозволяє визначити групу ризику розвитку ХПД і тому має велике значення для раннього виявлення деменції [12]. Симптоматичний прояв когнітивних розладів дуже неоднорідний і варіюється від пацієнта до пацієнта [42]. На ранніх стадіях ХП виконавчі функції часто порушені [43], [44], такі як планування та моніторинг психічних процесів і реалізація відповідної поведінки. Дефіцит уваги та проблеми з пам'яттю також є ранніми ознаками когнітивного зниження у пацієнтів з ХП [3], [45]. Нормовані та стандартизовані нейропсихологічні тести різними мовами можуть виявляти когнітивні порушення у осіб з ХП [46]. Для тестування II рівня необхідно провести два тести для кожної з п'яти когнітивних областей (виконавчі функції, увага та робоча пам'ять, пам'ять, мова, візуальнокогнітивна діяльність). Згідно з експертними критеріями MDS, порогове значення для оцінки когнітивних порушень має бути на 1-2 стандартних відхилення нижче середнього значення референтної групи [2]. Застосування двох нейропсихологічних тестів на кожне когнітивне поле має хорошу діагностичну дискримінаційну силу для діагностики ХП-ЛКР II рівня (чутливість 81,3% та специфічність 85,7%) [47]. Загалом, діагноз ХП-ЛКР рівня I пропонує нижчу діагностичну достовірність, ніж критерії рівня II [48], [35], [4]. Оскільки багато тестів когнітивних функцій базуються на мові, для оцінки результатів тестування часто потрібні норми, специфічні для кожної країни. Таким чином, рекомендації міжнародних експертних груп не можна безпосередньо перенести на ситуацію в Німеччині.

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed дав 1160 досліджень; дублікати записів було виключено. Для пошуку літератури було використано такі ключові слова: (хвороба Паркінсона АБО Паркінсон* АБО паркінсонічні розлади АБО рухові розлади НЕ [синдром Вольфа-Паркінсона-Вайта АБО вольф* ТА Паркінсон]* АБО [wprw ТА синдром] АБО wprw) ТА (тест* АБО когнітивний тест* АБО нейропсихологічний тест*) АБО критерії робочої групи MDS АБО CERAD АБО Консорціум зі створення реєстру хвороби Альцгеймера АБО тест на прокладання стежок частина В АБО тест на фонематичну беглість АБО пам'ять АБО виконавча АБО зір* АБО увага* АБО мова АБО вербальна АБО беглість*) ТА (ХП-ЛКР АБО легкі когнітивні порушення АБО легкі когнітивні порушення АБО когнітивна дисфункція АБО MCI АБО PD-NC АБО PDNC АБО PD-CN АБО PDCN АБО нормальна когнітивна функція АБО [нормальний когнітивний ТА статус АБО функція]) ТА (Мета-аналіз АБО Систематичний огляд АБО Огляди АБО [оригінальні дослідження ТА німецька мова]).

Після перегляду анотацій та змісту, чотири літературні посилання були оцінені як такі, що відповідають вимогам рекомендацій. Крім того, з інших джерел було відібрано 5 досліджень, які також були включені до цієї настанови.

Було знайдено наступне:

- 1 мета-аналіз
- 5 оригінальних робіт
- 2 оглядові статті з рекомендаціями щодо тестування від експертних груп.

Результат

Ліберальне порогове значення (-1 стандартне відхилення нижче середнього значення референтної популяції) для оцінки когнітивних порушень дозволяє раннє виявлення ХП-ЛКР з ризиком хибнопозитивного результату. Однак чіткий поріг підходить для своєчасного виявлення осіб з ризиком розвитку ХПД [49], [50]. Оптимальним діагностичним значенням пропонується вважати порогове значення нижче 1,5 стандартного відхилення середнього

значення референтної популяції у щонайменше двох тестах однієї когнітивної сфери (доменно-специфічна ХП-ЛКР) або різних сферах [49].

Нейропсихологічні тести, які у великому багатоцентровому аналізі з високою дискримінаційною силою диференціювали осіб у контрольній групі (КГ) та осіб з ХП, включали нейропсихологічні процедури для перевірки когнітивних здібностей у всіх п'яти когнітивних сферах: мова (тест інтелекту Векслера: пошук подібностей), увага та робоча пам'ять (тест інтелекту Векслера: тест на числові символи, Trial making Test (TMT) А, тест Струпа: називання кольорових слів та читання кольорових слів), числовий проміжок у прямому мовленні, загальний числовий проміжок (у прямому та зворотному мовленні), виконавчі функції (вербальна плавність [Тест контрольованих усних асоціацій слів], умова інтерференції тесту Струпа, ТМТ В, модифікований тест сортування карток Віконсина – неперсеверативні помилки), пам'ять (тест пам'яті Векслера: логічна пам'ять I та II) та візуально-конструктивна діяльність (тест орієнтації ліній Бентона) [46]. За винятком субтестів на логічну пам'ять, незалежний огляд підтверджує, що вищезгадані нейропсихологічні тести диференціюють суб'єктів контрольної групи та осіб з ХП-ЛКР. Крім того, було визначено такі процедури та парадигми: пам'ять, навчання та пошук списку слів, пошук списку слів, розпізнавання списку слів, малювання фігури, тест комплексних фігур Рея-Остерріта (ROCFT) [51]).

Нейропсихологічні тести, які диференціюють осіб без нейродегенеративних захворювань та осіб з ХП у національних дослідженнях, узагальнено в рекомендаціях членів національної експертної групи [12]. Найкращі результати для дискримінації між особами із застосуванням комп'ютера та без були виявлені для тестів, що досліджують виконавчі функції (наприклад, п'ятибальний тест Лондонського Тауєру; тест сортування карток Віконсина – кількість категорій; ТМТ В/А), увагу (наприклад, тест упорядкування цифр, ТМТ А) та візуальнокогнітивні здібності (наприклад, ROCFT, система тестів продуктивності – розпізнавання сутності у фігурі; батарея тестів візуального об'єкта та просторового сприйняття (VOSP) – аналіз кількості кубів). В області пам'яті, тест зорової ретенції Бентона та підзавдання логічної пам'яті з тестів пам'яті Векслера I та II досягли середніх результатів.

Результати мета-аналізу демонструють, що тести різних когнітивних доменів, які диференціюють продуктивність осіб з ХП-ЛКР та без неї з високою результативністю (Hedges $g > 0,8$), показують негайні та відстрочені відмінності у відтворенні, особливо в сферах уваги та робочої пам'яті, виконавчих функцій, мови, візуально-просторових завдань та вербально-візуальної продуктивності навчання [52].

Результати дослідження LANDSCAPE показують, що всі субтести CERAD-Plus розрізняють когнітивні здібності осіб з ХП-ЛКР та без них [53]. CERAD-Plus включає низку раніше згаданих завдань, таких як модифікований Бостонський тест на іменування (BNT), завдання на семантичну та фонематичну швидкість, вивчення списку слів, пошук списку слів, розпізнавання списку слів, відстеження фігур, пошук фігур та ТМТ.

Обґрунтування рекомендації

На основі наведених вище доказів, стандартизовані процедури нейропсихологічного тестування, представлені в таблиці 20, рекомендуються відповідно до рекомендацій членів робочої групи «Нейропсихологія при хворобі Паркінсона» Німецького товариства хвороби Паркінсона та рухових розладів (DPG) [12]. Для кожної когнітивної сфери розглядаються тести на різні когнітивні функції. Рекомендація ґрунтувалася на існуванні німецької тестової версії. Пріоритет у міжнародних та/або національних дослідженнях надавався методам, які дозволяють диференціювати пацієнтів з ХП з ХП-ЛКР та без них. Рекомендація щодо тестування на мовні тести наразі підтверджена лише емпірично для BNT (CERAD-Plus).

Нейропсихологічні тести, перелічені в таблиці 20, можуть бути використані для діагностики ХП-ЛКР II рівня (експертна думка).

Таблиця 20: Процедури тестування для стандартизованої нейропсихологічної діагностики ХП-ЛКР (адаптовано з [12])

Домен/Функція	Процедури випробувань	Субтест
Увага		
Тривалість концентрації уваги	Тест пам'яті Векслера	Числова та зорова пам'ять охоплює перспективу
Швидкість обробки інформації	CERAD Плюс	Trial making Test A
	Тест Векслера на інтелект для дорослих. Тест на символно-цифрові модальності	Тест числа та символу
Вибіркова/фокусована увага	Тест на інтерференцію кольорів та слів	Читання кольорових слів Найменування кольорів
Оперативна пам'ять	Тест на впорядкування цифр	
	Тест пам'яті Векслера	Числовий діапазон та зорова пам'ять у зворотному напрямку
	Тест Векслера на інтелект для дорослих	Послідовність літер і цифр
	CERAD Плюс	Trial making Test B-A
Виконавчі функції – основні когнітивні регуляторні процеси		
Ініціювати/ Дивергентне мислення	CERAD Плюс	Семантична плавність слів Тварини Фонетична плавність S-слова
	Тест на вільне володіння мовою в Регенсбурзі	
	Тест на контрольовані усні асоціації слів/тест FAS	
	П'ятибальний тест	
Перемикання завдань (зміщення наборів)	CERAD Плюс	Trial making Test B/A
Виконавчі функції – складні когнітивні регуляторні процеси		
Вирішення проблем та планування	Тест на сортування карток Віконсина*	

	Поведінкова оцінка дисекзективного синдрому	
Здатність до абстрактного/логічного мислення	Система тестування продуктивності	Логічне мислення
	Тест Векслера на інтелект для дорослих	Пошук спільної мови
Пам'ять		
Вербальна короткочасна пам'ять	Тест пам'яті Векслера	Логічна пам'ять I
	CERAD Плюс	Вивчайте, запам'ятовуйте та розпізнавайте списки слів
Вербальна довготривала пам'ять	Тест пам'яті Векслера	Логічна пам'ять II
Вербальна/зорова асоціативна пам'ять	Тест пам'яті Векслера	Ідентифікація словесних пар I
Зорова пам'ять	CERAD Плюс	Отримати фігури
	Тест на комплексну фігуру Рея-Остерріта*	Отримати фігуру Розпізнавання персонажів
Мова		
Слухове розуміння мови	ADAS-Cog	Дотримуйтесь інструкцій
Ім'я	CERAD Плюс	Модифікований бостонський тест на іменування
Візуально-когнітивна продуктивність		
Візуооперцепція та конструкція	Тест на комплексну фігуру Рея-Остерріта*	
	CERAD Плюс	Малювання фігур
	Тест Векслера на інтелект для дорослих	Додати зображення
Візуально-просторове сприйняття	VOSP	Проаналізуйте кількість кубиків
	Система тестування продуктивності	Просторова уява Розпізнавання сутності фігури

Легенда: *Німецька тестова версія містить дані американських авторитетних органів; # Німецькомовний посібник недоступний, комерційно доступні дані довідкової інформації нідерландською та англійською мовами; ADAS Cog. шкала оцінки хвороби Альцгеймера - розділ шкали оцінювання присвячений когнітивним функціям; CERAD Плюс.

Консорціум зі створення реєстру хвороби Альцгеймера; VOSP – Батарея тестів для візуального сприйняття об'єктів та простору

Рекомендація	Нові положення (2023)
Для діагностики ХП-ЛКР II рівня необхідно враховувати такі аспекти: • Для тестування II рівня слід використовувати два тести для кожної з п'яти когнітивних областей (виконавчі функції, увага та робоча пам'ять, пам'ять, мова, візуальнокогнітивна діяльність). • Для діагностики когнітивних розладів, специфічних для певної області, слід використовувати щонайменше два тести різних підфункцій когнітивної сфери. • Порогове значення для оцінки ефективності тестування має бути на одне-два стандартних відхилення нижче середнього значення для стандартної вибірки.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 116: Які нейропсихологічні тести/батареї тестів (діагностика II рівня) підходять для оцінки когнітивних порушень у осіб з ХПД порівняно з особами з ХП без деменції?

Передумови

Тестування II рівня слід проводити переважно тоді, коли результати тестування I рівня не підтверджують чітко ХПД, але деменція все ще підозрюється. Крім того, тестування II рівня може допомогти диференціювати наявність депресивного розладу та ХПД [31]. Порівняно зі стандартним нейропсихологічним тестуванням, діагностична точність тестування II рівня для ХПД є відмінною (чутливість 100%, специфічність 92,7%) та перевершує дискримінаційну здатність тестування I рівня [48]. Тому тестування II рівня особливо підходить для ранньої діагностики ХПД. Погіршення результатів тестів на увагу [54] та візуально-просторової функціональності пов'язане з більш пізньою трансформацією у ХПД[55], [56]. Оскільки багато тестів когнітивних функцій базуються на мові, для оцінки результатів тестування часто потрібні норми, специфічні для кожної країни. Таким чином, рекомендації міжнародних експертних груп не можна безпосередньо перенести на ситуацію в Німеччині.

Доказова база

Пошук літератури в PubMed дав 3078 досліджень; дублікати записів було виключено. Для пошуку літератури було використано такі ключові слова: (хвороба Паркінсона АБО Паркінсон* АБО розлади Паркінсона АБО рухові розлади НЕ [синдром Вольфа-Паркінсона-Вайта АБО вольф* ТА Паркінсон*] АБО [wprw ТА синдром] АБО wprw) ТА (тестовий тест* АБО когнітивний тест* АБО нейропсихологічний тест*) АБО критерії робочої групи MDS АБО CERAD АБО Консорціум зі створення реєстру хвороби Альцгеймера АБО тест на прокладання слідів частина В АБО тест на фонематичну беглість АБО пам'ять АБО виконавча АБО зір* АБО увага* АБО мова АБО вербальна АБО беглість*) ТА (PDD АБО хвороба Паркінсона з деменцією АБО деменція Паркінсона АБО когнітивна дисфункція АБО ХП-ЛКР АБО MCI АБО PD-NC АБО PDNC АБО PD-CN АБО PDCN АБО недементна АБО хвороба Паркінсона без деменції АБО [нормальний когнітивний ТА статус] АБО функція АБО контрольна група АБО контрольна група АБО PDnD) ТА (Мета-аналіз АБО Систематичний огляд АБО Огляди АБО [оригінальні дослідження ТА німецька мова]).

Після перегляду анотацій та змісту, три літературні посилання були оцінені як такі, що відповідають вимогам рекомендацій. Крім того, чотири дослідження були відібрані з інших джерел та включені до цієї настанови.

Було знайдено наступне:

- 1 мета-аналіз
- 5 оригінальних робіт
- 1 оглядова стаття з рекомендаціями щодо тестування від групи експертів.

Результат

Щодо ступеня тяжкості порушень, у осіб з ХПД спостерігаються порушення нижче одного стандартного відхилення порівняно з нормальними значеннями референтної групи [50]. Нейропсихологічні тести, які диференціюють когнітивні порушення при ХП порівняно з особами без нейродегенеративних захворювань у національних дослідженнях, узагальнено в рекомендаціях членів національної експертної групи [12]. Найвища ефективність дискримінації між пацієнтами з ХП та без неї були виявлені для тестів, що досліджують виконавчі функції (наприклад, п'ятибальний тест Лондонського Тауеру; Вісконсинський тест сортування карток – кількість категорій, TMT B/A), увагу (наприклад, тест на впорядкування цифр, TMT A) та візуально-просторові здібності (наприклад, ROCFT, Система тестування продуктивності – розпізнавання сутності у фігурі, VOSP – аналіз кількості кубиків). В області пам'яті тест зорової ретенції Бентона досяг високої ефективності, а субтест логічної пам'яті з тесту пам'яті Векслера досяг високої ефективності для частини I та середньої ефективності для частини II.

Міжнародні дослідження показують, що низка тестів дозволяє розрізняти пацієнтів з ХПД та без неї. Нижче наведені тести, для яких доступна німецька версія або еквіваленти: вербальна плавність (семантична, фонематична), негайне та вільне відтворення списку слів (тест вербального навчання Хопкінса), конструктивна практика (ROCFT, тест лінійної орієнтації Бентона, VOSP – неповні літери, тест годинника), мова (BNT, тест пам'яті Векслера: пошук спільних рис) [57], [58]. Порівняно з пацієнтами з ХП-ЛКР та деменцією при інших нейродегенеративних захворюваннях, таких як хвороба Альцгеймера, завдання на вербальну швидкість (тест контрольованих усних асоціацій слів) найбільш сильно відрізняють пацієнтів з ХПД від ХП-ЛКР [59].

Мета-аналіз показує, що пацієнти з ХПД мають порушення у всіх сферах візуально-когнітивних функцій порівняно з пацієнтами з ХП-ЛКР [60]. Тест на простування блоку Корсі, тест Бентона з орієнтацією ліній (версія з 30 пунктів), ROCFT-тестування, Figure Tracing з CERAD-Plus та ROCFT-тест із відкладеним відтворенням можуть найкраще диференціювати пацієнтів з ХПД від ХП-ЛКР.

Результати дослідження LANDSCAPE показують, що всі субтести CERAD-Plus розрізняють когнітивні показники осіб з деменцією та без неї при ХП [53]. CERAD-Plus включає низку згаданих раніше завдань, таких як модифікований BNT, завдання на семантичну та фонематичну швидкість мовлення слів, вивчення списку слів, пошук списку слів, розпізнавання списку слів, відстеження та пошук фігур, а також TMT. Міжнародні дослідження демонструють помірну (семантична плавність, розпізнавання списку слів) та високу діагностичну точність субтестів CERAD-Plus для ХПД, з найкращою диференціацією між пацієнтами з деменцією та без неї при ХП для субтесту вивчення списку слів [61].

Обґрунтування рекомендації

На основі наведених вище доказів, стандартизовані процедури нейропсихологічного тестування, наведені в таблиці 21, рекомендуються відповідно до рекомендацій членів робочої групи DPG «Нейропсихологія при хворобі Паркінсона» [12]. Для кожної когнітивної сфери розглядаються тести на різні когнітивні функції. Рекомендація ґрунтувалася на існуванні німецької тестової версії. Пріоритет у міжнародних та/або національних дослідженнях надавався методам, які розрізняють пацієнтів з ХПД та без неї. Крім того, увага була звернена на практичність застосування для людей з ХПД (помірний рівень складності та ефективне впровадження з точки зору часу). Рекомендація щодо тестування на мовні тести наразі підтверджена лише емпірично для BNT (CERAD-Plus). Рекомендації щодо застосування

тестового набору для перевірки уваги в субтесті Go/Nogo є експертними думками та не підтверджені емпірично.

Нейропсихологічні тести, перелічені в таблиці 21, можуть бути використані для діагностики ХПД II рівня (експертна думка).

Таблиця 21: Процедури тестування для стандартизованої нейропсихологічної діагностики ХПД (адаптовано з [12])

Домен/Функція	Процедури випробувань	Субтест
Увага		
Тривалість концентрації уваги	Тест пам'яті Векслера	Числова та зорова пам'ять охоплює перспективу
Швидкість обробки інформації	CERAD Плюс	Trial making test A
	Тест Векслера на інтелект для дорослих	Тест числа та символу
	Тест підключення номера	
Вибіркова/фокусована увага	Нюрнберзький інвентар віку	Тест на кольорові слова
	Тестова батарея для перевірки уваги	Йти/Не йти
Оперативна пам'ять	Тест на впорядкування цифр	
	Тест пам'яті Векслера:	Числовий проміжок у зворотному напрямку; охоплення зорової пам'яті у зворотному напрямку
	Тест Векслера на інтелект для дорослих	Послідовність літер і цифр
	CERAD Плюс	Trial making test B-A
Виконавчі функції – основні когнітивні регуляторні процеси		
Ініціювати Дивергентне мислення	CERAD Плюс	Семантична плавність слів Тварини Фонетична плавність S-слова
	Тест на швидкість усного володіння мовою в Регенсбурзі	
	Тест на контрольовані усні асоціації слів/тест FAS	
Зміна	CERAD Плюс	Trial making test B/A

Виконавчі функції – складні когнітивні регуляторні процеси		
Вирішення проблем та планування	Тест на сортування карток Віконсина*	
	Поведінкова оцінка дисекзективного синдрому	
Загальні навички абстрактного мислення / логічне мислення	Тест Векслера на інтелект для дорослих	Пошук спільної мови
Пам'ять		
Вербальна короткочасна пам'ять	Тест пам'яті Векслера	Логічна пам'ять I
	CERAD Плюс	Вивчайте, запам'ятовуйте та розпізнавайте списки слів
Вербальна довготривала пам'ять	Тест пам'яті Векслера	Логічна пам'ять II
Вербальна/зорова асоціативна пам'ять	Тест пам'яті Векслера	Ідентифікація словесних пар I
Зорова пам'ять	CERAD Плюс	Отримати фігури
	Тест на комплексну фігуру Рея-Остерріта*	Отримати фігуру Розпізнавання персонажів
Мова		
Слухове розуміння мови	ADAS-Cog	Дотримуйтесь інструкцій
Ім'я	CERAD Плюс	Модифікований Бостонський тест на іменування
Візуокогнітивна продуктивність		
Візуоперцепція та конструкція	Тест на комплексну фігуру Рея-Остерріта*	
	CERAD Плюс	Малювання фігур
	Тест Векслера на інтелект для дорослих	Додати зображення
Візуально-просторове сприйняття	VOSP	Проаналізуйте кількість кубиків Неповні листи
	Система тестування продуктивності	Просторова уява Розпізнавання сутності фігури

*Легенда: *Німецька тестова версія містить дані американських авторитетних органів; ADAS Cog.- когнітивний розділ шкали оцінки хвороби Альцгеймера; CERAD Плюс. Консорціум зі створення реєстру хвороби Альцгеймера; VOSP – батарея тестів для візуального сприйняття об'єктів та простору*

Рекомендація	Нові положення (2023)
Для діагностики ХПД II рівня необхідно враховувати такі аспекти: ● Для підтвердження діагнозу ХПД за допомогою тестування II рівня слід використовувати два тести для кожної з п'яти когнітивних сфер (виконавчі функції, увага та робоча пам'ять, пам'ять, мова, візуальнокогнітивна діяльність). ● Порогове значення для оцінки ефективності тестування має бути на одне-два стандартних відхилення нижче середнього значення для стандартної вибірки.	
Сила консенсусу: 96,6%, сильний консенсус	

Запитання 117: Які шкали/процедури підходять для оцінки когнітивно пов'язаної діяльності повсякденного життя у пацієнтів з ХПД порівняно з особами з ХП без деменції?

Передумови

Основним критерієм ХПД для диференціації від хвороби ХП-ЛКР є очевидне зниження повсякденної діяльності, спричинене когнітивним зниженням [10]. Повсякденна активність (ADL) означає, що доросла людина може виконувати повсякденні завдання у своєму соціальному середовищі самостійно та відповідально. Складні повсякденні завдання, інструментальні види діяльності повсякденного життя (IADL), включають, наприклад, управління фінансами, покупки або соціальну діяльність, які часто вимагають взаємодії з навколишнім середовищем. Базові ADL (BADL) в першу чергу служать для підтримки фізичного благополуччя, такого як прийом їжі, миття та одягання. Обмеження в IADL передують обмеженням у BADL [62]. Незначні обмеження IADL вже можна спостерігати у 30–50 % людей з ХП-ЛКР [63], [64]. Люди з ХП схильні переоцінювати свою повсякденну спроможність [65]. Крім того, обмеження рухових навичок [66], настрою [67] та інші поведінкові відхилення [68] можуть негативно впливати на повсякденну спроможність. Тому розмежування когнітивних та інших факторів, що впливають на повсякденну спроможність, становить особливу проблему.

База доказів

Пошук літератури в PubMed дав 82 дослідження. Для пошуку літератури було використано такі ключові слова: (хвороба Паркінсона АБО Паркінсон* АБО розлади Паркінсона АБО рухові розлади НЕ [синдром Вольфа-Паркінсона-Вайта АБО вольф* ТА Паркінсон*] АБО [wrw ТА синдром] АБО wrw) ТА (повсякденна діяльність АБО повсякденне життя АБО повсякденна функція АБО діяльність у повсякденному житті АБО діяльність у повсякденному житті АБО індекс Каца АБО шкала Лоутона АБО індекс когнітивної недостатності АБО тест натуралістичної дії АБО ADL Байєра АБО інструментальний ADL АБО IADL АБО базовий ADL АБО BADL АБО опитувальник функціональної діяльності АБО когнітивний ADL* АБО тест Ерлангена «Повсякденна діяльність» АБО когнітивна діяльність АБО когнітивна діяльність АБО когнітивна діяльність) ТА ((PDD АБО хвороба Паркінсона з деменцією АБО деменція Паркінсона АБО когнітивна дисфункція АБО ХП-ЛКР АБО MCI АБО PD-NC АБО PDNC АБО PD-CN АБО PDCN АБО недементний АБО хвороба Паркінсона без деменції АБО [нормальний когнітивний ТА статус] АБО функція АБО контрольна група АБО контрольна група АБО PDnD) ТА (люди НЕ тварини ТА [англійська АБО німецька]).

Після перегляду анотацій та змісту, 6 літературних посилань було оцінено як такі, що відповідають вимогам рекомендацій. Крім того, до цієї настанови було відібрано та включено 7 досліджень з інших джерел.

Було знайдено наступне:

12 оригінальних статей, 1 оглядова стаття з рекомендаціями щодо тестування від експертної групи

Крім того, було включено три статті, що містять інформацію про відповідні аспекти процедур.

Результат

Опитувальник інструментальної діяльності повсякденного життя (IADL) від Лоутона та Броді [69] використовується як процедура самооцінки та зовнішньої оцінки [70] та включає 8 різних функціональних сфер (наприклад, покупки, користування громадським транспортом), які оцінюються за трибальною шкалою Лайкерта. Завдяки високій якості процедури тестування, експертна група MDS рекомендує використовувати шкалу для оцінки обмежень, спричинених ХП, у клінічній практиці [71]. У національній когорті порівнювали результати тестування 85 осіб з ХП без деменції та 21 особи з ХПД [70]. Для самостійно повідомлених балів осіб з ХП чутливість шкали низька (57%) при пороговому значенні <18 балів, але специфічність висока (89%). Для зовнішньої оцінки особою, яка регулярно контактує з обстежуваною особою, чутливість 71% та специфічність 82% (порогове значення <19 балів) для діагнозу ХПД згідно з критеріями DSM-IV. Діагностична дискримінаційна здатність для ХПД ще не досліджувалася в міжнародних дослідженнях. Однак, групові порівняння показують, що шкала оцінювання за рівнем може диференціювати результати тестування між пацієнтами з деменцією та без неї (також ХП-ЛКР проти ХПД) [72], [73].

Ще одним засобом оцінки ADL є шкала Шваба та Інгланда. Її можуть використовувати фахівці та медсестринський персонал або самі пацієнти з ХП [71]. Показники ADL оцінюються з інтервалом у 10 балів від 0 (прикутий до ліжка) до 100 (повністю незалежний). Завдяки гарній якості тестування процедури при ХП, шкала рекомендується для клінічної оцінки обмежень, спричинених захворюванням, пов'язаним з ХП [71]. У національній когорті чутливість 71% та специфічність 77% для ХПД були визначені при пороговому значенні нижче 75% [70]. Результати тестування осіб з ХПД не можуть відрізнити результати тестування ХП-ЛКР від середнього показника групи, але можуть розрізнити пацієнтів з ХП без когнітивних порушень [74].

Розділ II Уніфікованої шкали оцінки хвороби Паркінсона (UPDRS-II) для оцінки ефективності ADL вимірює як функціональний стан, так і симптоми ХП (10- [71]. Діагностична дискримінаційна сила для ХПД у національній когорті показала чутливість 67% та специфічність 78% (порогове значення >15 балів) [70]. Оцінки за шкалою Шваба та Інгланда розрізняють групи з деменцією та без неї [75]. Однак середнє групове значення показників пацієнтів з ХП-ЛКР та без неї неможливо розрізнити [74]. Для MDS-UPDRS-II наразі немає інформації про дискримінаційну силу для ХПД.

Група експертів з MDS запропонувала Опитувальник щодо таблеток для оцінки ефективності ADL [31]. Обов'язок людей з ХП полягає у звітуванні про використання ліків від ХП. Таким чином, Опитувальник щодо таблеток – це, перш за все, завдання на запам'ятовування і не вимагає демонстрації безпосередньо спостережуваних функцій ADL або виконання переносу. Міжнародні та національні дослідження демонструють хорошу дискримінаційну силу Опитувальника щодо таблеток для виявлення ХПД (чутливість від 89% до 91%; специфічність від 89% до 97%) [76], [70]. Однак, чітко зазначається, що Опитувальник щодо таблеток має високий рівень хибнопозитивних результатів, і що наявність ХПД потребує додаткового уточнення у випадку позитивного результату тесту [76]. Крім того, на результати тестування можуть негативно впливати різні фактори (наприклад, наявність апатії, депресії, рівень освіти). Надійність процедури та чутливість до змін для ХП ще не доведені.

Для наступних процедур доступні результати діагностичної дискримінаційної сили ХПД у національній когорті: шкала спостереження медсестер за геріатричними пацієнтами (NOSGER) ADL (поріг >7 балів, чутливість 67%, специфічність 86%), шкала NOSGER IADL (поріг >11 балів, чутливість 62%, специфічність 76%), шкала спостереження Нюрнберзького вікового інвентарю (NAB-ADL, поріг >22 бали, чутливість 81%, специфічність 80%) та шкала активності Нюрнберзького вікового інвентарю (поріг >34, чутливість 76%, специфічність 85%) [70]. Ці методи були розроблені для використання в німецькомовних країнах, але не спеціально для виявлення порушень при ХП. Якість тестування шкали NOSGER була продемонстрована в групі осіб без нейродегенеративних захворювань та пацієнтів з деменцією [77], [78]. Для інтерпретації NAB-ADL та NAA-ADL доступні нормальні значення для репрезентативних вікових груп (від 55 до 95 років) [79]. Повторення результатів у подальших когортах все ще очікується.

Діагностична дискримінаційна сила Шкали когнітивно-функціональної оцінки хвороби Паркінсона (PD-CRFT) наведена для порівняння пацієнтів з ХП з та без деменції (порогове значення >6 балів, чутливість 83%, специфічність 83%) [80]. Дослідження демонструють надійність та валідність процедури [80], [81], [82]. Діагностична дискримінаційна здатність для ХПД ще не була перевірена для німецької версії шкали.

Обґрунтування рекомендації

На основі наведених вище доказів рекомендуються такі процедури ADL:

● **Рекомендація:** Доказ діагностичної дискримінаційної сили для ХПД у міжнародних когортах та для німецької версії шкали, використання німецької версії, якість процедури тестування при ХП достатньо доведена (надійність, валідність та чутливість до змін).

● **Рекомендація із застереженнями:** Докази діагностичної дискримінаційної сили для ХПД у міжнародних когортах або для німецької версії шкали; якість процедури тестування при ХП обмежена (брак доказів конкретних критеріїв якості тестування при ХП).

● **Можливе застосування тесту:** Доказ діагностичної дискримінаційної сили для ХПД у міжнародних когортах або для німецької версії шкали; якість процедури для ХП не доведена, але якість німецької версії процедури для інших захворювань доведена.

Рекомендація	Нові положення (2023)
● Як орієнтовні процедури скринінгу обмежень в ADL слід використовувати опитувальник IADL для зовнішнього оцінювання за Лоутонем та Броді з порогом нижче 19 балів, UPDRS-II з порогом вище 15 балів, PD-CRFT з порогом вище 6 балів, шкалу Шваба та Інгланда з порогом нижче 75% та опитувальник Pill. ● Наступні процедури оцінювання ADL можуть бути використані як орієнтовні: NAB-ADL з пороговим значенням вище 22 балів, NAA-ADL з пороговим значенням вище 34 балів, NOSGER-ADL з пороговим значенням вище 7 балів та NOSGER-IADL з пороговим значенням вище 11 балів. ● Якщо результат тесту позитивний, слід вжити подальших заходів (наприклад, інтерв'ю зі збором анамнезу), щоб визначити, чи є порушення ADL первинним наслідком когнітивних розладів (думка експерта).	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 118: Наскільки ефективними є когнітивні тренування, фізичні втручання та спеціальні дії порівняно з порівняльними процедурами для запобігання діагнозу ХП-ЛКР?

Передумови

У когорті непаркінсонічної деменції частка потенційно модифікованих випадків деменції оцінюється в 40%, при цьому особлива увага приділяється факторам, пов'язаним зі способом життя, та їхньому впливу на ризик розвитку деменції протягом усього життя [83]. Наприклад, регулярна фізична активність та збалансоване харчування та їх вплив на фактори ризику серцево-судинних захворювань, відпочинок та утримання від куріння та шкідливого вживання алкоголю можуть покращити здоров'я людей та запобігти захворюванням [84]. Як можливий попередник деменції, ХП-ЛКР відіграє особливо важливу роль у профілактиці ХПД. Частота ХП-ЛКР, як уже було зазначено в цьому розділі, компенсується відсутністю фармакологічних варіантів лікування [85]. На цьому тлі, але також незалежно від фармакологічних варіантів, нефармакологічні підходи до лікування та профілактики ХП-ЛКР стають дедалі важливішими [85]. У когортах без ХП фізичні вправи з частотою двічі на тиждень знижують ризик когнітивних порушень, особливо при спільних заняттях з іншими особами [86]. Фізичні втручання та харчові добавки можуть протидіяти запальному процесу при нейродегенеративних захворюваннях [87]. Когнітивні та фізичні втручання покращують продуктивність у пацієнтів з ХП [88], [89], [90]. Вплив специфічних дієт на когнітивні функції у пацієнтів з ХП на даний час обговорюється [91].

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed дав 66 досліджень. Для пошуку літератури було використано такі ключові слова: (хвороба Паркінсона АБО Паркінсон* АБО розлади Паркінсона АБО рухові розлади НЕ [синдром Вольфа-Паркінсона-Вайта АБО Вольф* ТА Паркінсон*] АБО [wprw ТА синдром] АБО wprw) ТА (когнітивне тренування АБО когнітивні втручання) АБО [глобальна когнітивна функція ТА тренування] АБО [виконавча функція ТА тренування] АБО [швидкість обробки ТА тренування] АБО [пам'ять ТА тренування] АБО [увага ТА тренування] АБО [настрій ТА тренування] АБО [емоції ТА тренування] АБО [мотивація ТА тренування] АБО [кора головного мозку ТА тренування] АБО [орієнтація ТА тренування] АБО фізичне тренування АБО фізичні втручання АБО [хода ТА тренування] АБО [рівновага ТА тренування] АБО [мобільність ТА тренування] АБО спеціальне харчування АБО дієта АБО порівняння АБО подібна АБО аналогічна) ТА (втручання АБО контрольоване втручання АБО контрольне втручання АБО список очікування АБО список очікування) ТА (ХП-ЛКР АБО легкі когнітивні порушення АБО легкі когнітивні порушення) АБО когнітивна дисфункція АБО [профілактика ТА діагностика]) ТА (люди, А НЕ тварини) ТА (2016:2021) ТА [англійська АБО німецька]).

Після перегляду анотацій та змісту не було виявлено жодного інтервенційного дослідження з кінцевою точкою часу діагностики ХП-ЛКР, навіть з інших джерел. До рекомендацій було включено одне довгострокове обсерваційне дослідження, що вивчало вплив фізичної активності на діагноз ХП-ЛКР, виявлене шляхом подальшого несистематичного пошуку в Pubmed.

Результат

Знижений рівень активності, про який самостійно повідомляли 307 осіб у дослідженні Ініціативи щодо маркерів прогресування хвороби Паркінсона (PPMI), оцінений за шкалою фізичної активності для людей похилого віку (PASE), був пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку ХП-ЛКР та ХПД протягом двох років [92]. Наразі немає досліджень щодо профілактики ХП-ЛКР за допомогою когнітивних та фізичних втручань і спеціальних дієт.

Обґрунтування рекомендації

Немає доказів профілактичного ефекту когнітивних та фізичних втручань і спеціальних дієт на ХП-ЛКР.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Емпіричних даних недостатньо для оцінки ефективності когнітивних та фізичних втручань, а також спеціальних дієт для профілактики ХП-ЛКР (думка експертів).	
Сила консенсусу: 96,9%, сильний консенсус	

Запитання 119: Наскільки ефективними є когнітивні тренування, фізичне втручання та спеціальні дієти порівняно з порівняльним втручанням для профілактики ХПД?

Передумови

Діагноз ХПД знижує якість життя хворих та їхніх сімей, а також збільшує ймовірність переведення до закладу догляду [93]. Тому профілактика ХПД та стабілізація когнітивних функцій у продромальній стадії деменції мають суттєве значення. Фізична активність знижує ризик деменції протягом трьох років у людей похилого віку (>65 років) [94], [95]. У пацієнтів з ХП підвищений сидячий спосіб життя пов'язаний з погіршенням когнітивних функцій та функціональною обмеженістю повсякденних спроможностей [96], [97]. Когнітивні та фізичні втручання також модулюють когнітивну діяльність у продромальній стадії деменції, тобто у осіб з ХП-ЛКР [88], [90], [98]. Особи з ХП та когнітивними порушеннями мають вищий рівень гомоцистеїну, знижений рівень фолієвої кислоти та вітаміну В12 порівняно з особами з ХП без когнітивних порушень [99].

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed дав три дослідження. Для пошуку літератури було використано такі ключові слова: (хвороба Паркінсона АБО Паркінсон* АБО розлади Паркінсона АБО рухові розлади НЕ [синдром Вольфа-Паркінсона-Вайта АБО вольф* АБО Паркінсон*] АБО [wrw АБО синдром] АБО wrw) ТА (когнітивне тренування АБО когнітивні втручання) АБО [глобальна когнітивна функція АБО тренування] АБО [виконавча функція АБО тренування] АБО [швидкість обробки інформації АБО тренування] АБО [пам'ять АБО тренування] АБО [увага АБО тренування] АБО [настрій АБО тренування] АБО [емоції АБО тренування] АБО [мотивація АБО тренування] АБО [кора головного мозку АБО тренування] АБО [орієнтація АБО тренування] АБО фізичне тренування АБО фізичні втручання АБО [хода АБО тренування] АБО [рівновага АБО тренування] АБО [мобільність АБО тренування] АБО спеціальне харчування АБО дієта АБО порівнянний АБО подібний АБО аналогічний) ТА (втручання АБО контрольоване втручання АБО контрольне втручання АБО список очікування АБО список очікування) ТА ([профілактика АБО діагностика] АБО PDD АБО хвороба Паркінсона з деменцією АБО хвороба Паркінсона деменція АБО деменція Паркінсона) ТА (люди, НЕ тварини) ТА (2016:2021) ТА [англійська АБО німецька]).

Після перегляду анотацій та змісту не було виявлено жодного інтервенційного дослідження з кінцевою точкою часу встановлення діагнозу ХПД, навіть з інших джерел. До рекомендацій було включено довгострокове дослідження впливу фізичної активності на діагноз ХПД, виявлене шляхом подальшого несистематичного пошуку в Pubmed.

Результат

Знижений рівень активності, про який самостійно повідомили 307 осіб у дослідженні RPMI, оцінений за допомогою PASE, був пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку ХП-ЛКР та ХПД протягом двох років [92].

Обґрунтування рекомендацій

Немає доказів профілактичного ефекту когнітивних та фізичних втручань і спеціальних дієт на розвиток ХПД.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Емпіричних даних недостатньо для оцінки ефективності когнітивних та фізичних втручань, а також спеціальних дієт для профілактики ХПД (думка експертів).	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Важливі наукові питання

Наступні питання з цієї теми залишаються без відповіді та мають суттєвий вплив на надані тут рекомендації:

- Чи можуть когнітивні втручання у осіб з ХП та ХП-ЛКР сприяти профілактиці розвитку ХПД?
- Чи можуть фізичні вправи допомогти запобігти розвитку ХПД у пацієнтів з ХП та ХП-ЛКР?
- Як довго слід проводити когнітивні або фізичні вправи?
- Чи існує доза-ефект для когнітивних та фізичних тренувань? Яка тренувальна доза демонструє найбільший ефект?

Запитання 120: Наскільки ефективний мемантин порівняно з плацебо в лікуванні когнітивних порушень при ХП-ЛКР?

Передумови

Когнітивні розлади зустрічаються у легкій формі в середньому приблизно у 25–28% усіх осіб з ХП [1], [2]. У третини (19–36%) осіб ХП-ЛКР вже виявляється на момент клінічного діагнозу [3]. Виникнення ХП-ЛКР збільшує ризик розвитку ХПД [4], [5]. У середньому у 31% усіх осіб з ХП-ЛКР розвивається деменція протягом семи років [11]. Мемантин пригнічує (патологічну) активність NMDA-рецепторів. Мемантин використовується для лікування когнітивних порушень у пацієнтів з хворобою Альцгеймера [100]. Це піднімає питання про те, чи може мемантин покращити когнітивні функції ХП-ЛКР.

Доказова база

Пошук літератури в PubMed дав три дослідження. Для пошуку літератури було використано такі ключові слова: (хвороба Паркінсона АБО Паркінсон* АБО розлади Паркінсона АБО рухові розлади, НЕ [синдром Вольфа-Паркінсона-Вайта АБО Вольф* ТА Паркінсон*] АБО [wrw ТА синдром] АБО wrw) ТА (мемантин АБО мемантин) ТА (плацебо) ТА когнітивний дефіцит АБО лікування АБО терапія АБО когнітивна дисфункція АБО ХП-ЛКР АБО легкі когнітивні порушення АБО легкі когнітивні порушення) ТА (люди, НЕ тварини) ТА (2016:2021) ТА (англійська АБО німецька).

Після перегляду анотацій та змісту жодне посилання на літературу не було визнано таким, що стосується цієї настанови. Крім того, одне дослідження було відібрано шляхом несистематичного пошуку в PubMed, яке було включено до цієї настанови.

Було знайдено:

- 1 рандомізоване контрольоване дослідження (РКД).

Результат

Для покращення когнітивних симптомів у пацієнтів з ХП-ЛКР було проведено перехресне РКД із шістьма тижнями лікування (мемантин проти плацебо) [101]. У дослідженні

взяли участь 12 осіб з ХП-ЛКР, діагноз якої було поставлено відповідно до критеріїв II рівня експертної групи MDS, з яких 10 осіб (8 чоловіків, 2 жінки) завершили дослідження. Доза мемантину становила 5 мг/день на тиждень, з щотижневим збільшенням дози до цільової дози 20 мг/день. Суб'єкти отримували максимальну дозу протягом трьох тижнів. Після шеститижневої фази лікування препарат було змінено (мемантин проти плацебо); пацієнти, які отримували мемантин у першому раунді, тепер отримували плацебо, і навпаки. Під час максимальної фази лікування проводилося нейропсихологічне тестування та магнітно-резонансна томографія. Час до завершення частини А TMT був довшим при застосуванні мемантину порівняно з плацебо. Кількість правильних відповідей у завданні «2 назад» для оцінки робочої пам'яті також була гіршою, ніж у групі плацебо. В інших тестах (MMSE, MoCA, Paced Auditory Serial Addition Test, TMT B) не було виявлено жодної групової різниці. МРТ показала зниження активності правої лінгвальної звивини та лівої верхньої лобової звивини при лікуванні мемантином порівняно з плацебо при виконанні завдання з 2 повертаннями назад та завдання без повертання назад.

Обґрунтування рекомендації

Наступна рекомендація ґрунтується на наведених вище доказах. Існує одне негативне рандомізоване контрольоване дослідження, але воно включало занадто мало пацієнтів і лише дуже короткий етап лікування. Загалом, наразі недостатньо доказів щодо застосування мемантину.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Мемантин не слід використовувати для лікування ХП-ЛКР.	
Сила консенсусу: 96,7%, сильний консенсус	

Запитання 121: Наскільки ефективний мемантин порівняно з плацебо в лікуванні когнітивних порушень при ХПД?

Передумови

В середньому, поширеність ХПД становить приблизно 24–31% [6], [7]. Після тривалості захворювання понад 12 або 15 років у більш ніж половини всіх пацієнтів з ХП розвивається деменція [8], [9]. Серйозність обмежень пов'язана з втратою незалежності у виконанні повсякденної активності (ADL) [10]. Крім того, виникнення поведінкових аномалій (наприклад, галюцинацій, апатії) підтверджує діагноз ХПД [10]. Мемантин пригнічує (патологічну) активність NMDA-рецепторів.

Доказова база

Пошук літератури в PubMed дав три дослідження. Для пошуку літератури було використано такі ключові слова: (хвороба Паркінсона АБО Паркінсон* АБО розлади Паркінсона АБО рухові розлади НЕ [синдром Вольфа-Паркінсона-Вайта АБО [вольф* ТА Паркінсон*] АБО [wprw ТА синдром АБО wprw]) ТА (Мемантин АБО мемантин) ТА (плацебо) ТА (когнітивний дефіцит АБО лікування АБО терапія АБО когнітивна дисфункція АБО PDD АБО хвороба Паркінсона з деменцією АБО хвороба Паркінсона, деменція АБО деменція Паркінсона) ТА (люди, НЕ тварини) ТА (2016:2021) ТА (англійська АБО німецька).

Після перегляду анотацій та змісту, 1 посилання на літературу було оцінено як релевантне для цієї настанови. Крім того, одне дослідження було відібрано шляхом несистематичного пошуку в PubMed, яке було включено до цієї настанови.

Було знайдено:

2 мета-аналізи.

Результат

Було проведено два систематичні огляди з мета-аналізами щодо лікування когнітивних симптомів при ХПД. У Кокранівському огляді з мета-аналізом для оцінки ефекту лікування мемантином через 24 тижні було використано три дослідження за участю 243 рандомізованих пацієнтів з ХПД або деменцією з тільцями Леві (ДТЛ) [100]. У дослідженнях переважно брали участь пацієнти з легким ступенем деменції (MMSE >19 балів). У двох дослідженнях, включених до огляду, лікування мемантином проводилося одночасно з інгібіторами холінергастери. Терапія мемантином призвела до невеликого, але значного покращення загального клінічного враження (-0,35; 95% довірчий інтервал (ДІ) від -0,60 до -0,09), когнітивних функцій (-1,90; 95% ДІ від -3,73 до -0,07) та незначного зменшення поведінкових симптомів та настрою (-2,18; 95% ДІ від -5,57 до 1,21), хоча автори оцінили докази як низькодостовірні. Покращення показника ADL (-0,27; 95% ДІ від -0,65 до 0,11) продемонструвати не вдалося.

Інший мета-аналіз включав шість досліджень, що оцінювали ефективність мемантину у покращенні показників у різних когнітивних сферах [102]. Усереднений показник по всіх когнітивних сферах середнього значення ефективності склав $d=0,25$ ($N=57$, 95% ДІ від 0,14 до 0,36) у змішаній популяції пацієнтів з ХПД та ДТЛ. Рівні ефективності були вищими в дослідженнях, які включали загальний показник когнітивної функції (наприклад, MMSE, MDRS). У пацієнтів з ХПД також спостерігалися незначні результати при лікуванні когнітивних порушень мемантином ($d=0,30$; 95% ДІ від 0,09 до 0,50). Вплив тривалості лікування на когнітивні функції продемонстровано не було.

Обґрунтування рекомендації

На основі наведених вище доказів пропонується наступна рекомендація. Загалом, доказів щодо застосування мемантину недостатньо. Обмеження дослідження стосуються лише незначних результатів, досягнутих лікуванням мемантином. Крім того, повідомлення про ефекти переважно стосуються змішаної когорти пацієнтів з ХПД та ДТЛ.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Мемантин не слід використовувати для лікування хвороби Паркінсона.	
Сила консенсусу: 96,6%, сильний консенсус	

Запитання 122: Наскільки ефективні інгібітори ацетилхолінергастери (ІАХЕ) порівняно з плацебо в лікуванні когнітивних порушень при ХП-ЛКР?

Передумови

Зміни холінергічної активності також можна виявити у осіб з ХП без деменції [103], [104]. Порушення уваги, пам'яті та виконавчих функцій пов'язані з холінергічною активністю у пацієнтів з ХП [105]. ІАХЕ (ривастигмін, донепезил, галантамін) пригнічують ізоформи ацетилхолінергастери і, таким чином, розщеплення ацетилхоліну. Це подовжує стимуляцію постсинаптичних рецепторів. Ривастигмін також пригнічує бутирилхолінергастери, яка також інактивує ацетилхолін.

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed дав 7 досліджень. Для пошуку літератури було використано такі ключові слова: (хвороба Паркінсона АБО Паркінсон* АБО розлади Паркінсона АБО рухові розлади, НЕ [синдром Вольфа-Паркінсона-Вайта АБО Вольф* ТА Паркінсон*] АБО

[wprw ТА синдром] АБО wprw) ТА (інгібітор ацетилхолінестерази АБО інгібітор ацетилхолінестерази АБО AChEI АБО інгібітор AChE) ТА (плацебо) ТА (когнітивний дефіцит АБО лікування АБО терапія АБО когнітивна дисфункція АБО ХП-ЛКР АБО легкі когнітивні порушення АБО легкі когнітивні порушення) ТА (люди, НЕ тварини) ТА (2016:2021) ТА (англійська АБО німецька).

Після перегляду анотацій та змісту, два посилання на літературу були оцінені як такі, що відповідають вимогам рекомендацій. Крім того, два дослідження були відібрані з інших джерел та включені до цієї настанови.

Було знайдено наступне:

- 3 РКД
- 1 нерандомізоване відкрите дослідження.

Результат

Ривастигмін

Було проведено рандомізоване контрольоване дослідження щодо лікування пацієнтів з ХП-ЛКР ривастигміном [106] та нерандомізоване відкрите дослідження [107] щодо ефективності донепезилу.

Ефективність ривастигміну як трансдермального пластиру для покращення глобальної когнітивної діяльності у пацієнтів з ХП-ЛКР була проведена в перехресному РКД [106]. Двадцять вісім учасників дослідження з ХП-ЛКР були рандомізовані для отримання ривастигміну (n=14) протягом 10 тижнів (максимальна доза 9,5 мг/24 години) проти плацебо (n=14, Фаза 1). Після 4-тижневої перерви в лікуванні пацієнти, які отримували ривастигмін у першому раунді, тепер отримували плацебо, і навпаки. Щодо первинної кінцевої точки, спостерігалася лише тенденція до покращення клінічного враження. Щодо вторинних результатів, не було виявлено статистично значущого покращення когнітивних шкал, поведінки та тяжкості психічних супутніх захворювань, якості життя або навичок повсякденного функціонування.

Донепезил

У відкритому дослідженні 80 осіб з ХП-ЛКР були рандомізовані 1:1 для отримання донепезилу (5 або 10 мг/день) або плацебо протягом 48 тижнів [107]. Не було виявлено змін у шкалах MMSE, MoCA, загальному клінічному враженні, шкалі клінічної оцінки деменції та руховій функції. Мережевий аналіз у бета-2-діапазоні електроенцефалографії показує значне збільшення активації при лікуванні донепезилом порівняно з плацебо через 48 тижнів, пов'язане з правою парагіпокампальною корою, правою енторинальною корою та правим скроневим полюсом.

У змішаній когорті осіб без деменції без диференціації у відношенні наявності ХП-ЛКР було проведено два подвійних сліпих РКД для оцінки ефективності донепезилу [108], [109].

У дослідженні Савади та ін. (2018) було рандомізовано 145 пацієнтів без деменції (оцінка за шкалою MMSE >24), 72 пацієнти отримували донепезил (5 мг/день), а 73 пацієнти – плацебо [108]. Зміни в шкалах MMSE, FAB та тесті пам'яті Векслера були визначені як вторинні кінцеві точки. Первинною кінцевою точкою була профілактика психозу, причому частота психозу була порівнянною з донепезилом та плацебо. Через 96 тижнів донепезил продемонстрував стабільні показники за шкалою MMSE порівняно з групою плацебо, яка погіршилася за шкалою MMSE.

Показники групи лікування також покращилися в розділі слухової пам'яті тесту Векслера порівняно з групою плацебо. Не було виявлено жодного впливу у підрозділах на зорову пам'ять та увагу за допомогою тесту пам'яті Векслера та FAB [108]. Порівняно з групою плацебо, слухові галюцинації та назофарингіт (комбіноване запалення носа та горла) у групі донепезилу траплялися рідше.

В іншому дослідженні Савади та ін. (2020), яке, за словами авторів, являє собою подальше дослідження з підкогортою, ефективність донепезилу (n=48) порівняно з плацебо

(n=50) оцінювали через 96 тижнів [109]. У фазі подальшого спостереження обидві групи отримували донепезил у дозі 5 мг/день протягом ще 24 тижнів. Зміна показників MMSE та FAB не відрізнялася між 22 учасниками, які отримували донепезил протягом 120 тижнів, та 21 учасником, які перейшли з плацебо на донепезил через 96 тижнів. Таким чином, основна мета дослідження не була досягнута. Показники тесту Векслера на пам'ять – вторинної кінцевої точки – покращилися в групі з тривалішим прийомом донепезилу, як і тяжкість симптомів хвороби Паркінсона, оцінених за допомогою UPDRS Part III (не кінцевої точки дослідження). Найпоширенішими побічними ефектами були галюцинації та марення, причому рівень захворюваності був вищим у групі, яка отримувала донепезил з самого початку протягом 120 тижнів, порівняно з пацієнтами, які перейшли з плацебо на донепезил.

Галантамін

Не було виявлено жодних досліджень щодо галантаміну у людей з ХП-ЛКР.

Обґрунтування рекомендації

Наступна рекомендація ґрунтується на наведених вище доказах. Загалом, наразі недостатньо доказів щодо застосування донепезилу, ривастигміну та галантаміну. Покращення когнітивних функцій є лише вторинною кінцевою точкою в дослідженнях, що оцінюють ефективність донепезилу. Введення донепезилу не призвело до покращення загальних когнітивних показників, лише до часткових когнітивних функцій.

Рекомендація	Змінені положення (2023)
Ривастигмін, донепезил та галантамін не слід використовувати для лікування ХП-ЛКР.	
Сила консенсусу: 89,7%, консенсус	

Запитання 123: Наскільки ефективні інгібітори ацетилхолінестерази порівняно з плацебо в лікуванні когнітивних порушень при ХПД?

Передумови

У пацієнтів з ХПД було продемонстровано зниження холінергічної активності [110], [111]. Інгібітори ацетилхолінестерази (ривастигмін, донепезил, галантамін) пригнічують ізоформи ацетилхолінестерази і, таким чином, розщеплення ацетилхоліну. Це подовжує стимуляцію постсинаптичних рецепторів. Ривастигмін також пригнічує бутирилхолінестеразу, яка також інактивує ацетилхолін.

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed дав 11 досліджень. Для пошуку літератури було використано такі ключові слова: (хвороба Паркінсона АБО Паркінсон* АБО розлади Паркінсона АБО рухові розлади, НЕ [синдром Вольфа-Паркінсона-Вайта АБО Вольф* ТА Паркінсон*] АБО [wprw ТА синдром] АБО wprw) ТА (інгібітор ацетилхолінестерази АБО інгібітор ацетилхолінестерази АБО AChEI АБО інгібітор AChE) ТА (плацебо) ТА (когнітивний дефіцит АБО лікування АБО терапія АБО когнітивна дисфункція АБО PDD АБО деменція при хворобі Паркінсона АБО деменція Паркінсона) ТА (люди, НЕ тварини) ТА (2016:2021) ТА (англійська АБО німецька). Після перегляду анотацій та змісту жодне посилення на літературу не було визнано таким, що стосується цієї настанови. Крім того, чотири дослідження були відібрані з інших джерел та включені до цієї настанови.

Було знайдено наступне:

- 3 мета-аналізи.

Результат

У Кокранівському огляді (2012) вплив різних інгібіторів ацетилхолінестерази на ДТЛ, ХПД та ХП-ЛКР був оцінений у шести рандомізованих контрольованих дослідженнях за допомогою мета-аналізу. Чотири дослідження включали осіб з ХПД, одне дослідження залучило пацієнтів як з ХПД, так і з ДТЛ, а ще одне дослідження проаналізувало пацієнтів з ДТЛ [112]. Загалом, було показано позитивний ефект від застосування інгібіторів ацетилхолінестерази щодо глобального порушення (ADCS-CGIC) та в об'єднаному аналізі даних MMSE та шкали оцінки хвороби Альцгеймера (розділ когнітивних функцій, ADAS-Cog) при ХПД та ДТЛ. При окремому аналізі ривастигміну та донепезилу ці ефекти зберігалися. Вплив інгібіторів ацетилхолінестерази на нейропсихіатричні симптоми вимірювався в різних дослідженнях з використанням різних шкал, загалом був менш стійким, ніж вплив на когнітивні функції, і був значущим лише для ривастигміну, але не для донепезилу. Побічні ефекти призводили до припинення терапії ривастигміном – частіше, ніж донепезилом. Однак у дослідженнях використовувалося лише таблетоване застосування ривастигміну, а не пластир (який має менше побічних ефектів). Під час прийому ліків було задокументовано посилення симптомів хвороби Паркінсона, зокрема тремору. Однак це не призвело до погіршення показників частини III шкали UPDRS (моторні функції) або загального балу за шкалою UPDRS.

Інший мета-аналіз, що оцінював ефективність інгібіторів ацетилхолінестерази при ХПД, включав одне РКД, що оцінювало ефективність ривастигміну порівняно з плацебо, три РКД, що порівнювали донепезил з плацебо, але жодного РКД щодо галантаміну [113]. Об'єднаний аналіз показав, що застосування інгібіторів ацетилхолінестерази може протидіяти зниженню глобальної когнітивної діяльності (MMSE), пам'яті та мови (ADAS-cog). Дані когнітивних тестів були підтверджені покращенням клінічних симптомів (шкала загального враження клініциста про зміни) у групі донепезилу порівняно з плацебо. Також спостерігалось покращення тяжкості супутніх психіатричних симптомів, що вимірювалися за допомогою нейропсихіатричного інвентарю (NPI). Однак, частота тремору та кількість побічних ефектів збільшилися при лікуванні інгібіторами ацетилхолінестерази порівняно з плацебо, але ризик падінь та тяжкість симптомів хвороби Паркінсона не зменшилися. Окремі аналізи для ривастигміну та донепезилу підтверджують позитивний терапевтичний ефект обох препаратів на когнітивні функції та клінічне враження без впливу на кількість падінь. Покращення супутніх психіатричних симптомів, тобто зниження значень NPI, при застосуванні донепезилу не було продемонстровано, але також не було продемонстровано збільшення частоти побічних ефектів або посилення тремору. Оцінки ефективності інгібіторів ацетилхолінестерази у пацієнтів з ДТЛ та ХПД також підтвердили, що ривастигмін та донепезил можуть покращити когнітивні функції, але лікування галантаміном порівняно з плацебо цього не робить [114]. Дослідження продемонстрували значну гетерогенність через широкі критерії включення, причому дизайн дослідження (подвійне сліпе проти відкритих РКД або плацебо-контрольоване проти неплацебо-контрольованого), тип IAXE (ривастигмін, донепезил та галантамін) та розмір вибірки впливали на інтерпретацію результатів дослідження. Лікування ривастигміном є ефективнішим для лікування поведінкових розладів, ніж призначення донепезилу або галантаміну, хоча гетерогенність результатів між різними дослідженнями також була дуже високою. Прийом донепезилу покращив повсякденну активність порівняно з плацебо; мета-аналітичну оцінку ривастигміну для покращення повсякденної спроможності провести неможливо через наявність лише одного дослідження.

Обґрунтування рекомендації

Наступна рекомендація ґрунтується на наведених вище доказах. Рекомендації щодо лікування когнітивних симптомів при ХПД за допомогою донепезилу обмежені через відсутність схвалення Європейського агентства з лікарських засобів. Немає достатньо даних щодо лікування ХПД галантаміном.

Рекомендація	Змінені положення (2023)
● Ривастигмін показаний для лікування ХПД. ● Донепезил можна використовувати для лікування ХПД поза затвердженими показаннями. ● Галантамін не слід використовувати для лікування ХПД.	
Сила консенсусу: 96,6%, сильний консенсус	

Запитання 124: Наскільки ефективні дієтичні добавки та фітотерапія порівняно з плацебо в лікуванні когнітивних порушень при хворобі Паркінсона з ЛКР?

Передумови

Близько 50% усіх пацієнтів з ХП приймати харчові добавки [115]. 71% з них пов'язані з заміщенням вітаміну D, 44% - вітаміну B12, 38% - вітаміну C та 38% - риб'ячого жиру (омега-3 жирні кислоти) [115]. Багато пацієнтів бажають мати доступ до методів лікування за допомогою харчових добавок та рослинної терапії, які, на відміну від симптоматичної терапії, мають профілактичний або модифікуючий перебіг захворювання ефект.

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed дав 370 результатів. Для пошуку літератури було використано такі ключові слова: (хвороба Паркінсона) ТА (харчові добавки АБО нутрицевтики АБО дієтичні добавки АБО лікувальна їжа АБО лікарські трави АБО синбіотики АБО пробіотики АБО рослинні екстракти) ТА (виконавча функція АБО пам'ять АБО когнітивні функції АБО деменція АБО увага АБО концентрація АБО мова) ТА (не тварина). Було враховано форми множини та зміни в технічній термінології. 8 досліджень було визначено як такі, що відповідають дослідницькому питанню. Більшість результатів стосуються потенційних переваг харчових добавок; немає сліпих, плацебо-контрольованих досліджень. Дослідження, в яких повідомлялося про інгредієнти тваринного або людського походження у досліджуваних препаратах, були виключені.

Результат

Існує велика кількість оглядів та експертних думок, що описують потенційну користь харчових добавок та рослинної терапії щодо когнітивних порушень при ХП [116]. Клінічні випробування харчових добавок проводяться набагато рідше.

Вітамін D

Деякі дослідження повідомляють про нижчі концентрації вітаміну D (25-гідроксивітаміну D) у осіб з ХП [117]. В одному дослідженні знижена концентрація вітаміну D була пов'язана з тяжкістю захворювання, а також з вираженістю когнітивних порушень [118]. На противагу цьому, особи з ХП та вищим рівнем вітаміну D демонстрували покращену швидкість мовлення та кращу пам'ять [119]. Контрольованих досліджень впливу добавок вітаміну D на лікування когнітивних порушень не знайдено.

Вітамін B6

Аналогічна ситуація спостерігається з концентрацією вітаміну B6, де існує зворотна кореляція з виникненням ХП, але досліджень замісної терапії не існує [120].

Спеціальні підходи до харчування

В одному дослідженні повідомлялося про незначний позитивний вплив кетогенної дієти на когнітивні функції порівняно з дієтою з низьким вмістом жиру [121]. В іншому дослідженні,

проведеному за участю 80 людей з ХП, половина з них дотримувалася середземноморської дієти, інша половина отримувала місцеву (індійську) дієту. Через 10 тижнів у групі середземноморської дієти спостерігалось незначне покращення когнітивних показників (у сферах виконавчих функцій, уваги та мови) [122].

Креатин та коензим Q10

У китайському дослідженні 75 осіб з ХП були рандомізовані в групу лікування з 38 пацієнтів, які отримували лікування креатином та коензимом Q10 протягом 18 місяців. Як рухові, так і когнітивні параметри оцінювалися без корекції для кількох тестів, і через 12 та 18 місяців було показано статистично значуще менше зниження показників у тесті МоСА [123].

Кофеїн

Дані щодо споживання кави суперечливі, з позитивним та негативним впливом на когнітивні змінні, такі як тест МоСА та MMSE [124], [125].

Обґрунтування рекомендації

Наступна рекомендація ґрунтується на наведених вище доказах. Загалом, недостатньо доказів щодо використання харчових добавок або рослинних препаратів для лікування ХП-ЛКР.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Дієтичні добавки та рослинні препарати не слід використовувати для лікування когнітивних порушень при ХП-ЛКР.	
Сила консенсусу: 96,6%, сильний консенсус	

Запитання 125: Наскільки ефективні дієтичні добавки та фітотерапія порівняно з плацебо в лікуванні когнітивних порушень при хворобі Паркінсона з деменцією?

Передумови

Ефективність фармакотерапії для лікування ХПД обмежена. Пошук альтернативних препаратів, таких як харчові добавки та рослинні препарати, є значним. Ринок харчових добавок у Німеччині має обсяг 1,2 мільярда євро [126].

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed дав 370 результатів. Для пошуку літератури було використано такі ключові слова: (хвороба Паркінсона) ТА (харчові добавки АБО нутрицевтики АБО дієтичні добавки АБО лікувальна їжа АБО лікарські трави АБО синбіотики АБО пробіотики АБО рослинні екстракти) ТА (виконавча функція АБО пам'ять АБО когнітивні функції АБО деменція АБО увага АБО концентрація АБО мова) ТА (не тварина). Було враховано форми множини та зміни в технічній термінології. Після відбору статті оцінювалися на основі назви та анотації, а у відповідних випадках також на основі повного тексту рецензування. Одне дослідження було визначено як релевантне. Більшість звернень стосуються потенційних переваг харчових добавок; є одне сліпе, але не плацебо-контрольоване дослідження. Дослідження, в яких повідомлялося про інгредієнти тваринного або людського походження у досліджуваних препаратах, були виключені.

Результат

Китайське дослідження показало незначне покращення за шкалою MMSE та шкалою оцінки деменції (сума пунктів) після 6 місяців лікування донепезилом один раз на день у

комбінації з dl-3n-бутилфталидином, оксирацетамом та EGb761 тричі на день порівняно з донепезилом окремо. Дослідження не було плацебо-контрольованим, тому експериментальна група (ЕГ) отримувала додаткові ліки (тричі на день) разом із досліджуваним препаратом [127].

Загалом було знайдено велику кількість оглядових статей та експертних думок, що описують потенційну користь харчових добавок та рослинної терапії щодо когнітивних порушень при ХП [116].

Обґрунтування рекомендації

У представленому тут резюме зазначається, що харчові добавки або рослинні препарати для лікування деменції при ХПД не пройшли належного тестування; немає рандомізованих контрольованих досліджень.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Харчові добавки та рослинні препарати не слід використовувати для лікування когнітивних порушень при хворобі Паркінсона з деменцією.	
Сила консенсусу: 96,6%, сильний консенсус	

Запитання 126: Наскільки ефективні когнітивні втручання порівняно з групами активного та пасивного контролю в лікуванні когнітивного дефіциту при ХП-ЛКР?

Передумови

З огляду на відсутність фармакотерапії для осіб з легкими когнітивними порушеннями при ХП, нефармакологічні втручання, та особливо когнітивні втручання, вважаються перспективними терапевтичними підходами. Можна виділити різні форми когнітивних втручань: когнітивний тренінг, когнітивна реабілітація та когнітивна стимуляція. Для ХП-ЛКР когнітивне тренування та когнітивна реабілітація видаються особливо придатними з точки зору складності та цілей. З іншого боку, когнітивна стимуляція частіше показана у випадках більш тяжких когнітивних порушень або деменції (див. питання 127).

Когнітивне тренування передбачає використання стандартизованих завдань з використанням паперу та олівця або цифрових (наприклад, використання ноутбука, планшета або смартфона), які безпосередньо спрямовані на тренування певних когнітивних функцій (наприклад, виконавчих функцій, уваги, пам'яті) [128]. Часто можна адаптувати складність вправ до індивідуального когнітивного рівня. Деякі програми також включають психоосвітні елементи. Когнітивний тренінг пропонується на практиці як індивідуальна або групова терапія. Самостійне тренування вдома також можливе.

Когнітивна реабілітація – це індивідуалізований підхід, який пропонується на практиці як індивідуальна терапія. Разом з пацієнтами з ХП-ЛКР та їхніми родичами визначаються індивідуальні щоденні цілі когнітивної реабілітації. Психоосвіта часто є частиною когнітивної реабілітації [128].

Доказова база

Початковий пошук літератури в Pubmed дав 17 досліджень. Для пошуку літератури було використано такі ключові слова: (хвороба Паркінсона АБО Паркінсон* АБО розлади Паркінсона АБО рухові розлади НЕ [синдром Вольфа-Паркінсона-Вайта АБО [вольф* ТА Паркінсон*] АБО [wprw ТА синдром АБО wprw]) ТА (когнітивний тренінг АБО когнітивні втручання АБО когнітивна стимуляція АБО терапія ремінісценції АБО орієнтація на реальність АБО терапія реальності) ТА (порівнянний АБО подібний АБО аналогічний) ТА (втручання АБО контрольоване втручання АБО контрольне втручання АБО список очікування

АБО список очікування АБО контрольна група) ТА (когнітивні дефіцити АБО лікування АБО терапія АБО когнітивна дисфункція АБО ХП-ЛКР АБО легкі когнітивні порушення АБО легкі когнітивні порушення) ТА (люди, НЕ тварини) ТА (2016:2021) ТА (англійська АБО німецька). Оскільки авторам були відомі інші дослідження, було проведено додатковий пошук літератури в Pubmed з використанням таких пошукових термінів: «Паркінсон» ТА «легкі когнітивні порушення» ТА «когнітивне тренування». Крім того, було враховано дослідження, включені до систематичних оглядів та метааналізів у галузі хвороби Паркінсона та когнітивних втручань [129], [90], [130], [85], [131].

Було знайдено наступне:

- 13 рандомізованих контрольованих досліджень.

Дослідження, що включали «недементних» осіб з ХП, що можуть включати осіб з ХП-ЛКР та без нього, були виключені, якщо результати осіб з ХП-ЛКР та без нього не були представлені окремо. Так само були виключені дослідження, які аналізували осіб з «когнітивними порушеннями» лише як цілу групу і, таким чином, потенційно включали як осіб з ХП-ЛКР, так і з деменцією.

Результат

Загалом, за останні 10 років було опубліковано кілька досліджень на цю тему, тому доказів стає дедалі більше. Однак, деякі обмеження слід враховувати під час інтерпретації або формулювання висновків з досліджень. До них належать (і) невеликі розміри вибірки, (ii) різні критерії діагнозу ХП-ЛКР (наприклад, з використанням або без використання критеріїв MDS для діагностики ХП-ЛКР [132]; різні батареї тестів як основа), (iii) відсутність врахування тяжкості захворювання в аналізі ефектів навчання та (iv) різні та іноді нечітко визначені кінцеві точки. (v) Крім того, використовувані тренінги є неоднорідними (тобто цифрові та паперові тренінги, індивідуальні та групові тренінги, різна тривалість та інтенсивність навчання). Розглянуті РКД описані нижче.

Навчання з «класичним» цифровим способом

У РКД за участю 17 осіб з ХП-ЛКР в ЕГ та 14 осіб з ХП-ЛКР в КГ комп'ютеризоване когнітивне навчання за допомогою інструменту «CoRe» порівнювали з неспецифічним фіктивним втручанням. Втручання пропонувалися тричі на тиждень по 45 хвилин кожне протягом чотирьох тижнів [133]. Набір нейропсихологічних тестів було проведено на початку дослідження до втручання, після чотиритижневого навчання та через 6 місяців. Після 4 тижнів втручання ЕГ перевершувала КГ за різними параметрами, включаючи глобальне когнітивне мислення, пам'ять та виконавчі функції. Ця перевага ЕГ також була очевидною через 6 місяців за окремими параметрами цих доменів.

У РКД Берніні та ін. [134] цифрове когнітивне навчання за допомогою інструменту «CoRe» (ЕГ-1, n=21) порівнювали з когнітивним навчанням з використанням паперу та олівця (ЕГ-2, n=14) та іншим активним когнітивним навчанням з неструктурованими діями (КГ, n=18). Тренувальні заняття проводилися чотири рази на тиждень, по 45 хвилин кожне, протягом трьох тижнів. ЕГ1 продемонструвала перевагу над обома іншими групами в області глобального пізнання. Обидва ЕГ перевершували КГ за своїм впливом на увагу.

ДеЛука та ін. [135] порівнювали цифрове когнітивне навчання з платформою «ERICA» (ЕГ, n=30) з аналоговим когнітивним навчанням в індивідуальних умовах (n=30, КГ) у РКД за участю пацієнтів з ХП-ЛКР. Втручання проводилося тричі на тиждень по 60 хвилин кожне протягом 8 тижнів. Обидві групи показали значне покращення когнітивних функцій; Для порівняння, було показано, що цифрове навчання перевершує інші показники за параметрами уваги, орієнтації та візуальнокогнітивної продуктивності.

У РКД, проведеному Жігер-Ранкур та ін. [136] цифровий метакогнітивний тренінг, тобто «Тренінг з управління цілями», адаптований для пацієнтів з ХП-ЛКР (ЕГ, n=6), порівнювали з інтервенцією усвідомленості (КГ, n=6); обидва втручання включали 5 щотижневих сеансів

тривалістю 60–90 хвилин кожен. Пацієнтів з ХП-ЛКР оцінювали на початку дослідження та після втручання, а також через 4 та 12 тижнів після втручання. Первинними кінцевими точками були шкали виконавчої функції. Для ЕГ та КГ спостерігалися короткострокові покращення як у самооцінці, так і в зовнішній оцінці виконавчої функції, а також у рівні помилок під час виконання завдання «Карта зоопарку» з батареї тестів «Поведінкова оцінка дисекзекутивних синдромів»; однак, між двома групами не було жодної різниці.

У РКД, проведеному Лоуренсом та ін. [130] було порівняно шість груп, три з яких є релевантними для цього дослідницького питання: цифрове когнітивне навчання, адаптоване до індивідуального когнітивного профілю людей з ХП-ЛКР з використанням платформи Smartbrain Pro (ЕГ-1, n=7), цифрове, але попередньо структуроване когнітивне навчання з використанням тієї ж платформи (ЕГ-2, n=7) та пасивна комп'ютерна графіка (n=7). Для ЕГ-1 було повідомлено про значне покращення робочої пам'яті; для ЕГ-2 було показано покращення продуктивності пам'яті; ефекти взаємодії неможливо визначити на основі опублікованих результатів.

Паріс та ін. [137] порівнювали цифрове когнітивне навчання в поєднанні з вправами з використанням паперу та олівця (ЕГ, n=18) з логопедією (КГ, n=15) у РКД. Тренування проходили тричі на тиждень по 45 хвилин протягом 4 тижнів. Втручання доповнювалися домашніми тренуваннями під наглядом один раз на тиждень. Безпосередньо до та після втручання було проведено комплексний нейропсихологічний тест. ЕГ перевершувала КГ у кількох когнітивних сферах (тобто виконавчі функції, увага, швидкість обробки інформації, пам'ять та зорове сприйняття).

У РКД Влагсми та ін. [138] аналоговий тренінг виконавчої функції («ReSET: Стратегічний тренінг виконавчої функції») (ЕГ1, n=28) порівнювали з тренінгом уваги за допомогою цифрової програми «Cogniplus» (ЕГ2, n=21). Обидва втручання включали загалом 14 годинних сесій, що проводилися один або два рази на тиждень. Особи з ХП-ЛКР пройшли ретельне нейропсихологічне обстеження на початку дослідження до втручання (T0), після втручання (T1) та через три-п'ять місяців після завершення втручання (T2). В обох групах спостерігалось покращення за шкалою самооцінки виконавчих функцій, а також за самостійно визначеними індивідуальними цілями терапії від T1 до T2; Однак, ефекти були значно сильнішими в ЕГ1. Обидві кінцеві точки також покращилися під час спостереження через три-п'ять місяців (T2); однак, між групами не було жодних відмінностей. Впливи в когнітивних тестах не спостерігалися від T0 до T1; Від T0 до T2 спостерігався значний ефект взаємодії у виконавчому тесті на користь ЕГ1.

Дослідження з цифровим навчанням з використанням підходів гейміфікації або віртуальної реальності:

У РКД, проведеному Маджіо та ін. [139] порівнювали когнітивне навчання з віртуальною реальністю («BTS Nirvana System»; ЕГ1, n=10) з класичним когнітивним навчанням в індивідуальних умовах (ЕГ2, n=10). Тренувальні заняття проходили тричі на тиждень по 60 хвилин кожне протягом восьми тижнів. До та після тренування було проведено комплексне нейропсихологічне тестування. Було виявлено, що група ЕГ1 перевершує групу ЕГ2 у глобальному когнітивному плані, а також у сферах виконавчих функцій та уваги.

РКД van de Weijer et al. [140] досліджували вплив домашнього когнітивного тренінгу з гейміфікацією («AquaSnap™») (n=21), який пропонувався тричі на тиждень по 30 хвилин протягом 12 тижнів, порівняно з пасивною когнітивною тренінгом (n=20). Батарею нейропсихологічних тестів було проведено на початку дослідження перед втручанням (T0), після навчання (T1) та через 12 тижнів після завершення втручання (T2). Від T0 до T2 спостерігався ефект на користь ЕГ у глобальному когнітивному стані.

Навчання виключно з аналоговим способом

Соуза та ін. [141] порівнювали вплив додаткового когнітивного тренування з використанням паперу та олівця (ЕГ, n=24) із загальною програмою реабілітації без додаткового когнітивного тренування (КГ, n=15). Когнітивний тренінг проводився двічі на

тиждень по 120 хвилин протягом 4 тижнів. ЕГ продемонструвала перевагу порівняно з КГ від початкового рівня до посттестування в сферах глобального пізнання, виконавчих функцій та зорового пізнання.

Анжелуччі та ін. [142] порівнювали когнітивне тренування, зосереджене на навичках зміни завдань (тобто виконавчих функцій) (ЕГ, $n=7$), з контрольним тренуванням, у якому виконувалися прості когнітивні вправи на стійку увагу та мову (КГ, $n=8$). Обидва тренінги проводилися тричі на тиждень по 45 хвилин кожне протягом чотирьох тижнів. Дослідження показало користь навчання зі зміни завдань для ефективності виконавчих функцій.

У РКД Коста та ін. [143] провели тренування зі зміною завдань (ЕГ, $n=9$) з активною командною тренеркою, яка застосовувала мовленнєві та дихальні вправи ($n=8$). Обидва втручання пропонувалися тричі на тиждень по 45 хвилин кожне протягом чотирьох тижнів. На початку дослідження та після завершення втручання було проведено низку нейропсихологічних тестів. Ефект взаємодії на користь ЕГ був виявлений у проспективній пам'яті та в ефективності зміни завдань як виконавчій функції.

У своєму РКД Калбе та ін. [144], [145] порівняли вплив групового когнітивного тренування (ЕГ, $n=33$) з впливом активної групи контролю (КГ, $N=31$), яка отримувала програму фізичних тренувань легкої інтенсивності, від якої не очікувалося жодних когнітивних ефектів. Втручання проводилися двічі на тиждень по 90 хвилин кожне протягом 6 тижнів. До та після втручання (відповідно Т0 та Т1), а також після 6- та 12-місячного спостереження було проведено батарею нейропсихологічних тестів. Спостерігалася перевага ЕГ над КГ від Т0 до Т1 щодо вербальної швидкості як виконавчого показника, перевага КГ в робочій пам'яті та перевага ЕГ в показниках пам'яті при 6-місячному спостереженні.

Обґрунтування рекомендації

На основі наведених вище доказів пропонується наступна рекомендація.

Незважаючи на неоднорідність досліджень (наприклад, тип, інтенсивність та тривалість втручання, тип когнітивної групи, кінцеві точки) та методологічно критичні аспекти (наприклад, невеликі розміри вибірки, відсутність визначених первинних кінцевих точок), позитивний вплив когнітивного тренування на когнітивну діяльність очевидний у всіх дослідженнях. Це також узгоджується з результатами систематичних оглядів та мета-аналізів когнітивних втручань при ХП [129], [90], [146], які, однак, також включали дослідження з особами без когнітивних розладів або змішаними когортами (з ХП-ЛКР та без неї).

Хоча чітких рекомендацій неможливо дати через різну тривалість та інтенсивність тренувань у дослідженнях, здебільшого оцінювалися втручання тривалістю кілька тижнів з кількома тренувальними сесіями на тиждень. Тому показані довгострокові та регулярні тренування.

Існують докази того, що когнітивне навчання із застосування цифрових технологій може бути особливо ефективним. Однак, тренінги з використанням паперу та олівця, а також тренінги як у груповій, так і в індивідуальній терапії також демонструють позитивний ефект. Навіть за наявності хороших, науково обґрунтованих програм самонавчання (особливо цифрових технологій), терапія повинна проводитися під наглядом, якщо це можливо. В принципі, навчання повинно відповідати вподобанням та здібностям пацієнтів з ХП-ЛКР та без нього, щоб досягти високого рівня прихильності до терапії. Багатодоменне навчання (в якому охоплюються кілька когнітивних доменів, наприклад, пам'ять, виконавчі функції, увага) видається ефективним, враховуючи той факт, що в більшості випадків ХП-ЛКР уражається кілька когнітивних доменів. Однак дослідження, що тренують окремі сфери (особливо виконавчі функції), також показують позитивні ефекти і тому також можуть бути рекомендовані. Через брак доказів не можна зробити жодних заяв щодо ефектів перенесення на нетреновані когнітивні та некогнітивні сфери.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Когнітивне тренування слід застосовувати пацієнтам з ХП-ЛКР.	
Сила консенсусу: 96,6%, сильний консенсус	

Важливі дослідницькі питання

Незважаючи на позитивний вплив на різні когнітивні функції, продемонстрований у всіх дослідженнях, необхідні подальші дослідження. Наступні дослідницькі питання видаються особливо важливими:

- Наскільки ефективним є когнітивне тренування для людей з ХП-ЛКР з різними моторними підтипами захворювання та тяжкістю рухових розладів?
- Який тип когнітивного навчання (із застосуванням цифрових технологій або паперу та олівця; індивідуальна чи групова терапія; навчання з учителем чи без учителя; використання «посиленого навчання»; багатодоменне чи однодоменне навчання) є кращим?
- Яка інтенсивність тренувань пов'язана з найбільшим можливим впливом на когнітивні здібності?
- Який вплив на некогнітивні параметри (наприклад, рухові симптоми, нейропсихіатричні симптоми, якість життя) можна очікувати від когнітивного тренування у пацієнтів ХП-ЛКР?
- Які пацієнти з ХП-ЛКР та з якими характеристиками (наприклад, соціально-демографічними: вік, освіта, стать; когнітивними: загальний когнітивний рівень на початку навчання, які сфери уражені та якою мірою, флюїдний інтелект; специфічними для захворювання: тривалість та тяжкість захворювання, дофамінергічні препарати, руховий підтип; психологічними: ступінь самоефективності; біологічними: генетика, об'єм гіпокампу) отримують користь від якого навчання?
- Чи можуть когнітивні втручання у осіб з ХП без когнітивних порушень сприяти профілактиці розвитку ХП-ЛКР?

Запитання 127: Наскільки ефективні когнітивні втручання порівняно з групами активного та пасивного контролю в лікуванні когнітивних порушень при хворобі Паркінсона з деменцією?

Передумови

Ривастигмін доступний як фармакотерапія для лікування когнітивних порушень у осіб з ХПД (див. питання 123), але його ефекти обмежені. У лікуванні когнітивних розладів при деменціях різної етіології когнітивні втручання є важливою складовою нефармакологічної терапії. До них належать когнітивна стимуляція, когнітивний тренінг, когнітивна реабілітація та терапія спогадів.

Когнітивна стимуляція стосується втручань з різними видами діяльності, спрямованими на опосередковану активацію когнітивних та соціальних функцій [131]. Йдеться про глобальну стимуляцію здібностей, а не про тренування конкретних когнітивних функцій. Зазвичай проводяться в групі, використовуються когнітивно стимулюючі вправи, ігри та дискусійні сесії. Застосовуються елементи різних усталених технік та методів: ремінісцентна терапія, орієнтація на реальність, когнітивний тренінг, музична терапія, тренінги повсякденного життя, рухові та релаксаційні вправи, а також мультисенсорна стимуляція.

Когнітивне тренування передбачає використання стандартизованих завдань на папері та олівці або цифрових (наприклад, використання ноутбука, планшета або смартфона), які безпосередньо спрямовані на тренування певних когнітивних функцій (наприклад, виконавчих функцій, уваги, пам'яті) [128]. Часто можна адаптувати складність вправ до індивідуального когнітивного рівня. Деякі програми також включають психоосвітні елементи.

Когнітивний тренінг пропонується на практиці як індивідуальна або групова терапія. Самостійне тренування вдома також можливе.

Когнітивна реабілітація – це індивідуалізований підхід, який пропонується на практиці як індивідуальна терапія. Разом з людьми з ХПД та їхніми сім'ями визначаються індивідуальні щоденні цілі когнітивної реабілітації. Психосвіта часто є частиною когнітивної реабілітації [128].

Терапія спогадів, яку також називають роботою з біографією, може пропонуватися індивідуально або в групі та спрямована на стимулювання автобіографічних спогадів [147]. Це також являє собою своєрідне тренування пам'яті. Розглядаються особистий досвід та переживання. У випадку людей з деменцією, з точки зору ресурсорієнтованого підходу, події старої давнини часто є предметом терапії, наприклад, з підліткового віку та ранньої дорослості, які легше згадати, ніж ті, що були з більш недавнього часу. Використовуються матеріали, що мають сентиментальну цінність, наприклад, фотографії, предмети, музика чи газетні статті.

Слід зазначити, що когнітивні втручання не завжди можна чітко віднести до вищезазначених підходів. Зокрема, межі між когнітивним тренуванням та когнітивною стимуляцією є нечіткими. Для пацієнтів з деменцією когнітивне тренування видається менш ефективним зі збільшенням ступеня деменції, а когнітивна стимуляція, здається, є більш непрямым підходом до покращення загальної розумової діяльності.

Доказова база

Початковий пошук літератури в Pubmed дав 31 дослідження. Для пошуку літератури було використано такі ключові слова: (хвороба Паркінсона АБО Паркінсон* АБО розлади Паркінсона АБО рухові розлади НЕ [синдром Вольфа-Паркінсона-Вайта АБО [Вольф* ТА Паркінсон*] АБО [wpw ТА синдром] АБО wpw) ТА (когнітивний тренінг АБО когнітивні втручання АБО когнітивна стимуляція АБО терапія ремінісценції АБО орієнтація на реальність АБО терапія реальності) ТА (порівняльний АБО подібний АБО аналогічний) ТА (втручання АБО контрольоване втручання АБО контрольне втручання АБО список очікування АБО список очікування АБО контрольна група) ТА (когнітивні дефіцити АБО лікування АБО терапія АБО когнітивна дисфункція АБО PDD АБО хвороба Паркінсона з деменцією АБО хвороба Паркінсона деменція АБО деменція Паркінсона) ТА (люди, НЕ тварини) ТА (2016:2021) ТА (англійська АБО німецька). Після перегляду анотацій та змісту жодне посилання на літературу не було визнано таким, що стосується цієї настанови. Оскільки авторам було відомо про інші дослідження, було проведено додатковий пошук літератури в PubMed з використанням таких пошукових термінів: «деменція при хворобі Паркінсона» ТА «когнітивна стимуляція»; «Деменція при хворобі Паркінсона» ТА «когнітивне тренування»; «Деменція при хворобі Паркінсона» ТА «когнітивна реабілітація»; «Деменція при хворобі Паркінсона» ТА «когнітивна терапія»; «Деменція при хворобі Паркінсона» ТА «когнітивне втручання»; «Деменція при хворобі Паркінсона» ТА «спогади»; «Деменція при хворобі Паркінсона» ТА «біографічна робота». Крім того, було враховано дослідження, включені до систематичних оглядів та метааналізів у галузі деменції та когнітивних втручань [131], [147], [128]. У згаданих оглядах не було виявлено жодних подальших досліджень ХПД. Були розглянуті лише дослідження, в яких люди з ХПД аналізувалися як окрема досліджувана група. Відповідно, були виключені доступні дослідження, які досліджували та повідомляли про змішані популяції (наприклад, ХПД та ДТЛ) [148], [149].

Крім того, з вищезгаданих додаткових джерел було відібрано та включено до цього керівництва 5 статей.

Було знайдено наступне:

- 1 рандомізоване контрольоване дослідження
- 3 відгуки
- 1 Керівництво S3 щодо діагностики та лікування деменції (DGPPN та DGN, 2016).

Результат

Когнітивна стимуляція

У рекомендаціях S3 щодо діагностики та лікування деменції [150] когнітивна стимуляція рекомендована з рівнем рекомендації В («слід пропонувати»). Однак, не проводиться розмежування між деменціями різної етіології, тому специфічний ефект у пацієнтів з ХПД залишається незрозумілим. Кокранівський огляд оцінки когнітивної стимуляції при деменції [131], опублікований у 2023 році, включав 37 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) із загальною кількістю 2766 осіб з деменцією. Автори дійшли висновку, що когнітивна стимуляція має невеликий короткостроковий позитивний вплив на когнітивні функції, комунікацію, соціальну взаємодію, якість життя та психологічні та поведінкові симптоми при легкій та помірній деменції. Для осіб з ХПД було проведено перехресне пілотне РКД для вивчення впливу програми когнітивної стимуляції «NEUROvitalis Sinnreich» (ЕГ, n=12; двічі на тиждень, по 60 хвилин протягом восьми тижнів) порівняно з пасивною комп'ютерною стимуляцією (n=6) [151]. Незважаючи на дуже малі розміри вибірки, було показано статистичну тенденцію до переваги ЕГ над КГ у глобальному когнітивному розпізнаванні, а також у психологічних і поведінкових симптомах.

Когнітивний тренінг та когнітивна реабілітація

У Кокранівському огляді 2019 року щодо когнітивного тренування при легкій та помірній деменції різної етіології [128] повідомляється про можливість наявності доказів легкого та помірного позитивного впливу на глобальне пізнання та вербальну плавність як показник виконавчої та мовної діяльності відповідно. На сьогоднішній день немає досліджень щодо впливу когнітивного тренування на людей з ХПД. Когнітивне тренування та когнітивна реабілітація не рекомендуються в рекомендаціях S3 [150] через брак позитивних доказів.

Терапія спогадів

У рекомендаціях S3 «Деменція» [150] також рекомендується ремінісцентна терапія з ступенем рекомендації В для деменцій різної етіології. Кокранівський огляд [147], опублікований у 2018 році, із загальною кількістю 22 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 1972 осіб з деменцією різної етіології, показує позитивний вплив на когнітивні функції, якість життя, комунікативну поведінку та настрій. Однак, немає конкретних доказів для людей з ХПД.

Обґрунтування рекомендації

Рекомендація щодо когнітивної стимуляції базується, головним чином, на рекомендаціях настанови S3 «Деменція» [150] та Кокранівського огляду когнітивної стимуляції при деменціях різної етіології [131]. Рекомендація щодо ремінісцентної терапії базується виключно на рекомендаціях настанови S3 «Деменція» [150] та Кокранівського огляду щодо ремінісцентної терапії при деменціях різної етіології [147].

Рекомендація	Нові положення (2023)
• Когнітивну стимуляцію слід застосовувати пацієнтам із ХПД. • Пацієнтам із ХПД може бути застосована ремінісцентна терапія.	
Сила консенсусу: 96,8%, сильний консенсус	

Важливі дослідницькі питання

• Існує нагальна потреба в дослідженнях у галузі когнітивних втручань для людей з ХПД. Наступні дослідницькі питання видаються особливо важливими:

- Наскільки ефективні когнітивна стимуляція, когнітивна реабілітація та терапія спогадів для людей з ХП з різним ступенем деменції?

- Чи ефективний когнітивний тренінг у пацієнтів з ХП з легкою формою деменції?

- Який вплив на некогнітивні параметри (наприклад, рухові симптоми, нейропсихіатричні симптоми, якість життя) можна очікувати від когнітивних втручань?

- Які параметри (наприклад, вік, початковий когнітивний рівень, тривалість та тяжкість захворювання, інші нейропсихіатричні симптоми) впливають на ефект когнітивних втручань у людей з ХПД?

- Яких ефектів можна очікувати від комбінованої терапії (наприклад, інгібіторів ацетилхолінестерази з когнітивною стимуляцією)?

Запитання 128: Наскільки ефективні фізичні втручання (фізична терапія, наприклад, скандинавська ходьба, аеробні тренування, танці тощо) порівняно з порівняльним втручанням у лікуванні когнітивних порушень при ХП-ЛКР?

Передумови

Тренування на витривалість та фізичні вправи знижують ризик когнітивних порушень [152] або деменції у літньому віці [153] у здорових людей. У численних дослідженнях людей з ХП також вивчався не лише вплив різних фізичних втручань на моторні навички, але й на когнітивні функції.

Доказова база

Початковий пошук літератури в Pubmed дав 208 досліджень. Для пошуку літератури було використано такі ключові слова: (хвороба Паркінсона) ТА (фізичні вправи АБО фізичні методи АБО фізіотерапія АБО фізична терапія АБО рухові вправи АБО лікувальна терапія АБО фізичні вправи АБО аеробні вправи АБО силові тренування АБО силова терапія АБО підняття ваги АБО підняття ваги) ТА (пізнання АБО когнітивна функція АБО виконавча функція АБО вирішення проблем АБО сприйняття, пам'ять АБО увага АБО концентрація АБО навчання). Було враховано множину та зміни в технічних термінах. Після перевірки назви та анотації, 23 дослідження були оцінені як такі, що відповідають вимогам рекомендацій. Дослідження з учасниками з деменцією були виключені. Результати фізичних тренувань не повідомляються, оскільки вони поєднуються з когнітивним тренінгом, тому специфічний вплив на когнітивну діяльність неможливо визначити. Лише одне дослідження було зосереджено виключно на пацієнтах з ХП-ЛКР. Для рекомендації було використано два РКД, один систематичний огляд та одне нерандомізоване дослідження лікування PD-МС, останнє тому, що в дослідженні когнітивні змінні були визначені як первинна кінцева точка. Численні дослідження визначають когнітивні змінні як вторинні кінцеві точки або повідомляють про дослідницькі дані щодо кількох змінних, часто без корекції на багаторазове тестування у статистичних аналізах, що знижує валідність досліджень.

Результати

У наступних дослідженнях вплив фізичної активності на когнітивні змінні досліджувався як первинна кінцева точка. Єдине дослідження, в якому як критерій включення використовувалося ХП-ЛКР, рандомізувало (1:1) 50 осіб з ХП в активну ЕГ (тренування на витривалість 6 разів по 60 хвилин на тиждень протягом 4 тижнів) та пасивну КГ. Активна ЕГ показала покращення глобального пізнання, уваги та робочої пам'яті через 4 тижні порівняно з пасивною КГ, причому покращення глобального пізнання все ще можна було виявити протягом понад 6 місяців [154]. У невеликому дослідженні 9 осіб з ХП без когнітивних розладів виконували тренування на біговій доріжці 3 рази по 45 хвилин на тиждень протягом 3 тижнів, а 8 осіб з ХП були рандомізовані для пасивної комп'ютерної терапії. З часом було показано значний позитивний вплив тренування на FAB [155]. Інше РКД включало 76 осіб з ХП і показало, що тренування на витривалість перевершували фізичну терапію (ходьба,

розтяжка, 60 хвилин, обидва тренування тричі на тиждень протягом 12 тижнів) у покращенні виконавчих функцій [156]. У нерандомізованому дослідженні 10 осіб з ХП брали участь у тренуваннях на витривалість (одну годину тричі на тиждень протягом 6 місяців), тоді як 10 осіб з ХП виконували роль пасивної контрольної групи. Спостерігалось значне покращення виконавчих функцій порівняно з КГ. Підсумовуючи, систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень також показав перевагу фізичної активності над пасивною КГ у сферах глобального пізнання, швидкості мислення, уваги та розумової гнучкості [157].

У наступних дослідженнях когнітивні параметри були визначені як вторинна кінцева точка або є дослідницькими дослідженнями з кількома показниками результату.

Одна година йоги двічі на тиждень протягом 12 тижнів не призвела до жодних позитивних когнітивних ефектів у невеликому дослідженні (10 осіб з ХП в ЕГ та 10 в пасивній КГ) [158]. У тригруповому дослідженні 8 осіб з ХП були призначені для занять спортом на витривалість, 8 - для групової спортивної програми та 8 - для пасивної фізичної терапії. Втручання включало одну годину тренувань двічі на тиждень протягом 6 місяців і показало позитивний вплив тренувань на витривалість на підсфері виконавчих функцій порівняно з обома порівняльними групами [159]. Китайська лікувальна фізкультура Wuqinxi також продемонструвала кращі результати у FAB та тесті Струпа в рандомізованому дослідженні (1:1) за участю 30 осіб з ХП після тренувань (90 хвилин, двічі на тиждень протягом 12 тижнів) порівняно з пасивною КГ (33859712). Дослідження, в якому взяли участь 107 пацієнтів з ХП, яких було рандомізовано на три групи ((i) тренування на витривалість та мобільність, (ii) мультимодальне тренування або (iii) когнітивне тренування), показало когнітивно стабільні результати в першій та третій групах у сфері виконавчих функцій, уваги та робочої пам'яті через 4 місяці, тоді як у другій групі спостерігалось погіршення [160]. У дослідженні, що охопило 57 осіб з ХП, яких рандомізували 1:1 для тренувань на витривалість або тренувань на розтяжку (обидві групи тренувалися по 45 хвилин тричі на тиждень протягом 6 місяців), у групі тренувань на витривалість було виявлено покращений когнітивний контроль (антисаккадна парадигма) [161]. У невеликому дослідженні танці танго (18 танцюристів з двома годинними сеансами танго на тиждень протягом 12 тижнів) не показали покращення первинних результатів (MoCA та загальне клінічне враження) порівняно з 15 особами, які входили до КГ [162]. Однак дослідження фольклорного танцю показало кращі значення MoCA після втручання порівняно з пасивною КГ [163]. В іншому дослідженні 39 осіб з ХП рандомізували (1:1:1) на групи силових тренувань, фізіотерапії та пасивної кінезіотерапії. Втручання проводилися двічі на тиждень по 60 хвилин протягом 12 тижнів. Силові тренування призвели до покращення показника MoCA порівняно з пасивною КГ [164]. З 99 осіб з ХП, 50 були рандомізовані до ЕГ з 10-тижневим збалансованим тренуванням, 49 були рандомізовані до КГ. У субаналізі когнітивні аспекти моторно-когнітивного завдання з подвійним завданням були кращими в навчальній групі, ніж у КГ [165]. В іншому дослідженні взяли участь 44 особи з ХП. Було показано, що глобальне когнітивне мислення покращується після інтенсивної фізичної терапії (чотири рази на тиждень протягом 4 тижнів) порівняно зі звичайною фізичною терапією (двічі на тиждень протягом 16 тижнів), тоді як відмінностей від терапії BIG за методом Lee Silverman Voice Treatment, яка також проводилася з високою частотою, не було виявлено різниці [166]. Тренування на спритність показало покращення у виконанні моторно-когнітивного подвійного завдання у виконавчій когнітивній функції з пасивною КГ. Слід визнати, що 46 осіб з ХП були відібрані з феноменом «застигання» під час ходьби [167].

Цей звіт виключає дослідження, які були невідповідними, оскільки в них було недостатньо деталей щодо методології [168], [169], [170], [171], [172], [173] або надано попередні дані з техніко-економічних обґрунтувань чи пілотних досліджень [174], [175], [176].

Обґрунтування рекомендації

Докази для цієї рекомендації ґрунтуються на двох РКД, систематичному огляді та нерандомізованому дослідженні. Оскільки лише одне РКД досліджувало ХП-ЛКР, що

розглядався в дослідницькому питанні, рівень доказовості становить 3. Тривалість, вид та частота тренувань на витривалість не досліджувалися. Тому це рекомендація експерта.

Рекомендація	Нові положення (2023)
При ХП-ЛКР тренування на витривалість в аеробному діапазоні слід виконувати 2-3 рази на тиждень протягом 45-60 хвилин.	
Сила консенсусу: 96,8%, сильний консенсус	

Важливі наукові питання

Наступні питання з цієї теми залишаються без відповіді та мають суттєвий вплив на надані тут рекомендації:

- Яка користь фізичних тренувань для когнітивних функцій, пов'язаних з ADL у пацієнтів з ХП?

- При ХП зустрічаються різні підтипи ХП-ЛКР. Існують ХП-ЛКР з профілем розладу в одній когнітивній сфері (наприклад, амнестичній або порушення виконавчої функції) та кількох доменах у певних комбінаціях [177]. Чи слід розглядати всі ці підформи відповідно до однієї схеми навчання («один варіант підходить усім»), чи можна надати конкретні рекомендації для цих підформ?

- Доза фізичних вправ у дослідженнях коливалася від двох до шести разів на тиждень. Чи існує закономірність залежності від дози? Яка тренувальна доза демонструє найбільший ефект?

- Як довго слід проводити лікувальну фізкультуру? Як довго це працює з точки зору покращення когнітивних функцій?

Запитання 129: Наскільки ефективні фізичні втручання (фізична терапія, наприклад, скандинавська ходьба, аеробні тренування, танці тощо) порівняно з порівняльним втручанням у лікуванні когнітивних порушень при ХПД?

Передумови

Здорові дорослі отримують користь від тренувань на витривалість з точки зору когнітивних навичок. Це призводить до покращення уваги та швидкості психомоторних рухів, виконавчих функцій та пам'яті [178]. Ці когнітивні сфери також уражаються при ХП, і прогресування цих розладів може призвести до деменції у 80% випадків [8]. Люди з хворобою Альцгеймера отримують користь від вправ на витривалість дозозалежним чином, зокрема покращуючи виконавчу діяльність [179]. Численні дослідження показують, що фізичні тренування покращують когнітивні навички у людей з ХП без деменції [157]. Крім того, вище фізичне навантаження протягом життя пов'язане з покращенням глобального когнітивного статусу (вищий бал MMSE) у осіб з ХП [180]. Це говорить про те, що люди з ХПД також можуть отримати користь від фізичних тренувань у розвитку когнітивних навичок.

Доказова база

Початковий пошук літератури в Pubmed дав 208 досліджень. Для пошуку літератури було використано такі ключові слова: (хвороба Паркінсона) ТА (фізичні вправи АБО фізичні методи АБО фізіотерапія АБО фізична терапія АБО рухові вправи АБО лікувальна терапія АБО фізичні вправи АБО аеробні вправи АБО силові тренування АБО силові тренування АБО підняття ваги АБО підняття ваги) ТА (пізнання АБО когнітивна функція АБО виконавча функція АБО вирішення проблем АБО сприйняття АБО пам'ять АБО увага АБО концентрація АБО навчання АБО деменція). Було враховано множину та зміни в технічних термінах. Після перевірки назв та анотацій два дослідження були визнані релевантними для цієї настанови.

Критеріями включення була наявність ХПД, встановлена відповідно до міжнародних критеріїв.

Результати

У дослідженні PRIDE троє осіб з ХПД пройшли мультимодальне тренування, що включало вправи на рівновагу, витривалість та ходьбу, кожне по 60 хвилин, тричі на тиждень протягом 8 тижнів. Автори включили ще 5 осіб з ДТЛ, які разом як група показали незначне покращення когнітивних навичок під час тренування. В одному клінічному випадку досліджувалася одна особа з ХПД [181], а в іншому дослідженні – дві особи з ХПД [182].

Обґрунтування рекомендації

Представлена робота показує, що тема досі недостатньо досліджена. З даних неможливо зробити жодних остаточних рекомендацій.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Емпіричних даних недостатньо для оцінки ефективності фізичних втручань при ХПД (думка експертів).	
Сила консенсусу: 96,7%, сильний консенсус	

Література

1. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010;75(12):1062-9
2. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord*. 2011;26(10):1814-24
3. Yarnall AJ, Breen DP, Duncan GW, Khoo TK, Coleman SY, Firbank MJ, et al. Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD study. *Neurology*. 2014;82(4):308-16
4. Boel JA, de Bie RMA, Schmand BA, Dalrymple-Alford JC, Marras C, Adler CH, et al. Level I PD-MCI Using Global Cognitive Tests and the Risk for Parkinson's Disease Dementia. *Mov Disord Clin Pract*. 2022;9(4):479-83
5. Hoogland J, Boel JA, de Bie RMA, Schmand BA, Gekus RB, Dalrymple-Alford JC, et al. Risk of Parkinson's disease dementia related to level I MDS PD-MCI. *Mov Disord*. 2019;34(3):430-5
6. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(10):1255-63
7. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2003;2(4):229-37
8. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008;23(6):837-44
9. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2010;289(1-2):18-22
10. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(12):1689-707; quiz 837
11. Saredakis D, Collins-Praino LE, Gutteridge DS, Stephan BCM, Keage HAD. Conversion to MCI and dementia in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;65:20-31

12. Liepelt-Scarfone I, Gräber S, Kalbe E, Riedel O, Ringendahl H, Schmidt N, et al. [Guidelines for the Neuropsychological Assessment of Patients with Parkinson's Disease]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2021;89(7-08):363-73
13. Skorvanek M, Goldman JG, Jahanshahi M, Marras C, Rektorova I, Schmand B, et al. Global scales for cognitive screening in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord.* 2018;33(2):208-18
14. Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, Livingston L, Graham C, Crucian GP, et al. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology.* 2010;75(19):1717-25
15. Fengler S, Kessler J, Timmermann L, Zapf A, Elben S, Wojtecki L, et al. Screening for Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Improving the Diagnostic Utility of the MoCA through Subtest Weighting. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159318
16. Sulzer P, Becker S, Maetzler W, Kalbe E, van Nueten L, Timmers M, et al. Validation of a novel Montreal Cognitive Assessment scoring algorithm in non-demented Parkinson's disease patients. *J Neurol.* 2018;265(9):1976-84
17. Thomann AE, Goettel N, Monsch RJ, Berres M, Jahn T, Steiner LA, Monsch AU. The Montreal Cognitive Assessment: Normative Data from a German-Speaking Cohort and Comparison with International Normative Samples. *J Alzheimers Dis.* 2018;64(2):643-55
18. Pirogovsky E, Schiehser DM, Litvan I, Obtera KM, Burke MM, Lessig SL, et al. The utility of the Mattis Dementia Rating Scale in Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(6):627-31
19. Gülke E, Alsalem M, Kirsten M, Vettorazzi E, Choe CU, Hidding U, et al. Comparison of Montreal cognitive assessment and Mattis dementia rating scale in the preoperative evaluation of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2022;17(4):e0265314
20. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Xie SX, Stern MB, Weintraub D. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology.* 2009;73(21):1738-45
21. Monsch AU. [Neuropsychological examination in evaluating dementia]. *Praxis (Bern 1994).* 1997;86(35):1340-2
22. Uhlmann RF, Larson EB. Effect of education on the mini-mental state examination as a screening test for dementia. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(9):876-80
23. Lucza T, Ascherman Z, Kovács M, Makkos A, Harmat M, Juhász A, et al. Comparing Sensitivity and Specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination-I, III and Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination in Parkinson's Disease. *Behav Neurol.* 2018;2018:5932028
24. Federico A, Maier A, Vianello G, Mapelli D, Trentin M, Zanette G, et al. Screening for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Comparison of the Italian Versions of Three Neuropsychological Tests. *Parkinsons Dis.* 2015;2015:681976
25. Alexopoulos P, Greim B, Nadler K, Martens U, Krecklow B, Domes G, et al. Validation of the Addenbrooke's cognitive examination for detecting early Alzheimer's disease and mild vascular dementia in a German population. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;22(5-6):385-91
26. Alexopoulos P, Ebert A, Richter-Schmidinger T, Schöll E, Natale B, Aguilar CA, et al. Validation of the German revised Addenbrooke's cognitive examination for detecting mild cognitive impairment, mild dementia in alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;29(5):448-56
27. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology.* 2000;55(11):1621-6
28. Mazancova AF, Růžicka E, Jech R, Bezdicek O. Test the Best: Classification Accuracies of Four Cognitive Rating Scales for Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment. *Arch Clin Neuropsychol.* 2020
29. Benke T, Karner E, Delazer M. FAB-D: German version of the Frontal Assessment Battery. *J Neurol.* 2013;260(8):2066-72

30. Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, Hilker R, Riedel O, Wittchen HU, et al. Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14(2):93-101
31. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord.* 2007;22(16):2314-24
32. Lucza T, Karádi K, Kállai J, Weintraut R, Janszky J, Makkos A, et al. Screening Mild and Major Neurocognitive Disorders in Parkinson's Disease. *Behav Neurol.* 2015;2015:983606
33. Llebaria G, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A, Martínez-Corral M. Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(11):1546-50
34. Verbaan D, Jeukens-Visser M, Van Laar T, van Rooden SM, Van Zwet EW, Marinus J, van Hilten JJ. SCOPA-cognition cutoff value for detection of Parkinson's disease dementia. *Mov Disord.* 2011;26(10):1881-6
35. Barton B, Grabli D, Bernard B, Czernecki V, Goldman JG, Stebbins G, et al. Clinical validation of Movement Disorder Society-recommended diagnostic criteria for Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord.* 2012;27(2):248-53
36. Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Deuschl G, Förstl H, Henn F, et al. Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *J Neurol.* 2008;255(2):255-64
37. Gasser AI, Calabrese P, Kalbe E, Kessler J, Rossier P. Cognitive screening in Parkinson's disease: Comparison of the Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA) with 3 other short scales. *Rev Neurol (Paris).* 2016;172(2):138-45
38. Pignatti R, Bertella L, Scarpina F, Mauro A, Portolani E, Calabrese P. Italian version of the Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA): a useful instrument to detect cognitive impairments in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2014;4(2):151-60
39. Hobson P, Meara J. The detection of dementia and cognitive impairment in a community population of elderly people with Parkinson's disease by use of the CAMCOG neuropsychological test. *Age Ageing.* 1999;28(1):39-43
40. Athey RJ, Porter RW, Walker RW. Cognitive assessment of a representative community population with Parkinson's disease (PD) using the Cambridge Cognitive Assessment-Revised (CAMCOG-R). *Age Ageing.* 2005;34(3):268-73
41. Nübling G, Loosli SV, Wlasich E, Prix C, Schönecker S, Freudelsperger L, et al. [A German version of the Cambridge examination for mental disorders of older people with Down's syndrome and others with intellectual disabilities : A diagnostic procedure for detecting dementia in people with Down's syndrome]. *Z Gerontol Geriatr.* 2020;53(6):546-51
42. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2010;9(12):1200-13
43. Dirnberger G, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review. *J Neuropsychol.* 2013;7(2):193-224
44. Fengler S, Liepelt-Scarfone I, Brockmann K, Schäffer E, Berg D, Kalbe E. Cognitive changes in prodromal Parkinson's disease: A review. *Mov Disord.* 2017;32(12):1655-66
45. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology.* 2005;65(8):1239-45
46. Hoogland J, van Wanrooij LL, Boel JA, Goldman JG, Stebbins GT, Dalrymple-Alford JC, et al. Detecting Mild Cognitive Deficits in Parkinson's Disease: Comparison of Neuropsychological Tests. *Mov Disord.* 2018;33(11):1750-9
47. Goldman JG, Holden S, Ouyang B, Bernard B, Goetz CG, Stebbins GT. Diagnosing PD-MCI by MDS Task Force criteria: how many and which neuropsychological tests? *Mov Disord.* 2015;30(3):402-6

48. Barton BR, Bernard B, Czernecki V, Goldman JG, Stebbins G, Dubois B, Goetz CG. Comparison of the Movement Disorder Society Parkinson's disease dementia criteria with neuropsychological testing. *Mov Disord.* 2014;29(10):1252-7
49. Liepelt-Scarfone I, Graeber S, Feseker A, Baysal G, Godau J, Gaenslen A, et al. Influence of different cut-off values on the diagnosis of mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2011;2011:540843
50. Dalrymple-Alford JC, Livingston L, MacAskill MR, Graham C, Melzer TR, Porter RJ, et al. Characterizing mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(4):629-36
51. Ciafone J, Little B, Thomas AJ, Gallagher P. The Neuropsychological Profile of Mild Cognitive Impairment in Lewy Body Dementias. *J Int Neuropsychol Soc.* 2020;26(2):210-25
52. Wallace ER, Segerstrom SC, van Horne CG, Schmitt FA, Koehl LM. Meta-Analysis of Cognition in Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment and Dementia Progression. *Neuropsychol Rev.* 2022;32(1):149-60
53. Lillig R, Ophrey A, Schulz JB, Reetz K, Wojtala J, Storch A, et al. A new CERAD total score with equally weighted z-scores and additional executive and non-amnestic "CERAD-Plus" tests enhances cognitive diagnosis in patients with Parkinson's disease: Evidence from the LANDSCAPE study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021;90:90-7
54. Lawson RA, Williams-Gray CH, Camacho M, Duncan GW, Khoo TK, Breen DP, et al. Which Neuropsychological Tests? Predicting Cognitive Decline and Dementia in Parkinson's Disease in the ICICLE-PD Cohort. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(3):1297-308
55. Mahieux F, Fénelon G, Flahault A, Manificier MJ, Michelet D, Boller F. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(2):178-83
56. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain.* 2007;130(Pt 7):1787-98
57. Sanyal J, Banerjee TK, Rao VR. Dementia and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease from India: a 7-year prospective study. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2014;29(7):630-6
58. Biundo R, Weis L, Facchini S, Formento-Dojot P, Valletlunga A, Pilleri M, Antonini A. Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(4):394-9
59. Lim KB, Kim J, Lee HJ, Yoo J, Kim HS, Kim C, Lee H. COWAT Performance of Persons with Alzheimer Dementia, Vascular Dementia, and Parkinson Disease Dementia According to Stage of Cognitive Impairment. *Pm r.* 2019;11(7):737-44
60. Liebermann-Jordanidis H, Roheger M, Boosfeld L, Franklin J, Kalbe E. Which Test Is the Best to Assess Visuo-Cognitive Impairment in Patients with Parkinson's Disease with Mild Cognitive Impairment and Dementia? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Parkinsons Dis.* 2022;12(6):1749-82
61. Camargo CHF, Bronzini A, Tolentino ES, Medyk C, Schultz-Pereira GL. Can the CERAD neuropsychological battery be used to assess cognitive impairment in Parkinson's disease? *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(3):145-9
62. Rosenthal E, Brennan L, Xie S, Hurtig H, Milber J, Weintraub D, et al. Association between cognition and function in patients with Parkinson disease with and without dementia. *Mov Disord.* 2010;25(9):1170-6
63. Glonnegger H, Beyle A, Cerff B, Gräber S, Csoti I, Berg D, Liepelt-Scarfone I. The Multiple Object Test as a Performance Based Tool to Assess Cognitive Driven Activity of Daily Living Function in Parkinson's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2016;53(4):1475-84
64. Martin RC, Triebel KL, Kennedy RE, Nicholas AP, Watts RL, Stover NP, et al. Impaired financial abilities in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(11):986-90

65. Shulman LM, Pretzer-Aboff I, Anderson KE, Stevenson R, Vaughan CG, Gruber-Baldini AL, et al. Subjective report versus objective measurement of activities of daily living in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(6):794-9
66. Brod M, Mendelsohn GA, Roberts B. Patients' experiences of Parkinson's disease. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 1998;53(4):P213-22
67. Kempen GI, Steverink N, Ormel J, Deeg DJ. The assessment of ADL among frail elderly in an interview survey: self-report versus performance-based tests and determinants of discrepancies. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 1996;51(5):P254-60
68. Laatu S, Karrasch M, Martikainen K, Marttila R. Apathy is associated with activities of daily living ability in Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2013;35(5-6):249-55
69. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9(3):179-86
70. Christ JB, Fruhmann Berger M, Riedl E, Prakash D, Csoti I, Molt W, et al. How precise are activities of daily living scales for the diagnosis of Parkinson's disease dementia? A pilot study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(3):371-4
71. Shulman LM, Armstrong M, Ellis T, Gruber-Baldini A, Horak F, Nieuwboer A, et al. Disability Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. *Mov Disord.* 2016;31(10):1455-65
72. Dujardin K, Dubois B, Tison F, Durif F, Bourdeix I, Péré JJ, Duhamel A. Parkinson's disease dementia can be easily detected in routine clinical practice. *Mov Disord.* 2010;25(16):2769-76
73. Giovannetti T, Britnell P, Brennan L, Siderowf A, Grossman M, Libon DJ, et al. Everyday action impairment in Parkinson's disease dementia. *J Int Neuropsychol Soc.* 2012;18(5):787-98
74. Leroi I, McDonald K, Pantula H, Harbisetar V. Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2012;25(4):208-14
75. Stella F, Banzato CEM, Quagliato E, Viana MA, Christoforetti G. Dementia and functional decline in patients with Parkinson's disease. *Dement Neuropsychol.* 2008;2(2):96-101
76. Martinez-Martin P. Dementia in Parkinson's disease: usefulness of the pill questionnaire. *Mov Disord.* 2013;28(13):1832-7
77. Wahle M, Häller S, Spiegel R. Validation of the NOSGER (Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients): reliability and validity of a caregiver rating instrument. *Int Psychogeriatr.* 1996;8(4):525-47
78. Spiegel R, Brunner C, Ermini-Fünfschilling D, Monsch A, Notter M, Puxty J, Tremmel L. A new behavioral assessment scale for geriatric out- and in-patients: the NOSGER (Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients). *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(4):339-47
79. Oswald WD, Fleischmann UM. Das Nürnberger-Alters-Inventar (NAI): Hofgreffe, Göttingen, Germany; 1999.
80. Kulisevsky J, Fernández de Bobadilla R, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Campolongo A, García-Sánchez C, et al. Measuring functional impact of cognitive impairment: validation of the Parkinson's disease cognitive functional rating scale. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(9):812-7
81. Ruzafa-Valiente E, Fernández-Bobadilla R, García-Sánchez C, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Kulisevsky J. Parkinson's Disease--Cognitive Functional Rating Scale across different conditions and degrees of cognitive impairment. *J Neurol Sci.* 2016;361:66-71
82. Rosenblum S, Meyer S, Richardson A, Hassin-Baer S. Early identification of subjective cognitive functional decline among patients with Parkinson's disease: a longitudinal pilot study. *Sci Rep.* 2022;12(1):22242
83. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020;396(10248):413-46
84. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/krankenversicherung-praevention.html>.

85. Kalbe E, Folkerts AK. [Cognitive Training in Parkinson's Disease - A New Therapy Option?]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2016;84 Suppl 1:S24-35
86. Nagata K, Tsunoda K, Fujii Y, Jindo T, Okura T. Impact of exercising alone and exercising with others on the risk of cognitive impairment among older Japanese adults. *Arch Gerontol Geriatr*. 2023;107:104908
87. Bacanoiu MV, Danoiu M, Rusu L, Marin MI. New Directions to Approach Oxidative Stress Related to Physical Activity and Nutraceuticals in Normal Aging and Neurodegenerative Aging. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(5)
88. Pupíková M, Rektorová I. Non-pharmacological management of cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127(5):799-820
89. Giustiniani A, Maistrello L, Danesin L, Rigon E, Burgio F. Effects of cognitive rehabilitation in Parkinson disease: a meta-analysis. *Neurol Sci*. 2022;43(4):2323-37
90. Gavelin HM, Domellöf ME, Leung I, Neely AS, Launder NH, Nategh L, et al. Computerized cognitive training in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2022;80:101671
91. Kurowska A, Ziemichód W, Herbet M, Piątkowska-Chmiel I. The Role of Diet as a Modulator of the Inflammatory Process in the Neurological Diseases. *Nutrients*. 2023;15(6)
92. Jones JD, Baxter F, Timblin H, Rivas R, Hill CH. Physical inactivity is associated with Parkinson's disease mild cognitive impairment and dementia. *Mental Health and Physical Activity*. 2022;23
93. Bjornestad A, Pedersen KF, Tysnes OB, Alves G. Clinical milestones in Parkinson's disease: A 7-year population-based incident cohort study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;42:28-33
94. Llamas-Velasco S, Contador I, Villarejo-Galende A, Lora-Pablos D, Bermejo-Pareja F. Physical Activity as Protective Factor against Dementia: A Prospective Population-Based Study (NEDICES). *J Int Neuropsychol Soc*. 2015;21(10):861-7
95. Yoon M, Yang PS, Jin MN, Yu HT, Kim TH, Jang E, et al. Association of Physical Activity Level With Risk of Dementia in a Nationwide Cohort in Korea. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2138526
96. Troutman SBW, Erickson KI, Grove G, Weinstein AM. Sedentary Time is Associated with Worse Attention in Parkinson's Disease: A Pilot Study. *J Mov Disord*. 2020;13(2):146-9
97. Bode M, Sulzer P, Schulte C, Becker S, Brockmann K, Elben S, et al. Multidomain cognitive training increases physical activity in people with Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Parkinsonism Relat Disord*. 2023;113:105330
98. Petrelli A, Kaesberg S, Barbe MT, Timmermann L, Fink GR, Kessler J, Kalbe E. Effects of cognitive training in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(11):1196-202
99. Xie Y, Feng H, Peng S, Xiao J, Zhang J. Association of plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels with cognitive function in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2017;636:190-5
100. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):Cd003154
101. Kawashima S, Matsukawa N. Memantine for the patients with mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a pharmacological fMRI study. *BMC Neurol*. 2022;22(1):175
102. Brennan L, Pantelyat A, Duda JE, Morley JF, Weintraub D, Wilkinson JR, Moberg PJ. Memantine and Cognition in Parkinson's Disease Dementia/Dementia With Lewy Bodies: A Meta-Analysis. *Mov Disord Clin Pract*. 2016;3(2):161-7
103. van der Zee S, Kanel P, Gerritsen MJJ, Boertien JM, Slomp AC, Müller M, et al. Altered Cholinergic Innervation in De Novo Parkinson's Disease with and Without Cognitive Impairment. *Mov Disord*. 2022;37(4):713-23
104. Gargouri F, Gallea C, Mongin M, Pyatigorskaya N, Valabregue R, Ewencyk C, et al. Multimodal magnetic resonance imaging investigation of basal forebrain damage and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019;34(4):516-25

105. van der Zee S, Müller M, Kanel P, van Laar T, Bohnen NI. Cholinergic Denervation Patterns Across Cognitive Domains in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2021;36(3):642-50
106. Mamikonyan E, Xie SX, Melvin E, Weintraub D. Rivastigmine for mild cognitive impairment in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2015;30(7):912-8
107. Baik K, Kim SM, Jung JH, Lee YH, Chung SJ, Yoo HS, et al. Donepezil for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Sci Rep.* 2021;11(1):4734
108. Sawada H, Oeda T, Kohsaka M, Umemura A, Tomita S, Park K, et al. Early use of donepezil against psychosis and cognitive decline in Parkinson's disease: a randomised controlled trial for 2 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(12):1332-40
109. Sawada H, Oeda T, Kohsaka M, Tomita S, Umemura A, Park K, et al. Early-start vs delayed-start donepezil against cognitive decline in Parkinson disease: a randomized clinical trial. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(3):363-71
110. Hilker R, Thomas AV, Klein JC, Weisenbach S, Kalbe E, Burghaus L, et al. Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology.* 2005;65(11):1716-22
111. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Sabbagh MN, Schoos B, Masliah E, et al. Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology.* 2000;54(2):407-11
112. 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;2012(3):Cd006504
113. Pagano G, Rengo G, Pasqualetti G, Femminella GD, Monzani F, Ferrara N, Tagliati M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(7):767-73
114. Matsunaga S, Kishi T, Yasue I, Iwata N. Cholinesterase Inhibitors for Lewy Body Disorders: A Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;19(2)
115. Mischley LK, Farahnik J, Mantay L, Punzi J, Szampruch K, Ferguson T, Fox DJ. Parkinson Symptom Severity and Use of Nutraceuticals. *Nutrients.* 2023;15(4)
116. Rabiei Z, Solati K, Amini-Khoei H. Phytotherapy in treatment of Parkinson's disease: a review. *Pharm Biol.* 2019;57(1):355-62
117. Wolf JA, Jr., Grimm EA. Activated lymphocyte cytotoxicity: concepts and confusions. *Ann Inst Pasteur Immunol.* 1988;139(4):435-8
118. Barichella M, Cereda E, Iorio L, Pinelli G, Ferri V, Cassani E, et al. Clinical correlates of serum 25-hydroxyvitamin D in Parkinson's disease. *Nutr Neurosci.* 2022;25(6):1128-36
119. Peterson AL, Murchison C, Zabetian C, Leverenz JB, Watson GS, Montine T, et al. Memory, mood, and vitamin D in persons with Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2013;3(4):547-55
120. de Lau LM, Koudstaal PJ, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. Dietary folate, vitamin B12, and vitamin B6 and the risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2006;67(2):315-8
121. Phillips MCL, Murtagh DKJ, Gilbertson LJ, Asztely FJS, Lynch CDP. Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial. *Mov Disord.* 2018;33(8):1306-14
122. Paknahad Z, Sheklabadi E, Derakhshan Y, Bagherniya M, Chitsaz A. The effect of the Mediterranean diet on cognitive function in patients with Parkinson's disease: A randomized clinical controlled trial. *Complement Ther Med.* 2020;50:102366
123. Li Z, Wang P, Yu Z, Cong Y, Sun H, Zhang J, et al. The effect of creatine and coenzyme q10 combination therapy on mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 2015;73(3-4):205-11
124. Cho BH, Choi SM, Kim JT, Kim BC. Association of coffee consumption and non-motor symptoms in drug-naïve, early-stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;50:42-7
125. Cho BH, Choi SM, Kim BC. Gender-dependent effect of coffee consumption on tremor severity in de novo Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2019;19(1):194

126. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/Zahl-der-Woche/2022/PD22_44_p002.html.
127. Zhang C, Zang Y, Song Q, Li H, Hu L, Zhao W, et al. The efficacy of a "cocktail therapy" on Parkinson's disease with dementia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1639-47
128. Bahar-Fuchs A, Martyr A, Goh AM, Sabates J, Clare L. Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):Cd013069
129. Leung IH, Walton CC, Hallock H, Lewis SJ, Valenzuela M, Lampit A. Cognitive training in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2015;85(21):1843-51
130. Lawrence BJ, Gasson N, Johnson AR, Booth L, Loftus AM. Cognitive Training and Transcranial Direct Current Stimulation for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Parkinsons Dis*. 2018;2018:4318475
131. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(2):Cd005562
132. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012;27(3):349-56
133. Alloni A, Quaglini S, Panzarasa S, Sinforiani E, Bernini S. Evaluation of an ontology-based system for computerized cognitive rehabilitation. *Int J Med Inform*. 2018;115:64-72
134. Bernini S, Panzarasa S, Barbieri M, Sinforiani E, Quaglini S, Tassorelli C, Bottiroli S. A double-blind randomized controlled trial of the efficacy of cognitive training delivered using two different methods in mild cognitive impairment in Parkinson's disease: preliminary report of benefits associated with the use of a computerized tool. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(6):1567-75
135. De Luca R, Latella D, Maggio MG, Di Lorenzo G, Maresca G, Sciarrone F, et al. Computer assisted cognitive rehabilitation improves visuospatial and executive functions in Parkinson's disease: Preliminary results. *NeuroRehabilitation*. 2019;45(2):285-90
136. Giguère-Rancourt A, Plourde M, Racine E, Couture M, Langlois M, Dupré N, Simard M. Goal management training and psychoeducation / mindfulness for treatment of executive dysfunction in Parkinson's disease: A feasibility pilot trial. *PLoS One*. 2022;17(2):e0263108
137. París AP, Saleta HG, de la Cruz Crespo Maraver M, Silvestre E, Freixa MG, Torrellas CP, et al. Blind randomized controlled study of the efficacy of cognitive training in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(7):1251-8
138. Vlagsma TT, Duits AA, Dijkstra HT, van Laar T, Spikman JM. Effectiveness of ReSET; a strategic executive treatment for executive dysfunctioning in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychol Rehabil*. 2020;30(1):67-84
139. Maggio MG, De Cola MC, Latella D, Maresca G, Finocchiaro C, La Rosa G, et al. What About the Role of Virtual Reality in Parkinson Disease's Cognitive Rehabilitation? Preliminary Findings From a Randomized Clinical Trial. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2018;31(6):312-8
140. van de Weijer SCF, Duits AA, Bloem BR, de Vries NM, Kessels RPC, Köhler S, et al. Feasibility of a Cognitive Training Game in Parkinson's Disease: The Randomized Parkin'Play Study. *Eur Neurol*. 2020;83(4):426-32
141. Sousa NMF, Neri A, Brandi IV, Brucki SMD. Impact of cognitive intervention on cognitive symptoms and quality of life in idiopathic Parkinson's disease: a randomized and controlled study. *Dement Neuropsychol*. 2021;15(1):51-9
142. Angelucci F, Peppe A, Carlesimo GA, Serafini F, Zabberoni S, Barban F, et al. A pilot study on the effect of cognitive training on BDNF serum levels in individuals with Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:130
143. Costa A, Peppe A, Serafini F, Zabberoni S, Barban F, Caltagirone C, Carlesimo GA. Prospective memory performance of patients with Parkinson's disease depends on shifting aptitude: evidence from cognitive rehabilitation. *J Int Neuropsychol Soc*. 2014;20(7):717-26
144. Kalbe E, Folkerts AK, Ophey A, Eggers C, Elben S, Dimenshteyn K, et al. Enhancement of Executive Functions but Not Memory by Multidomain Group Cognitive Training in Patients with

Parkinson's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Parkinsons Dis.* 2020;2020:4068706

145. Schmidt N, Tödt I, Berg D, Schlenstedt C, Folkerts AK, Ophey A, et al. Memory enhancement by multidomain group cognitive training in patients with Parkinson's disease and mild cognitive impairment: long-term effects of a multicenter randomized controlled trial. *J Neurol.* 2021;268(12):4655-66

146. Lawrence BJ, Gasson N, Bucks RS, Troeung L, Loftus AM. Cognitive Training and Noninvasive Brain Stimulation for Cognition in Parkinson's Disease: A Meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair.* 2017;31(7):597-608

147. Woods B, O'Philbin L, Farrell EM, Spector AE, Orrell M. Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):Cd001120

148. Watermeyer TJ, Hindle JV, Roberts J, Lawrence CL, Martyr A, Lloyd-Williams H, et al. Goal Setting for Cognitive Rehabilitation in Mild to Moderate Parkinson's Disease Dementia and Dementia with Lewy Bodies. *Parkinsons Dis.* 2016;2016:8285041

149. Leroi I, Vatter S, Carter LA, Smith SJ, Orgeta V, Poliakoff E, et al. Parkinson's-adapted cognitive stimulation therapy: a pilot randomized controlled clinical trial. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019;12:1756286419852217

150. DGN, DGPPN. (Hrsg.) S3-Leitlinie Demenzen, verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf.

151. Folkerts AK, Dorn ME, Roheger M, Maassen M, Koerts J, Tucha O, et al. Cognitive Stimulation for Individuals with Parkinson's Disease Dementia Living in Long-Term Care: Preliminary Data from a Randomized Crossover Pilot Study. *Parkinsons Dis.* 2018;2018:8104673

152. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Macchi C. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med.* 2011;269(1):107-17

153. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med.* 2009;39(1):3-11

154. Avenali M, Picascia M, Tassorelli C, Sinforiani E, Bernini S. Evaluation of the efficacy of physical therapy on cognitive decline at 6-month follow-up in Parkinson disease patients with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(12):3275-84

155. Picelli A, Varalta V, Melotti C, Zatezalo V, Fonte C, Amato S, et al. Effects of treadmill training on cognitive and motor features of patients with mild to moderate Parkinson's disease: a pilot, single-blind, randomized controlled trial. *Funct Neurol.* 2016;31(1):25-31

156. Silveira CRA, Roy EA, Intzandt BN, Almeida QJ. Aerobic exercise is more effective than goal-based exercise for the treatment of cognition in Parkinson's disease. *Brain Cogn.* 2018;122:1-8

157. da Silva FC, Iop RDR, de Oliveira LC, Boll AM, de Alvarenga JGS, Gutierrez Filho PJB, et al. Effects of physical exercise programs on cognitive function in Parkinson's disease patients: A systematic review of randomized controlled trials of the last 10 years. *PLoS One.* 2018;13(2):e0193113

158. Cheung C, Bhimani R, Wyman JF, Konczak J, Zhang L, Mishra U, et al. Effects of yoga on oxidative stress, motor function, and non-motor symptoms in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled trial. *Pilot Feasibility Stud.* 2018;4:162

159. de Oliveira RT, Felipe LA, Bucken Gobbi LT, Barbieri FA, Christofolletti G. Benefits of Exercise on the Executive Functions in People with Parkinson Disease: A Controlled Clinical Trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2017;96(5):301-6

160. Gobbi LTB, Pelicioni PHS, Lahr J, Lirani-Silva E, Teixeira-Arroyo C, Santos P. Effect of different types of exercises on psychological and cognitive features in people with Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Ann Phys Rehabil Med.* 2021;64(1):101407

161. Johansson ME, Cameron IGM, Van der Kolk NM, de Vries NM, Klimars E, Toni I, et al. Aerobic Exercise Alters Brain Function and Structure in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Ann Neurol.* 2022;91(2):203-16

162. Rios Romenets S, Anang J, Fereshtehnejad SM, Pelletier A, Postuma R. Tango for treatment of motor and non-motor manifestations in Parkinson's disease: a randomized control study. *Complement Ther Med*. 2015;23(2):175-84
163. Solla P, Cugusi L, Bertoli M, Cereatti A, Della Croce U, Pani D, et al. Sardinian Folk Dance for Individuals with Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Pilot Trial. *J Altern Complement Med*. 2019;25(3):305-16
164. Silva-Batista C, Corcos DM, Kanegusuku H, Piemonte MEP, Gobbi LTB, de Lima-Pardini AC, et al. Balance and fear of falling in subjects with Parkinson's disease is improved after exercises with motor complexity. *Gait Posture*. 2018;61:90-7
165. Conradsson D, Löfgren N, Nero H, Hagströmer M, Ståhle A, Lökk J, Franzén E. The Effects of Highly Challenging Balance Training in Elderly With Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29(9):827-36
166. Schaible F, Maier F, Buchwitz TM, Schwartz F, Hooch M, Schönau E, et al. Effects of Lee Silverman Voice Treatment BIG and conventional physiotherapy on non-motor and motor symptoms in Parkinson's disease: a randomized controlled study comparing three exercise models. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:1756286420986744
167. King LA, Mancini M, Smulders K, Harker G, Lapidus JA, Ramsey K, et al. Cognitively Challenging Agility Boot Camp Program for Freezing of Gait in Parkinson Disease. *Neurorehabil Neural Repair*. 2020;34(5):417-27
168. Harvey M, Weston KL, Gray WK, O'Callaghan A, Oates LL, Davidson R, Walker RW. High-intensity interval training in people with Parkinson's disease: a randomized, controlled feasibility trial. *Clin Rehabil*. 2019;33(3):428-38
169. Youm C, Kim Y, Noh B, Lee M, Kim J, Cheon SM. Impact of Trunk Resistance and Stretching Exercise on Fall-Related Factors in Patients with Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Pilot Study. *Sensors (Basel)*. 2020;20(15)
170. Albrecht F, Pereira JB, Mijalkov M, Freidle M, Johansson H, Ekman U, et al. Effects of a Highly Challenging Balance Training Program on Motor Function and Brain Structure in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(4):2057-71
171. Yang Y, Chen L, Yao J, Wang N, Liu D, Wang Y, et al. Early implementation of intended exercise improves quality of life in Parkinson's disease patients. *Neurol Sci*. 2022;43(3):1761-7
172. Michels K, Dubaz O, Hornthal E, Bega D. "Dance Therapy" as a psychotherapeutic movement intervention in Parkinson's disease. *Complement Ther Med*. 2018;40:248-52
173. Hasegawa N, Shah VV, Harker G, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, Lapidus JA, et al. Responsiveness of Objective vs. Clinical Balance Domain Outcomes for Exercise Intervention in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2020;11:940
174. Johansson H, Freidle M, Ekman U, Schalling E, Leavy B, Svenningsson P, et al. Feasibility Aspects of Exploring Exercise-Induced Neuroplasticity in Parkinson's Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Parkinsons Dis*. 2020;2020:2410863
175. Pohl P, Dizdar N, Hallert E. The Ronnie Gardiner Rhythm and Music Method - a feasibility study in Parkinson's disease. *Disabil Rehabil*. 2013;35(26):2197-204
176. King LA, Peterson DS, Mancini M, Carlson-Kuhta P, Fling BW, Smulders K, et al. Do cognitive measures and brain circuitry predict outcomes of exercise in Parkinson Disease: a randomized clinical trial. *BMC Neurol*. 2015;15:218
177. Kalbe E, Rehberg SP, Heber I, Kronenburger M, Schulz JB, Storch A, et al. Subtypes of mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: evidence from the LANDSCAPE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(10):1099-105
178. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med*. 2010;72(3):239-52
179. Zeng Y, Wang J, Cai X, Zhang X, Zhang J, Peng M, et al. Effects of physical activity interventions on executive function in older adults with dementia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Geriatr Nurs*. 2023;51:369-77

180. Paul KC, Chuang YH, Shih IF, Keener A, Bordelon Y, Bronstein JM, Ritz B. The association between lifestyle factors and Parkinson's disease progression and mortality. *Mov Disord.* 2019;34(1):58-66
181. Tabak R, Aquije G, Fisher BE. Aerobic exercise to improve executive function in Parkinson disease: a case series. *J Neurol Phys Ther.* 2013;37(2):58-64
182. Telenius EW, Engedal K, Bergland A. Effect of a high-intensity exercise program on physical function and mental health in nursing home residents with dementia: an assessor blinded randomized controlled trial. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126102

3.13 Афективні розлади

Автори: Elke Kalbe, Karsten Witt, Carsten Buhmann, Ann-Kristin Folkerts

Передумови

До афективних розладів належать депресивні розлади, апатія та тривожні розлади. Втома як нейропсихіатричний симптом також обговорюється тут у розділі про афективні розлади. Афективні розлади при хворобі Паркінсона є дуже виснажливою та частою проблемою для пацієнтів та їхніх сімей. Наприклад, мета-аналіз 30 досліджень, що охоплювали N=7142 пацієнтів з хворобою Паркінсона, показав, що: при тривалості захворювання понад 3 роки поширеність депресивних розладів становить 47,2%, апатії – 45,5% та тривожних розладів – 42,9% [1].

Депресивні розлади

Згідно з проектом МКХ-11 (код 6A20.Z) [2], депресивні розлади характеризуються пригніченим настроєм (наприклад, сумним, дратівливим, порожнім) або безрадісним настроєм (тобто ангедонією), що супроводжується іншими когнітивними, поведінковими або нейровегетативними симптомами та значно погіршує функціонування людини. Розрізняють поодинокі депресивні епізоди, рекурентні депресивні розлади, дистимічні розлади та змішані депресивні та тривожні розлади.

Коментар робочої групи: На момент розробки клінічної настанови в Україні діє МКХ-10, але зміст КН не суперечить змісту рубрики F30-F39.

Дослідження показують, що існує тісний негативний зв'язок між якістю життя та ступенем вираженості депресивних симптомів, тоді як зв'язок з руховими порушеннями відсутній або менш очевидний [3], [4].

У мета-аналізі 129 досліджень із загальною кількістю N=38304 пацієнтів з ХП Конг та ін. (2022) виявили, що поширеність депресивних розладів у пацієнтів з ХП становила 38% [5]. Депресивні розлади були пов'язані з тривалістю захворювання, тяжкістю захворювання, різними руховими симптомами (особливо брадикінезією) та немоторними проявами (апатією, тривожними розладами, втомою).

Ангедонія

Ангедонія, тобто нездатність відчувати задоволення, може бути симптомом як депресивного, так і апатичного синдромів [6]. Поширеність описується від 10 до 40% [7].

Афективні флюктуації

Від 40 до 50% людей із хворобою Паркінсона повідомляють про рухові флюктуації. Набагато менше відомо про немоторні флюктуації, які часто виникають у сфері емоцій та афекту. У систематичному огляді автори дійшли висновку, що в середньому 35% пацієнтів з хворобою Паркінсона відчують тривогу, 35% також мають симптоми депресії, а панічні атаки не є рідкістю [8]. Класифікація гіпо- та гіпердопамінергічних симптомів запропонована в «Шкалі поведінки Ардуена при хворобі Паркінсона», яка не пройшла валідацію для німецькомовного світу. Ця шкала класифікує нічну гіперактивність, денну сонливість, розлади контролю імпульсів та пандінг як гіпердопамінергічні моделі поведінки, а депресію, ангедонію, апатію та втому — як гіподопамінергічні моделі поведінки [9].

Апатія

Апатія визначається як відсутність мотивації, що характеризується зниженим цілеспрямованим мисленням та діями, а також зниженим емоційним вираженням. Таким чином, ця проблема може негативно впливати на дотримання терапії пацієнтами з ХП та часто є великим тягарем для їх родичів [10].

Мета-аналіз 2015 року виявив поширеність 39,8% апатичних симптомів у пацієнтів з ХП, причому виникнення апатії пов'язане, серед іншого, зі старшим віком, когнітивними порушеннями, наявністю депресивних розладів та більш вираженими симптомами ХП [10].

Тривожні розлади

Згідно з МКХ-11 [2], тривожні розлади (код 6B00-6B0Z) визначаються як психічні розлади, що характеризуються надмірним страхом і тривогою та пов'язаними з ними поведінковими порушеннями, з симптомами настільки важкими, що вони спричиняють значний дискомфорт або порушення в особистій, сімейній, соціальній, освітній, професійній або інших важливих сферах функціонування. Тривожні розлади включають різні діагнози, такі як генералізовані тривожні розлади, панічні розлади, агорафобія, специфічні фобії або соціальні тривожні розлади.

Для систематичного огляду з мета-аналізом у 2016 році, Broen et al. [11] використали 45 досліджень із загальною кількістю N=2399 пацієнтів з ХП. Тривожні розлади були оцінені за допомогою валідованих інструментів. Вони повідомляють про точкову поширеність тривожних розладів загалом у 31%, причому генералізований тривожний розлад є найпоширенішою формою тривожних розладів і становить 14,1%. Крім того, точкова поширеність соціальних тривожних розладів становить 13,8%, невизначених страхів – 13,3%, специфічних фобій – 13,0% та панічних розладів – 6,8%.

При перебігу хронічних прогресуючих захворювань також описана так звана тривога прогресування. Це «реальний страх», який виникає через досвід серйозного, потенційно небезпечного для життя або інвалідизуючого захворювання, його діагностику та лікування [12]. З точки зору диференціальної діагностики, тривоги щодо прогресування захворювання слід чітко відрізняти від тривожних розладів. Берг та ін. (2011) [12] порівнювали різні хронічні захворювання за ступенем їхнього страху прогресування, причому пацієнти з хворобою Паркінсона показали другі з найвищих значень. У перехресному дослідженні Фолкертса та ін. (2022) [13] з N=120 пацієнтами з хворобою Паркінсона помірний рівень тривожності щодо прогресування хвороби була виявлена у 63,0% респондентів; 17,6% показали рівень розладів, що іноді потребували лікування.

Втома

Втома в контексті ХП визначається як (майже) щоденне відчуття «значно зниженого рівня енергії або підвищеного відчуття напруження, яке є непропорційним виконуваним діяльності або загальному рівню активності» [14]. Розрізняють фізичну втому (тобто відчуття фізичного виснаження або нестачі фізичної енергії) та розумову втому (тобто когнітивні ефекти, що виникають під час та після тривалих періодів стійких розумових зусиль) [15].

Поширеність втоми у пацієнтів з хворобою Паркінсона повідомляється дуже по-різному і становить від 33 до 70%. Втома частіше виникає на пізніх стадіях хвороби Паркінсона [16]; Однак, це також може проявлятися на премоторних стадіях хвороби Паркінсона [17]. Втома погіршує активність повсякденного життя та обмежує соціальну та професійну діяльність, а також якість життя пацієнта з хворобою Паркінсона. значно [18].

Запитання 130: Які анамнестичні питання підходять для оцінки афективних розладів (депресивних розладів, ангедонії, афективних флюктуацій, апатії, тривожних розладів, страху прогресування захворювання, втоми) у пацієнтів з хворобою Паркінсона?

Передумови

Незважаючи на поширеність афективних розладів, ці нейропсихіатричні симптоми недостатньо діагностуються і тому не лікуються, що, ймовірно, має значний негативний вплив на якість життя та загальний прогноз [11], [10], [19], [20], [21]. Наприклад, у дослідженні діагностичної точності в Університеті Майамі, Флорида, США, неврологи пропустили кожную

другу депресію у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які контактували з ними амбулаторно. [21]. Подальші дослідження показують, що лише чверть пацієнтів з хворобою Паркінсона з депресивними розладами лікуються антидепресантами [22], [23]. З огляду на це, використання змістовних анамнестичних питань та валідованих шкал є важливим для раннього виявлення афективних розладів у пацієнтів з ХП.

Діагностика афективних розладів у пацієнтів з ХП є складною, особливо тому, що ознаки та симптоми афективних розладів можуть перетинатися з моторними та іншими немоторними симптомами. Крім того, наприклад, діагностичні критерії депресивних розладів, що встановлені для осіб без ХП, складно застосувати до пацієнтів з хворобою Паркінсона [24]. Депресивні симптоми у пацієнтів з хворобою Паркінсона часто включають дисфорію, песимізм, тривогу та соматичні симптоми, а рідше – почуття провини, невдачі, самозвинувачення або самогубства [25], [26], [27]. Інші симптоми, що часто виявляються у пацієнтів з ХП включають відчуття порожнечі та безнадії, знижена реакція на емоційні подразники або втрату здатності насолоджуватися та відчувати задоволення (ангедонія) [28]. Клінічний діагноз депресії зазвичай стосується наявності таких симптомів, а не ранкової дисфорії, втрати ваги чи надмірного або недостатнього сну [24]. Ще однією складністю і, отже, викликом є діагностика депресивних розладів у пацієнтів з ХП часто є супутня деменція. З одного боку, можливі симптоми депресивного розладу можуть також бути ознаками деменції (наприклад, ангедонія, дратівливість) [24], а з іншого боку, когнітивні розлади також можуть бути спричинені депресією. При пізніх стадіях ХП часте поєднання депресії та деменції є поширеним явищем, що створює труднощі в диференціальній діагностиці.

Апатія може виникати у пацієнтів з ХП ізолювано, як прояв депресії, флюктуацій або в контексті рухових та когнітивних симптомів. Зокрема, клінічна диференціація апатії від афективних симптомів депресії та від виконавчих дисфункцій, наприклад, у плануванні та організації, є складною [29]. Навіть стандартизовані анкети досягають своїх меж, коли справа доходить до диференціації депресії та апатії. Тут може бути корисним запитати пацієнта, чи можна покращити настрій за допомогою зовнішніх подразників, що, швидше за все, свідчить про апатію.

Хоча втома у пацієнтів із хворобою Паркінсона часто пов'язана з денною сонливістю, депресією та апатією у сенсі коморбідності, її можна і потрібно відокремлювати від них як самостійне явище, зокрема, за допомогою ретельного збору анамнезу хвороби [30].

Доказова база

Пошук літератури в PubMed дав 4 результати з рядком пошуку ((((((хвороба Паркінсона [MeSH]) АБО (Паркінсон* [tiab])) АБО (розлади Паркінсона [MeSH])) АБО (Рухові розлади [MeSH])) НЕ (((синдром Вольфа Паркінсона-Вайта [MeSH]) АБО (wolff[tiab] ТА parkinson*[tiab])) АБО (wpw[tiab] ТА синдром[tiab])) АБО (wpw [tiab])) ТА (((анамнез[tiab]) АБО (анамнез[MeSH])) АБО ((анамнез*[tiab] АБО анамнез[MeSH]) ТА питання[tiab])) АБО (медична карта[tiab] АБО медична карта[MeSH])) АБО (історія хвороби[tiab])) ТА (((стандартна шкала[tiab] АБО шкала*[tiab]) АБО (шкала оцінювання[tiab] АБО рейтинг шкали[tiab])) АБО (шкала оцінювання[MeSH])) АБО (стандартизовані шкали оцінювання[tiab])) ТА (((((((Афективні розлади[tiab] АБО Афективний розлад[tiab]) АБО (Ангедонія[tiab] АБО Ангедонія[MeSH])) АБО (Депресія[tiab] АБО Депресія[MeSH])) АБО (афективні флюктуації) АБО (Апатія[tiab] АБО Апатія[MeSH])) АБО (тривожний розлад[tiab] АБО Тривожний розлад[MeSH])) АБО (страх прогресування) АБО (страх рецидиву)) АБО (Втома[tiab] АБО Втома[MeSH]))) ТА (((люди[mesh:noexp]) НЕ (тварини[mesh:noexp])) ТА (2016:2021[pdat])) ТА ((англійська[Фільтр] АБО німецька [Фільтр])). Були включені лише дослідження, опубліковані між 2016 і 2021 роками англійською та німецькою мовами. Після перевірки анотацій та змісту жодної публікації не було визначено як релевантної. Після розширення пошуку, щоб включити публікації, відомі експертам, та посилання на літературу з цих публікацій, для включення до цієї настанови було зрештою відібрано чотири публікації. Контрольованих досліджень з цього питання не було знайдено. Оскільки наразі немає доказів

того, які питання в інтерв'ю з анамнезу особливо підходять для початкової оцінки афективних розладів у клінічній практиці, питання були відібрані на основі огляду шкал, що зазвичай використовуються при ХП (див. питання 131), та клінічного досвіду авторів.

Результат та обґрунтування рекомендації

Анамнестичне інтерв'ю для діагностики афективних розладів відіграє важливу роль у рутинній практиці. З одного боку, існують обмежені часові та кадрові ресурси для використання напівструктурованих клінічних інтерв'ю або стандартизованих шкал як для самооцінки або зовнішньої оцінки, за допомогою яких можна фіксувати афективні розлади або оцінювати їхню тяжкість (див. питання 131). З іншого боку, шкали як такі не повинні використовуватися як єдиний інструмент для діагностики афективних розладів. Слід зазначити, що, наприклад, діагноз депресії не може бути поставлений виключно на основі балу, оскільки високі бали за шкалою депресії можуть виникати за наявності соматичних симптомів, незважаючи на відсутність основних симптомів депресії (наприклад, смутку, втрати інтересу, ангедонії), а низькі бали можуть виникати, незважаючи на тяжкі депресивні симптоми, коли соматичні або вегетативні проблеми відсутні. Усі шкали депресії містять пункти про симптоми, які можуть бути пов'язані з депресією, а також з апатією, паркінсонізмом та когнітивними порушеннями. Це стосується, зокрема, шкали оцінки депресії Гамільтона (HAM-D) та, меншою мірою, шкали оцінки депресії Монтгомері-Асберга (MADRS) та шкали депресії Бека (BDI) [31]. Крім того, шкали зазвичай фіксують суб'єктивне самопочуття за попередні 1 або 2 тижні. Крім того, вони не враховують об'єктивний клінічний стан пацієнтів з руховими флюктуаціями. Таким чином, пацієнти можуть сприймати свій власний стан по-різному у вимкненому стані та у ввімкненому [32]. Крім того, періоди відключення можуть також бути пов'язані з флюктуаціями немоторних симптомів, депресією, тривогою та маяченням [24], [32], [33].

Щодо анамнезу виникає питання, які питання підходять для чутливої та специфічної оцінки афективних розладів. Ґрунтуючись на вищезазначених доказах та міркуваннях, автори цього розділу пропонують наступні питання для оцінки афективних розладів як експертну консенсусну думку. Кількість та вибір питань були підібрані таким чином, щоб їх застосування в повсякденній клінічній практиці виглядало доцільним та практичним. Під час збору анамнезу хвороби пацієнт повинен перебувати в стані придатному для клінічного обстеження, що за необхідності слід задокументувати за допомогою частини 3 Уніфікованої шкали оцінки хвороби Паркінсона (моторне обстеження; UPDRS-III). Якщо пацієнт знаходиться в очевидному статусі «виключення», спочатку слід ввести ліки або результат слід задокументувати як «попередній», а згодом переглянути у стані «включення». Медичний анамнез отриманий від оточуючих осіб пацієнта може надати цінну інформацію для додаткової діагностики. Це особливо актуально, якщо у пацієнта з хворобою Паркінсона є когнітивні розлади.

Рекомендація

Для оцінки афективних розладів (депресивних розладів, ангедонії, афективних коливань, апатії, тривожних розладів, втоми) у клінічній практиці рекомендуються наступні анамнестичні питання. Якщо в анамнезі хвороби вказуються афективні симптоми, для подальшої діагностики слід використовувати стандартизовані напівструктуровані інтерв'ю та/або шкали (див. питання 131). Для анамнестичних питань, згаданих нижче, рекомендується визначити, чи пацієнт знаходиться у стані «включення»; в ідеалі, найкращий стан слід встановити до проведення інтерв'ю з пацієнтом.

Рекомендація	Модифіковані положення (2023)
1. Виявити афективні розлади у пацієнтів з хворобою Паркінсона слід поставити два питання з тесту РНQ-2: • Чи часто ви відчували пригніченість, смуток, депресію або безнадію протягом останнього місяця? • Чи відчували ви за останній місяць значно менше бажання та задоволення від того, що вам зазвичай подобається робити? 2. Крім того, слід поставити наступні запитання: • Ви коли-небудь страждали від депресивного розладу та чи отримували ви коли-небудь антидепресивну терапію? [34] • Ви добре спите і спите всю ніч? • Який у вас апетит? • Чи часто ви відчуваєте внутрішній неспокій? • Чи можете ви все ще отримувати задоволення від речей? • Чи маєте ви труднощі з концентрацією уваги або збереженням пильності? • Чи змінюється ваш настрій, коли ваші ліки зменшуються або перестають діяти? 3. Для оцінки наявності апатії та афективних флюктуацій у пацієнтів з ХП слід поставити такі питання: • Чи вас все ще цікавлять певні заняття, речі чи люди? • Ви багато спите вдень? • Чи займаєтесь ви чимось із друзями чи родиною? • Чи змінюються ваші мотивація та прагнення, коли прийом ліків зменшується або вони перестають діяти? 4. Для оцінки наявності тривожних розладів та афективних флюктуацій у пацієнтів з ХП слід поставити такі питання: • Ви часто відчуваєте тривогу? • Чи часто ви відчуваєте внутрішній неспокій або напругу? • Чи схильні ви до панічних атак? • Чи боїтеся ви виходити серед людей? • Чи відчуваєте ви тривогу, коли ваші ліки зменшуються або перестають діяти? 5. Для оцінки наявності тривоги щодо прогресування захворювання у пацієнтів з ХП слід поставити такі запитання: • Ви боїтеся, як ваша хвороба буде продовжувати прогресувати? • Чи відчуваєте ви песимізм, зневіру або безнадію щодо майбутнього, коли думаєте про подальший хід вашої ХП? 6. Для оцінки наявності втоми та афективних флюктуацій у пацієнтів з ХП слід поставити такі питання: • Чи часто ви відчуваєте втому або виснаження, незважаючи на достатній сон? • Чи часто вам бракує сил щось робити? • Ви багато спите вдень? • Чи маєте ви труднощі з концентрацією уваги або збереженням пильності? • Чи відчуваєте ви виснаження або втому, коли ваші ліки зменшуються або перестають діяти?	
Сила консенсусу: 93,4%, консенсус	

Запитання 131: Які шкали/анкети підходять для оцінки афективних розладів (депресивних розладів, ангедонії, афективних коливань, апатії, тривожних розладів, страху прогресування захворювання, втоми) у пацієнтів з хворобою Паркінсона з афективними розладами порівняно з пацієнтами з хворобою Паркінсона без афективних розладів?

Які шкали/анкети підходять для диференціації легких, помірних та тяжких депресивних розладів у пацієнтів з хворобою Паркінсона?

Примітка

Через схожість вищезазначених питань, вони розглядаються в одному підрозділі.

Доказова база

Як основа для рекомендацій щодо використання стандартизованих процедур оцінки афективних розладів у пацієнтів з хворобою Паркінсона, були враховані рекомендації Міжнародного товариства Паркінсона та рухових розладів (MDS) [35]. Крім того, відповідні огляди були визначені за допомогою наступного пошукового рядка: «хвороба Паркінсона», «нейропсихіатричний», «огляд» у поєднанні з «анкета» або «шкала» або «оцінка». Було отримано відповідно п'ять, 41 та 81 результат, що дозволило визначити три відповідні огляди нейропсихіатричних розладів при ХП, які також включають огляди психометричних шкал [36], [37], [38]. У роботах Мюллера та ін. (2018) [38] та Вайнтрауба та ін. (2022) [36] представлено огляд нейропсихіатричних симптомів у пацієнтів з хворобою Паркінсона, а також обговорено варіанти діагностики та терапії. Мартінес-Мартін та ін. (2016) [37] представили систематичний огляд діагностичної точності скринінгу нейропсихіатричних симптомів у пацієнтів з ХП. Крім того, рекомендації щодо діагностики та лікування синдрому Паркінсона (2016) вже містили інформацію про діагностику різних афективних розладів у пацієнтів із хворобою Паркінсона; вони також були використані тут [39].

Оскільки у вищезгаданих оглядах нейропсихіатричних та афективних розладів у пацієнтів з ХП втома значною мірою ігнорувалася, було проведено окремий пошук літератури з використанням наступного пошукового рядка: «хвороба Паркінсона», «втома», «огляд» у поєднанні з «оцінка», «анкета» або «шкала». Це призвело до 49, 15 та 35 результатів відповідно. Загалом чотири дослідження були визнані релевантними [40], [30], [41], [42].

Результат та обґрунтування рекомендації

Загальна інформація про використання стандартизованих шкал у діагностиці афективних розладів у пацієнтів з ХП.

Як уже обговорювалося в питанні 130, інформацію з власного та, за необхідності, стороннього анамнезу завжди слід враховувати під час інтерпретації стандартизованих шкал для діагностики афективних розладів. Крім того, під час інтерпретації результатів шкали важливо враховувати, чи був діагноз поставлений у стані «включення» чи «виключення», і чи могли інші симптоми, такі як когнітивні розлади, впливати на діагноз.

Загальні шкали для оцінки немоторних та нейропсихіатричних симптомів

Загальні шкали або субшкали для оцінки немоторних симптомів у пацієнтів з ХП (Таблиця 22) зазвичай містять один або кілька пунктів для оцінки різних афективних симптомів. До них належать такі специфічні для захворювання інструменти, рекомендовані MDS та також доступні в німецьких версіях: Уніфікована шкала оцінки хвороби Паркінсона Товариства рухових розладів, частина 1 (UPDRS-I), шкала оцінки немоторних симптомів Товариства рухових розладів (MDS-NMS), шкала немоторних симптомів (NMSS), опитувальник немоторних симптомів (NMSQ). Ще одним широко використовуваним інструментом для оцінки конкретного захворювання, також доступним німецькою мовою є Нейропсихіатричний опитувальник (NPI). Однак, у всіх цих шкалах оцінка симптомів базується на окремих або кількох пунктах, які оцінюються лише частково як субшкали, але

частково також включаються до загальної оцінки немоторних симптомів без окремої оцінки. Таким чином, оцінку афективних розладів за допомогою цих шкал можна розглядати як початковий діагностичний інструмент, що дозволяє використовувати додаткові шкали для конкретних діагностичних цілей за необхідності.

Таблиця 22: Загальні шкали для оцінки немоторних симптомів при ХП або нейропсихіатричних симптомів з пунктами щодо афективних розладів

Шкала	Виявляє депресивні розлади	Захоплює апатію	Виявляє тривожні розлади	Виявляє втому	Рекомендовано
Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part 1 (UPDRS-I)	X	X	X	X	[36] [38] [37]
Movement Disorder Society Non-Motor Rating Scale (MDS-NMS)	X	X	X	(X) немає окремої підшкали	[36]
Non-Motor Symptom Scale (NMSS)	(X) немає окремої підшкали			(X) немає окремої підшкали	[36] [38]
Non-Motor Symptom Questionnaire (NMSQ)	(X) немає окремої підшкали		(X) немає окремої підшкали	(X) немає окремої підшкали	[36]
Neuropsychiatry inventory (NPI)	X	X	X		[36] [38] [37]

Примітка: Були використані такі відповідні огляди: [36], [38], [37].

(Напів)структуровані клінічні інтерв'ю

Згідно з рекомендацією MDS, золотим стандартом діагностики афективних розладів у пацієнтів з хворобою Паркінсона є проведення (напів)структурованого інтерв'ю на основі критеріїв DSM (див. Структуроване клінічне інтерв'ю для розладів DSM-5®, SCID-5) (як визначено, наприклад, для діагностики депресивних розладів [31]). Впровадження цього стандарту рідко відбувається в клінічних умовах.

Спеціальні шкали для оцінки афективних симптомів

Для різних афективних симптомів доступні різноманітні шкали. Це, в першу чергу, анкети самооцінки. Крім того, доступні шкали зовнішньої оцінки (наприклад, шкала Гамільтона для оцінки депресії (HAM-D); шкала оцінки депресії Монтгомері-Асберга (MADRS)), які надають цінну інформацію в клінічній практиці, особливо коли пацієнт не може зробити жодних обґрунтованих тверджень через тяжкі когнітивні порушення. Шкали самооцінки та оцінки однолітків мають приблизно порівняну перевагу у виявленні депресивних розладів у пацієнтів з ХП [31], [43].

MDS рекомендує такі шкали [44], які були валідовані для пацієнтів з хворобою Паркінсона. Перелічені лише інструменти, для яких доступні дослідження валідації німецької версії:

Депресивні розлади

- Опитувальник депресії Бека II (BDI-II)
- Шкала Корнелла для визначення депресії при деменції (CSDD)
- Шкала геріатричної депресії (GDS-15)
- Шкала оцінки депресії Гамільтона (HAM-D)
- Госпітальна шкала тривожності та депресії (HADS)
- Шкала оцінки депресії Монтгомері-Асберга (MADRS)

На практиці, GDS-15 має переваги як інструмент скринінгу з точки зору стислості, сприятливих психометричних властивостей та відсутності захисту авторських прав.

Ангедонія

- Шкала задоволення Снейта-Гамільтона (SHAPS; [6])

Афективні флюктуації

- немає рекомендацій від MDS

Апатія

- немає німецьких версій рекомендованих шкал

Тривожні розлади

● Немає рекомендацій від MDS. Хоча Госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS), рекомендована MDS для оцінки депресивних розладів, містить підшкалу для тривожних розладів, вона пропонується лише як можлива шкала на основі наявних даних і не отримує статусу «рекомендована» [45]. Те саме стосується шкали тривожності Бека (BDI) та шкали тривожності Гамільтона (HAMA).

Втома

- Шкала ступеня втоми (ШСВ)
- Багатовимірний інвентаризаційний аналіз втоми (MFI)

Крім того, нещодавні огляди містять додаткові рекомендації щодо шкал для оцінки афективних розладів [36], [37], [38]. Тут також перелічені лише інструменти для яких доступні валідаційні дослідження для німецької версії:

Депресивні розлади

- Переглянута шкала оцінки депресії Центру епідеміологічних досліджень (CESD-R)
- Інвентаризація депресивних симптомів (IDS)
- Опитувальник здоров'я пацієнта з двох питань (PHQ-2)
- Опитувальник здоров'я пацієнта з дев'яти питань (PHQ-9)
- Уніфікована шкала оцінки хвороби Паркінсона (UPDRS), частина 1, питання щодо депресивних розладів

- Індекс благополуччя BOO3-5 (BOO3-5)

Апатія

- Шкала оцінки апатії (ШОА)

Тривожні розлади

● немає рекомендацій щодо інструментів, доступних у валідованій німецькій версії. Дві шкали, Шкала тривожності Паркінсона (PAS) та Опитувальник тривожності геріатричного

віку (GAI), згадані в огляді 2016 року [37], були перекладені німецькою мовою, але ще не валідовані в цьому вигляді.

Втома

- Функціональна оцінка терапії хронічних захворювань – Втома (FACIT-F)
- Шкала впливу втоми для щоденного використання (D-FIS)

Перелічені вище джерела не містять жодних рекомендацій щодо оцінки тривоги щодо прогресування захворювання. Страх прогресування хвороби можна оцінити за допомогою скороченої форми Опитувальника страху прогресування хвороби (PA-F) [46]. Однак на сьогоднішній день не існує діагностичних критеріїв для дисфункціональної прогресії, тому диференціація між функціональною тривогою та тривогою, пов'язаною з дисфункціональною прогресією, та їх представлення за допомогою шкал поки що неможливі та залежать від клінічної оцінки.

Рекомендації щодо регулярного пакету скринінгових обстежень

Вайнтрауб та ін. (2022) [36] рекомендують регулярно, тобто кожні 6–12 місяців, проводити скринінговий пакет у пацієнтів із хворобою Паркінсона для моніторингу можливих афективних розладів. Рекомендується надіслати пакет анкет пацієнтам із хворобою Паркінсона перед плановим неврологічним обстеженням. Автори пропонують такі шкали, хоча остання недоступна у вигляді валідованої німецької версії: Уніфікована шкала оцінки хвороби Паркінсона Товариства рухових розладів, частина 1 (UPDRS-I), Шкала геріатричної депресії, версія з 15 пунктів (GDS-15) та Шкала тривожності Паркінсона (PAS).

Диференціація легких, помірних та тяжких депресивних розладів

Відповідно до рекомендацій S3 щодо діагностики та лікування синдрому Паркінсона, востаннє оновлених у 2016 році [39], як міри для диференціації тяжкості депресивних розладів можна рекомендувати Опитувальник депресії Бека II (BDI-II), Шкалу оцінки депресії Гамільтона (HAM-D) та Шкалу оцінки депресії Монтгомері-Асберга (MADRS) [31]; Усі згадані ваги доступні у валідованій німецькій версії. Однак шкала Гамільтона для оцінки депресії (HAM-D) має низьку дискримінаційну силу між депресивними та руховими симптомами [24]. Шкала Корнелла для оцінки депресії при деменції (CSDD) може бути особливо корисною для оцінки тяжкості депресивного розладу у пацієнтів з хворобою Паркінсона та коморбідною деменцією. Для ХП запропоновано адаптовані порогові значення [31], [43].

Рекомендація	Нові положення (2023)
1. Для первинної діагностики афективних розладів у пацієнтів з хворобою Паркінсона слід використовувати загальні шкали або субшкали для оцінки немоторних симптомів (тут конкретні пункти або субшкали для афективних розладів): • Уніфікована шкала оцінки хвороби Паркінсона Товариства рухових розладів, частина 1 (MDS-UPDRS-I) • Шкала немоторної оцінки Товариства рухових розладів (MDS-NMS) • Шкала немоторних симптомів (NMSS) • Опитувальник немоторних симптомів (NMSQ) 2. Для первинної діагностики афективних розладів можна використовувати відповідні пункти з наступного інструменту: • Нейропсихіатричний опитувальник (NPI) 3. Для специфічної діагностики афективних розладів слід використовувати спеціальні шкали, валідовані для пацієнтів з хворобою Паркінсона. Наведені нижче шкали підходять для цієї мети, часто використовуються в клінічній практиці та рекомендовані авторами: • <i>Депресивні розлади</i>	

○ Опитувальник депресії Бека II (BDI-II) ○ Шкала геріатричної депресії (GDS-15) ○ Опитувальник здоров'я пацієнта з двох питань (PHQ-2) ● Ангедонія ○ Шкала задоволення Снейта-Гамільтона (SHAPS) ● Апатія ○ Шкала оцінки апатії (ШОА) ● Тривожні розлади ○ Госпітальна шкала тривожності та депресії (HADS)¹ ● Втома ○ Шкала ступеня втоми (ШСВ) 4. Для оцінки тривоги щодо прогресування можна використовувати наступну анкету: ● Скорочена форма Опитувальника прогресування тривожності (PA-F)² 5. У випадку депресивних розладів для диференціації ступеня тяжкості можна використовувати таку шкалу: ● Опитувальник депресії Бека II (BDI-II) ¹ - Згідно з MDS, ця шкала має лише обмежену валідність для пацієнтів з хворобою Паркінсона; Наразі бракує дійсних німецькомовних альтернатив. ² - Поки що мало використовується, але рекомендовано авторами через актуальність теми
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус

Запитання 132: Наскільки ефективна дофамінергічна терапія порівняно з плацебо або фармакологічним препаратом порівняння (дофамінергічним чи недофамінергічним) у лікуванні афективних розладів (депресивних розладів, ангедонії, афективних коливань, апатії, тривожних розладів, страху прогресування захворювання, втоми) у пацієнтів з хворобою Паркінсона?

Передумови

Оптимізація дофамінергічної замісної терапії є важливим фактором у лікуванні немоторних флуктууючих, але також і нефлуктууючих афективних симптомів у пацієнтів з хворобою Паркінсона. [24]. Це стосується як депресивних розладів, так і апатії, остання з яких може виникати окремо або в поєднанні з депресивними розладами та тривожними станами та патофізіологічно, найімовірніше, зумовлена переважно мезолімбічної дофамінергічною денервацією [47].

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed дав 1201 результат, дублікати записів були виключені. Для пошуку літератури було використано наступний рядок пошуку: (((((Parkinson disease [MeSH]) OR (Parkinson* [tiab])) OR (Parkinsonian disorders [MeSH])) OR (Movement disorders [MeSH])) NOT (((Wolff parkinson white syndrome [MeSH]) OR (wolff[tiab] AND parkinson*[tiab])) OR (wpw[tiab] AND syndrome[tiab])) OR (wpw [tiab])) AND (((dopaminergic therapy[tiab] OR dopaminergic therapy[MeSH]) OR (dopaminergic treatment[tiab] OR dopaminergic treatment[MeSH]) OR «Dopamine Agents/pharmacology»[MeSH]) AND (((compar*[tiab]) OR (Placebo[tiab] OR Placebo[MeSH])) OR (active control[tiab])) OR (non-dopaminergic[tiab])) AND (((((((Affective disorder*[tiab] OR Affective disorder[MeSH]) OR (Anhedonia[tiab] OR Anhedonia[MeSH])) OR (Depression[tiab] OR Depression[MeSH])) OR (affective fluctuations)) OR (Apathy[tiab] OR Apathy[MeSH])) OR (anxiety disorder[tiab] OR Anxiety disorder[MeSH])) OR (fear of progression)) OR (fear of recurrence)) OR (Fatigue[tiab] OR Fatigue[MeSH]))) AND (((humans[mesh:noexp]) NOT (animals[mesh:noexp])) AND (2016:2021[pdat])) AND ((english[Filter] OR german[Filter]))). Отримані результати були прочитані на основі назви та

анотації, а також, де це було доречно, у повному тексті. Існує чотири рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження лікування депресії за допомогою агоністів дофаміну (ДА). Інші афективні синдроми досліджували як вторинні кінцеві точки в обсерваційних дослідженнях або узагальнювали в метааналізах (39 досліджень, рівні доказовості 2 та 3).

Результат

Депресія

Одноразова доза леводопи має короточасний антидепресивний ефект [48]. Поздовжні дослідження надають лише непрямі докази антидепресивного ефекту L-допи, наприклад, коли пригнічується розпад L-допи і, таким чином, збільшується доступність L-допи [49]. У найбільшому на сьогодні рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) було включено N=287 пацієнтів з хворобою Паркінсона. Рандомізовано 1:1 для лікування праміпексолом або плацебо. Через 12 тижнів депресивні симптоми, операціоналізовані за допомогою шкали депресії Бека (BDI), значно покращилися в групі праміпексолу порівняно з групою плацебо; це за умови прийняттого профілю безпеки [50]. Три мета-аналізи показали антидепресивний ефект праміпексолу при ХП [51], [52], [53]. В одному дослідженні праміпексол виявився кращим за агоніст дофаміну з групи ерготамінового агоністу дофамінових рецепторів перголід у лікуванні депресії [54]. У РКД за участю 44 пацієнтів з хворобою Паркінсона препарати праміпексол і циталопрам призвели до порівнянного зниження BDI через 8 тижнів [55]. У нерандомізованому дослідженні праміпексол і сертралін знизили загальний бал за шкалою оцінки депресії Гамільтона у порівняній мірі протягом 14-тижневого періоду дослідження. Однак праміпексол частіше призводив до ремісії депресії, ніж сертралін (60,6% проти 27,3%) [56]. Це дослідження демонструє антидепресивний ефект праміпексолу.

У РКД антРКД з активним інгредієнтом ротиготином у N=380 пацієнтів з хворобою Паркінсона (рандомізованих 1:1 для плацебо) було негативним [58]. Це також було продемонстровано в іншому РКД з вторинною кінцевою точкою «депресія» [59]. Субаналізи обсерваційного дослідження показали позитивний вплив ротиготину на симптоми депресії [60], а два мета-аналізи, що включали 8 та 10 РКД відповідно, також показали позитивний вплив ротиготину на симптоми депресії при ХП [61], [62]. Загалом, докази дослідження щодо ропініролу та пірибедилу в лікуванні депресії у пацієнтів з ХП є недостатніми.

Ангедонія

РКД з первинною кінцевою точкою ангедонії не вдалося знайти у вищезгаданому пошуку літератури. Ангедонія є одним із «гіподопамінергічних» симптомів ХП [9]. Одноразова доза L-допи призводить до покращення ангедонії у пацієнтів з ХП [48]. Крім того, обсерваційні дослідження та вторинні аналізи повідомляють про позитивний вплив ротиготину, праміпексолу та пірибедилу на симптоми ангедонії [60], [63], [64], [65]. Таким чином, існують докази позитивного впливу неерготамінових агоністів дофамінових рецепторів на симптоми ангедонії, які отримані в результаті оцінки обсерваційних досліджень або субаналізів.

Афективні флюктуації

РКД з первинною кінцевою точкою афективних флюктуацій не вдалося виявити за допомогою пошуку літератури. Існують рекомендації експертів з цього питання, екстрапольовані з методів лікування рухових флюктуацій та спрямовані на досягнення стабільної концентрації L-допи та неерготамінових агоністів дофаміну в плазмі [66].

Апатія

Апатія покращується при терапії L-допою [67]. N=22 пацієнтам з хворобою Паркінсона було призначено праміпексол, ропінірол або L-допу. Було показано, що праміпексол має кращий вплив на симптоми апатії порівняно з двома іншими препаратами порівняння [68].

Мета-аналіз, огляди декількох клінічних випадків та обсерваційні дослідження показали позитивний вплив праміпексолу та ротиготину на симптоми апатії [60], [63], [64], [65]. Як показало РКД з плацебо як порівняльним препаратом, пірибедил можна успішно використовувати проти симптомів апатії після глибокої стимуляції мозку (STN-ГСМ) [65]. РКД щодо лікування апатії у пацієнтів з хворобою Паркінсона *de novo* за допомогою ропініролу було негативним [59].

Тривожні розлади

Симптоми тривоги, пов'язані з афективними флюктуаціями, успішно лікуються за допомогою L-допи та неерготамінових агоністів дофамінових рецепторів. Це було показано у оглядах клінічних випадків, обсерваційних дослідженнях та двох мета-аналізах [69], [70], [71]. Бракує досліджень, які визначають тривогу як нефлюктуючий симптом як первинну кінцеву точку.

Втома

У дослідженні ELLDOPA 361 пацієнт з хворобою Паркінсона *de novo* отримували плацебо або L-допу в різних дозах протягом 40 тижнів. У групі L-допи спостерігалось значно менше прогресування втоми протягом дослідження [72]. Цей висновок узгоджується з даними про те, що L-допа зменшує втоми [73]. Таким чином, втома є гіподопамінергічним синдромом. Два дослідження (одне з яких було РКД) продемонстрували покращення ступеня втоми при застосуванні ротиготину [60], [74]. Два мета-аналізи, що включали 10 та 8 досліджень відповідно, та загалом N=1800 та N=1675 пацієнтів з хворобою Паркінсона відповідно продемонстрували позитивний аспект лікування ротиготином симптомів втоми [61], [62]. Вплив праміпексолу на симптоми втоми вивчений менш добре. Дослідження надають докази як покращень, так і погіршень [75], [76].

Обґрунтування рекомендації

У представленому тут резюме робиться висновок, що ефективність L-допи та дофаміну досліджувалася дуже по-різному в різних аспектах симптомів афективних розладів. Доступні рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) щодо депресії, мета-аналізи доступні щодо апатії та втоми, тоді як ангедонія та тривога розглядалися лише в обсерваційних дослідженнях.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Депресивні розлади Для лікування депресивних розладів у пацієнтів з хворобою Паркінсона слід використовувати оптимальний дофамінергічний препарат, а терапію праміпексолом слід проводити, якщо терапія агоністами дофаміну індивідуально можлива. В якості альтернативи можна використовувати агоніст дофаміну ротиготин. Ангедонія Для лікування ангедонії у пацієнтів з хворобою Паркінсона слід використовувати оптимальний дофамінергічний препарат з леводопою та/або ротиготином, праміпексолом або пірибедилом. Афективні флюктуації Для лікування афективних флюктуацій у пацієнтів з хворобою Паркінсона слід використовувати оптимальний дофамінергічний препарат, а також можна використовувати неерготамінові агоністи дофамінових рецепторів без переваг в застосуванні конкретного препарату. Апатія Для лікування апатії у пацієнтів з хворобою Паркінсона слід використовувати оптимальний дофамінергічний препарат. Крім того, можна проводити терапію агоністами дофаміну	

праміпексолом, ротиготином або пірибедилом, якщо терапія агоністами дофаміну індивідуально можлива.

Тривожні розлади

Для лікування тривожних розладів з афективними флюктуаціями у пацієнтів з хворобою Паркінсона слід використовувати оптимальний дофамінергічний препарат, а також проводити терапію агоністом дофаміну, що не є ерготаміновим, якщо терапія агоністом дофаміну індивідуально можлива.

Постійні тривожні розлади без афективних флюктуацій у пацієнтів з хворобою Паркінсона не слід лікувати корекцією дофамінергічної терапії.

Втома

Для лікування втоми у пацієнтів з хворобою Паркінсона слід використовувати оптимальний дофамінергічний препарат. Додатково можна проводити терапію ротиготином, якщо індивідуально можлива терапія агоністами дофаміну.

Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус

Запитання 133: Наскільки ефективна недопамінергічна фармакотерапія порівняно з плацебо або фармакологічним компаратором (допамінергічним або недопамінергічним) або комбінованою терапією при лікуванні афективних розладів (депресивних розладів, ангедонії, афективних коливань, апатії, тривожних розладів, страху прогресування, втоми) у пацієнтів з хворобою Паркінсона?

Передумови

Окрім дофамінергічних нейромедіаторних систем, при афективних розладах при ХП також уражаються інші нейромедіаторні системи. Серотонінергічна дегенерація також відіграє важливу роль у de novo пацієнтів з хворобою Паркінсона [77], [78]. Крім того, обговорюється, що глутаматергічна система також відіграє певну роль у модуляції емоцій, і що антиглутаматергічні речовини можуть покращувати депресію або тривогу при ХП [79].

У Національному керівництві з лікування уніполярної депресії [80] зазначається, що пацієнти з великою депресією отримують особливу користь від антидепресивної терапії, тоді як цей ефект не такий чіткий у людей з легкою депресією або дистимічним розладом. Незрозуміло, чи ця класифікація для пацієнтів з тяжкою депресією без ХП також може бути застосована до пацієнтів з хворобою Паркінсона. Крім того, більшість пацієнтів з хворобою Паркінсона з ознаками депресії не відповідають критеріям тяжкої депресії. Крім того, клінічні дані щодо лікування афективних розладів у пацієнтів з хворобою Паркінсона недофамінергічними препаратами дуже обмежені [24].

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed дав 30 досліджень з таким пошуковим запитом: ((((((Parkinson disease [MeSH]) OR (Parkinson* [tiab])) OR (Parkinsonian disorders [MeSH])) OR (Movement disorders [MeSH])) NOT (((Wolff parkinson white syndrome [MeSH]) OR (wolff[tiab] AND parkinson*[tiab])) OR (wpw[tiab] AND syndrome[tiab])) OR (wpw [tiab])))) AND (((((((((((((((non-dopaminergic therapy[tiab]) OR (non-dopaminergic treatment[tiab])) OR (non-Dopamine[tiab] AND (therapy[tiab] OR treatment[tiab])))) OR (adenosine*[tiab])) OR (Glutamatergic[tiab])) OR (adrenergic[tiab])) OR (noradrenergic[tiab])) OR (cholinergic [tiab])) OR (serotonergic[tiab])) OR (GLP-1 agonists[tiab])) OR (calcium channel blockers[tiab])) OR (iron chelators[tiab])) OR (anti-inflammatories[tiab])) OR (neurotrophic factor*[tiab])) OR (gene therap*[tiab])) AND (((compar*[tiab]) OR (Placebo[tiab] OR Placebo[MeSH])) OR (active control[tiab])) OR (non-dopaminergic[tiab]) OR (combination therapy[tiab] OR combination therapy[MeSH])))) AND (((((((Affective disorder*[tiab] OR Affective disorder[MeSH]) OR (Anhedonia[tiab] OR Anhedonia[MeSH])) OR (Depression[tiab] OR Depression[MeSH])) OR

(affective fluctuations)) OR (Apathy[tiab] OR Apathy[MeSH])) OR (anxiety disorder[tiab] OR Anxiety disorder[MeSH])) OR (fear of progression)) OR (fear of recurrence)) OR (Fatigue[tiab] OR Fatigue[MeSH])) AND (((humans[mesh:noexp]) NOT (animals[mesh:noexp])) AND (2016:2021[pdat])) AND ((english[Filter] OR german[Filter])). Були включені лише дослідження за період з 2016 по 2021 рік, опубліковані англійською та німецькою мовами. Після перевірки назв, анотацій та повних текстів, 6 публікацій були остаточно визначені як релевантні. Після розширення пошуку, враховуючи рекомендації S3 ХП [39], останнє оновлення яких відбулося у 2016 році (розділи 2.5.12 та 2.5.19), включаючи публікації, відомі фахівцям, та вилучення публікацій з цих літературних посилань, було остаточно відібрано 17 публікацій, які були включені до цієї рекомендації. Серед них було знайдено 10 проспективних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) з вищезгаданого питання, з двома посиланнями [81], [82], що стосуються тієї ж досліджуваної популяції, одним метааналізом [83], одним систематичним оглядом без метааналізу [84], одним постфактумним аналізом РКД з плацебо-компаратором [85], двома проспективними відкритими дослідженнями з однією групою [86], [87], одним експертним консенсусом [24] та рекомендацією S3 ХП, останнє оновлення якої відбулося у 2016 році [39].

Результат

Депресивні розлади/тривожні розлади

У рекомендаціях S3 ХП [39], востаннє оновлених у 2016 році, для лікування депресії при ХП рекомендуються трициклічні антидепресанти (ТЦА), антидепресанти нового покоління, такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та венлафаксин, а також омега-3 жирні кислоти.

Як вже було описано в рекомендаціях S3 ХП [39], основні результати мета-аналізу, опублікованого в 2010 році [83], не показали різниці в лікуванні депресії при ХП між селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та плацебо або трициклічними антидепресантами (ТЦА). Систематичний огляд [84] показав, що трициклічні антидепресанти нортриптиліну (доступні два РКД; [81], [88]) та дезипрамін (доступне 1 РКД; [89]) ймовірно будуть ефективними для лікування депресивних розладів у пацієнтів з хворобою Паркінсона.

У дослідженні Мензи та ін. [81] нортриптилін, але не пароксетин, був ефективним порівняно з плацебо у 8-тижневому РКД у покращенні депресивних симптомів у пацієнтів з хворобою Паркінсона та вторинних кінцевих точок, таких як сон, тривожність та соціальне функціонування. У 16-тижневій сліпій фазі дослідження рецидиви траплялися значно частіше при застосуванні плацебо, ніж при застосуванні нортриптиліну та пароксетину [82]. У РКД, проведеному Девосом та ін. [89] антидепресивний ефект дезипраміну виникав раніше, через 14 днів, ніж ефект циталопраму через 30 днів, хоча легкі побічні ефекти (особливо сухість у роті та запор) траплялися вдвічі частіше в групі дезипраміну, ніж у групі циталопраму або плацебо. Крім того, інше РКД без групи плацебо показало, що низькі дози амітриптиліну та сертраліну мали однаково хороший антидепресивний ефект [90].

Нове 4-тижневе РКД, яке не було включено до вищезгаданих мета-аналізів, показало, що у 23 пацієнтів з хворобою Паркінсона лікування 50 мг 5-гідрокситриптофану (5-НТР), який є проміжним метаболітом L-триптофану у виробленні серотоніну, призвело до значного покращення депресивних симптомів (оцінених за шкалою оцінки депресії Гамільтона [НАМ-D]) порівняно з плацебо. Не було продемонстровано значної ефективності щодо шкали депресії Бека II (BDI-II). Так само не було виявлено впливу 5-НТР на симптоми апатії, оцінені за шкалою апатії (AS) [91].

Цікаво, що 12-тижневе РКД з омега-3 жирними кислотами показало значне зниження балів депресії порівняно з плацебо [92].

Депресивні розлади/апатія

Сафінамід – це дофамінергічна речовина, що діє головним чином через пригнічення моноаміноксидази В (МАО-В). Однак, вона має також другий, менш помітний механізм дії у вигляді пригнічення аномального вивільнення глутамату.

Ефективність сафінаміду щодо немоторних симптомів хвороби Паркінсона, включаючи афективні розлади, досліджували в постфактумному аналізі даних двох реєстраційних досліджень РКД. Тут було показано значний вплив на якість життя (підшкала PDQ-39 «Емоційне благополуччя», N=418 та N=428 пацієнтів відповідно) та депресивні симптоми (GRID-HAMD, N=353 та N=404 пацієнтів відповідно) у групі сафінаміду порівняно з групою плацебо через 6 та 24 місяці [85]. Проспективне відкрите (неконтрольоване) дослідження з однією групою щодо ефективності сафінаміду щодо немоторних симптомів показало значне покращення настрою та симптомів апатії у 44 пацієнтів з хворобою Паркінсона протягом 6-місячного періоду спостереження, із загальною доброю переносимістю речовини [86]. Чи зумовлений цей ефект переважно недофамінергічною модуляцією глутаматергічної гіперактивності, чи переважно дофамінергічним оборотним інгібуванням МАО-Б, питання залишається відкритим.

Ангедонія

Немає рандомізованих контрольованих досліджень для лікування ангедонії.

Втома

Щодо синдрому втоми при ХП, лікування метилфенідатом у дозі 30 мг на день у РКД з N=36 пацієнтами протягом 6 тижнів показало значне зниження двох первинних кінцевих точок: шкали тяжкості втоми (FSS) та багатовимірного інвентарю втоми (MFI) [93]. Однак, у рекомендаціях S3 [39] критикується той факт, що не було проведено груповий аналіз (verum проти плацебо) та не було враховано статистичну корекцію для багаторазового тестування з урахуванням кількох кінцевих точок, тому не було надано жодних рекомендацій щодо лікування синдрому втоми метилфенідатом. Немає останніх досліджень з цього питання.

Вплив модафінілу на лікування симптомів втоми при ХП досліджували у двох рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), які також були включені до систематичного огляду [84]. Оскільки обидва дослідження включали лише невеликі вибірки (N=19 та N=13 відповідно) та не визначали первинні показники результату [94], [95], рекомендації S3 [39] не рекомендували модафініл для лікування синдрому втоми при ХП. Немає останніх досліджень з цього питання.

Лікування 39 пацієнтів з хворобою Паркінсона з втомою та флюктуаціями сафінамідом як додатковою терапією протягом 24 тижнів показало покращення показників втоми згідно з валідованими версіями Шкали тяжкості втоми (FSS) та Шкали втоми Паркінсона-16 (PFS-16) наприкінці дослідження порівняно з вихідним рівнем. 46,2% (FSS) та 41% (PFS-16) пацієнтів не відчували втоми наприкінці дослідження відповідно [87].

Обґрунтування рекомендації

Підсумовуючи, ефективність недофамінергічної фармакотерапії вивчалася дуже по-різному в різних аспектах симптомів афективних розладів. Для лікування депресії та втоми доступні рандомізовані контрольовані дослідження різної якості, для лікування апатії – постфактумний аналіз та відкрите неконтрольоване дослідження, а для лікування втоми – відкрите неконтрольоване дослідження. Тривожність досліджувалася як вторинна кінцева точка в РКД, тоді як ангедонія не розглядалася.

Грунтуючись на вищезазначених доказах, автори цього розділу пропонують, як експертний консенсус, лікувати афективні флюктуації аналогічно до моторних коливань шляхом оптимізації дофамінергічної терапії. Оптимізація дофамінергічної терапії також лежить в основі нефлюктуючих афективних розладів, таких як ангедонія, депресія, апатія, тривожний розлад або втома. Оптимізація дофамінергічної терапії за допомогою сафінаміду,

який також має антиглутаматергічні ефекти, може запропонувати додаткові переваги в лікуванні депресії, апатії та втоми.

Антидепресанти з антихолінергічними властивостями пов'язані з підвищеним ризиком погіршення когнітивних функцій, виникнення галюцинацій або психозів, погіршення запору та підвищеного серцево-судинного ризику, особливо у літніх пацієнтів та пацієнтів з хворобою Паркінсона з когнітивними порушеннями, тому їх слід застосовувати лише з великою обережністю [24].

З трициклічних антидепресантів (ТЦА) дезипрамін видається найбільш придатним для використання при ХП, виходячи з результатів дослідження, його відносно селективного пригнічення зворотного захоплення норадреналіну (НЗЗ) та найнижчого антихолінергічного та антигістамінного ефектів серед ТЦА. Однак, цей продукт недоступний у вигляді готового лікарського засобу в ЄС, але його можна придбати як готовий лікарський засіб Норпрамін у міжнародній аптеці в США в концентраціях 10, 25, 50, 100 або 150 мг. Нортриптилін, трициклічний антидепресант (ТЦА) з найкращими даними щодо фармакокінетики, діє переважно як інгібітор зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН). Порівняно з іншими ТЦА, він має найвищу спорідненість до транспортера дофаміну (DAT), але, тим не менш, лише слабе пригнічення зворотного захоплення дофаміну (DRI), а також має седативний або снодійний ефект завдяки додатковому антагонізму рецепторів H1 та 5-HT2A. Однак, як і більшість інших ТЦА (і на відміну від дезипраміну), нортриптилін також демонструє високу спорідненість до антагонізму мускаринових ацетилхолінових рецепторів і, таким чином, має сильний антихолінергічний ефект. З цієї причини, а також через потенційну кардіотоксичність, спричинену типовим для ТЦА блокуючим ефектом натрієвих або кальцієвих каналів, застосування нортриптиліну пацієнтам із хворобою Паркінсона не рекомендоване.

Хоча існують теоретичні аргументи на користь використання інгібіторів зворотного захоплення норадреналіну/серотоніну, нечисленні контрольовані дослідження можна оцінювати лише з застереженнями, не в останню чергу через невелику кількість обстежених пацієнтів. Незважаючи на те, що вони, ймовірно, дещо менш ефективні, ніж ТЦА, СІЗЗС/СІЗЗСН можуть здаватися більш корисними для людей із хворобою Паркінсона через їх порівняно нижчий профіль побічних ефектів.

Дані щодо ефективності СІЗЗС пароксетину є суперечливими, але СІЗЗС циталопрам та СІЗЗСН венлафаксин ретард виявилися ефективними. 5-гідрокситриптофан (5-НТР) може мати клінічну користь у лікуванні депресивних симптомів при ХП. Однак загалом, перш ніж можна буде дати рекомендації, необхідні масштабніші дослідження з тривалішим періодом лікування. Комбінація СІЗЗС з незворотним інгібітором MAO, таким як селегілін, не рекомендується через ризик розвитку серотонінергічного синдрому. Як рекомендовано для лікування афективних розладів при інших захворюваннях, медикаментозну терапію також слід поєднувати з психотерапією у пацієнтів з хворобою Паркінсона. Теоретично, також видається цікавим використання тразодону як серотонінергічного засобу подвійної дії з пресинаптичним пригніченням зворотного захоплення серотоніну та постсинаптичною блокадою 5HT2A-рецепторів, сильною спорідненістю до центральних альфа-1-рецепторів, слабкою антагоністичною спорідненістю до H1-рецепторів та відсутністю антихолінергічного ефекту. Однак, це дослідження має методологічні недоліки через невелику кількість випадків (N=22), незважаючи на найдовшу тривалість дослідження (5 місяців), відсутність критерію включення «наявність депресивного розладу» та відсутність справжньої групи плацебо.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами сафінамід, нортриптилін, дезипрамін не зареєстровані в Україні, а 5-гідрокситриптофан зареєстровано як біологічно активну добавку.

Рекомендація

Ця рекомендація не лише оцінює результати РКД, але й враховує профіль ефективності антидепресантів, який був запозичений з психіатричних досліджень та оцінений авторами в клінічному контексті щодо фармакокінетики.

Рекомендація: недофамінергічна терапія для лікування депресії	Нові положення (2023)
Для лікування тяжкої депресії у пацієнтів з хворобою Паркінсона можна застосувати: • Венлафаксин 75-225 мг, • Дезипрамін 25-200 мг Для лікування помірної депресії у пацієнтів з хворобою Паркінсона можна застосувати: <u>з гальмуванням руху</u> • Венлафаксин 75-150 мг • Циталопрам від 20 до 40 мг, або • Сертралін 50-100 мг <u>У разі збудження, тривоги, неспокою або порушення сну</u> • Міртазапін від 15 до 45 мг (не для лікування розладів фази швидкого сну) або • Тразодон 100-200 мг <u>У випадках супутніх порушень сну, болю, слинотечі та когнітивно нормальних пацієнтів.</u> • Амітриптилін 10-75 мг пролонгованої дії.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Рекомендація: недофамінергічна терапія для лікування ангедонії	Нові положення (2023)
Немає перевіреного не дофамінергічного препарату для лікування ангедонії як ізольованого симптому. Рекомендацію дати неможливо.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Рекомендація: недофамінергічна терапія для лікування апатії	Нові положення (2023)
Апатію при ХП можна лікувати за допомогою таких препаратів: • Венлафаксин 75-225 мг пролонгованої форми або • Нортриптилін 25-150 мг.	
Сила консенсусу: 96,2%, сильний консенсус	

Рекомендація: недофамінергічна терапія для лікування втоми	Нові положення (2023)
• Немає адекватно перевірених недофамінергічних препаратів для лікування втоми як ізольованого симптому. • Можна розглянути можливість спроби терапії модафінілом 100-200 мг або сафінамідом 100 мг.	
Сила консенсусу: 96,2%, сильний консенсус	

Рекомендація: недофамінергічна терапія для лікування тривоги/паніки	Нові положення (2023)
- Немає адекватно перевірених недофамінергічних препаратів для лікування тривоги/паніки як ізольованого симптому. - Можна спробувати лікування циталопрамом у дозі 20-40 мг.	
Сила консенсусу: 95%, консенсус	

Запитання 134: Наскільки ефективна нефармакологічна терапія (психотерапія, трудотерапія, фізичні втручання) порівняно з листом очікування або активним препаратом порівняння (фармакологічним чи нефармакологічним) або комбінованою терапією при лікуванні афективних розладів (депресивних розладів, апатії, тривожних розладів, страху прогресування, втоми) у пацієнтів з хворобою Паркінсона?

Структура розділу та передумови

У цьому розділі досліджувалася ефективність нефармакологічних методів лікування афективних розладів у пацієнтів з хворобою Паркінсона. Оскільки пошук літератури та докази різняться для різних афективних розладів, презентація є специфічною для кожного розладу.

Вибір нефармакологічних варіантів лікування, що обговорюються в цьому розділі рекомендацій, базується на підходах, які наразі призначають лікарі, або які покриваються чи частково відшкодовуються медичними страховими компаніями. Слід зазначити, однак, що певні пропозиції (наприклад, танці) повинні бути сертифіковані як реабілітаційні види спорту. Поки що такі пропозиції доступні лише епізодично.

Запитання 135: Депресія: Наскільки ефективні підходи психо- та ерготерапії, а також втручання фізичної терапії порівняно з активними та пасивними контрольними групами в лікуванні депресивних розладів у пацієнтів з хворобою Паркінсона?

Доказова база

- Психотерапія: N=3 мета-аналізи
- Ерготерапія: N=0 мета-аналізів, 1 рандомізоване контрольоване дослідження
- Втручання фізичної терапії: N=8 мета-аналізів

Пошук літератури в Pubmed за ключовими словами «хвороба Паркінсона» ТА «депресія» ТА «систематичний огляд» дав 176 результатів, причому 11 систематичних оглядів з метааналізами за період з 2015 по 2022 рік та одне РКД 2014 року зрештою були розглянуті як база доказів. Крім того, до оцінки доказової бази та розробки рекомендацій щодо лікування було включено Національне керівництво з догляду за пацієнтами з уніполярною депресією [80].

Результат

Психотерапія

Можна об'єднати різні школи психотерапевтичних втручань. Загальною класифікацією є розмежування між (когнітивно-поведінковою терапією (КПТ), психодинамічною терапією та системною терапією. Пошук літератури виявив два мета-аналізи, що аналізували вплив КПТ [96], [97], та один мета-аналіз, що розглядав як вплив КПТ, так і психодинамічних підходів [98].

У мета-аналізі, проведеному Бомасанг-Лейно та ін. [99] проаналізували вплив фармакологічних та нефармакологічних втручань із загалом 20 РКД на депресію. Також було включено п'ять рандомізованих контрольованих досліджень (4 когнітивно-поведінкових, 1

психодрама). Ефекти психотерапевтичних втручань порівняно з контрольними групами були значними та великими; для порівняння, антидепресанти (10 РКД) показали помірний ефект.

У мета-аналізі, проведеному Хіе та ін. [98], було включено 10 досліджень за участю N=724 пацієнтів з хворобою Паркінсона, які отримували КПТ або психодинамічну терапію. Психотерапевтичні втручання були значно переважаючими, ніж контрольні групи, за своїм впливом на депресію. Аналіз підгруп показав, що лікування тривалістю понад 6 тижнів було ефективнішим, ніж коротші періоди лікування.

Zhang та ін. [96] включили сім РКД за участю 191 пацієнта з хворобою Паркінсона та виявили перевагу КПТ над групами активного або пасивного контролю щодо депресії зі значним середнім ефектом.

Луо та ін. [97] змогли включити до свого мета-аналізу 13 досліджень із загальною кількістю N=507 пацієнтів, які отримували КПТ; Загалом, спостерігався значний вплив на депресивні симптоми порівняно з контрольними групами. Крім того, було виявлено, що триваліші втручання тривалістю 8 тижнів або більше мали більший ефект, ніж коротші втручання. Хоча порівняння онлайн- та офлайн-втручань не показало різниці, індивідуально проведені втручання були значно ефективнішими, ніж групові.

Згідно з Національним керівництвом з догляду за пацієнтами з уніполярною депресією (2022) [80], рекомендуються різні втручання залежно від кількості симптомів, їх тяжкості та обмеження пацієнта. У випадку першого легкого депресивного епізоду спочатку слід використовувати низькопорогові втручання, такі як консультаційні сесії або онлайн-програми. У випадках помірної депресії або рецидивуючих легких епізодів можна розглянути психотерапію або медикаментозне лікування. У випадках тяжкої депресії обидва підходи слід пропонувати в поєднанні.

Нарешті, Ван та ін. [100] у нещодавньому мережевому мета-аналізі впливу нефармакологічних втручань на депресію у людей з ХП, проведеному в 62 дослідженнях з N=3050 пацієнтами, було виявлено, що КПТ мала найсильніший ефект після танців та LSVT-BIG.

Ерготерапія

Через невелику кількість досліджень ерготерапії у пацієнтів з хворобою Паркінсона, в яких депресія враховувалась як кінцева точка, мета-аналізи відсутні. Штуркенбум та ін. [101] змогли виявити у своєму РКД з N=191 пацієнтом з хворобою Паркінсона відсутність впливу домашньої трудотерапії порівняно з пасивною контрольною групою на депресивні симптоми у пацієнтів з хворобою Паркінсона.

Втручання фізичної терапії

У мета-аналізі, проведеному Tian et al. [102], було включено 14 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) загалом із 516 пацієнтами з хворобою Паркінсона та різними втручаннями фізичної терапії (наприклад, силові тренування, тренування на біговій доріжці, йога, танці). Було виявлено, що втручання фізичної терапії мали переважний вплив на депресію, ніж у контрольних групах, зі значним помірним ефектом. Ян та ін. [103] включили 34 дослідження з 2007 пацієнтами з хворобою Паркінсона, кінцевою точкою яких була депресія; мета-аналіз показав, що депресивні симптоми можна було значно покращити порівняно з контрольними групами; танці показали особливо хороші результати в цьому відношенні.

Голлан та ін. [104] включили три РКД загалом із 237 пацієнтами з хворобою Паркінсона до свого мета-аналізу силових тренувань порівняно з фізично активними контрольними групами. Значного впливу на депресивні симптоми виявлено не було; проте аналіз підгруп показав значну перевагу тренувань для розуму та тіла порівняно з силовими тренуваннями.

Існують два мета-аналізи щодо специфічного впливу танців на хворобу Паркінсона, в яких депресія аналізувалася як кінцева точка та були отримані порівнянні результати: Wang et al. [105], які дослідили шість РКД з N=165 пацієнтами з хворобою Паркінсона, та Zhang 2019

[106] з п'ятьма дослідженнями та N=136. Жоден з мета-аналізів не виявив жодних суттєвих ефектів. Однак, в обох дослідженнях було виключено одне й те саме РКД з аналізу чутливості, а потім виявлено значний позитивний вплив на результат лікування депресії. Примітно, що Ван та ін. [100] у нещодавньому мережевому метааналізі впливу нефармакологічних втручань на депресію у людей з ХП, проведеному в 62 дослідженнях з N=3050 пацієнтами, було виявлено, що танці мали найсильніший ефект.

Було визначено три мета-аналізи, що досліджували специфічний вплив втручань, що впливають на розум і тіло (наприклад, йога, цигун). У той час як Wang та ін. (2021) [107] не виявили значного позитивного впливу втручань на депресію у п'яти включених РКД з N=123 пацієнтами, Song та ін. (2017) [108] з 15 РКД та N=755 пацієнтами, а також Jin та ін. (2020) [109] з 22 дослідженнями та N=1199 пацієнтами з хворобою Паркінсона показали значне покращення депресії порівняно з контрольними групами.

Мета-аналізи, що порівнюють різні втручання

Ван та ін. [100] провели мережевий мета-аналіз, щоб визначити, які нефармакологічні втручання позитивно впливають на депресивні симптоми у пацієнтів з хворобою Паркінсона. Вони включали 62 дослідження з N=3050 пацієнтами. Більшість втручань не показали суттєвого ефекту, але танці показали найкращі результати, далі йшли терапія LSVT-BIG та КПТ. Відсутність ефектів від нефармакологічних втручань, ефективність яких була доведена в інших дослідженнях, пояснюється, серед іншого, впливом антидепресантної фармакотерапії.

Обґрунтування рекомендації

Чотири мета-аналізи, що розглядали психотерапевтичні втручання для лікування депресії у пацієнтів з хворобою Паркінсона демонструють переконливі докази впливу КПТ. Згідно з Національними рекомендаціями щодо лікування уніполярної депресії (2022) [80], психотерапію також слід пропонувати (хоча можливі всі процедури, передбачені рекомендаціями) – при тяжкій депресії завжди в поєднанні з медикаментозним лікуванням, при помірній депресії або при рецидивуючих легких епізодах як альтернативу медикаментозному лікуванню. Через переважно наявні докази щодо КПТ у пацієнтів з хворобою Паркінсона, рекомендація тут сформульована лише для цієї процедури.

Наразі немає доказів впливу трудотерапії на депресію у пацієнтів з хворобою Паркінсона, тому жодних рекомендацій не надається.

Два комплексні мета-аналізи втручань фізичної терапії та кілька мета-аналізів специфічних фізичних втручань для лікування депресії у пацієнтів з хворобою Паркінсона демонструють переконливі докази ефективності. У Національному керівництві з догляду за пацієнтами з уніполярною депресією (2022) [80] рекомендується заохочувати пацієнтів з депресивними розладами до фізичної активності, в ідеалі в групі. Їх також слід заохочувати до участі в структурованих та контрольованих фізичних тренуваннях та підтримувати у їх виконанні. Однак не повинно бути протипоказань до фізичного навантаження. У пацієнтів з ХП слід враховувати ризик падінь, особливо під час вибору та інтенсифікації фізичної активності.

Рекомендація: Психотерапія для лікування депресивних розладів	Нові положення (2023)
Когнітивно-поведінкова терапія повинна бути запропонована пацієнтам з хворобою Паркінсона для лікування депресивних розладів.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Рекомендація: фізичні втручання при депресивних розладах	Нові положення (2023)
Пацієнтам з хворобою Паркінсона та депресивними розладами слід пропонувати фізичні втручання.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Важливі дослідницькі питання

Стосовно лікування депресивних розладів у пацієнтів з хворобою Паркінсона виникають такі важливі дослідницькі питання:

- Який вплив мають різні формати КПТ (наприклад, індивідуальна чи групова терапія, аналогова чи цифрова) на пацієнтів із хворобою Паркінсона?
- Який вплив мають інші психотерапевтичні підходи (наприклад, підходи, засновані на усвідомленості, психодинамічна терапія, системна терапія) у лікуванні депресії у пацієнтів з хворобою Паркінсона?
- Які види втручань фізичної терапії демонструють найбільший ефект у лікуванні депресії у пацієнтів з хворобою Паркінсона?

Запитання 136: Апатія: Наскільки ефективні підходи психо- та ерготерапії, а також втручання фізичної терапії порівняно з активними та пасивними контрольними групами при лікуванні апатії у пацієнтів із хворобою Паркінсона?

Доказова база

- Психотерапія: N=0 мета-аналізів
- Ерготерапія: N=0 мета-аналізів
- Втручання фізичної терапії: N=2 мета-аналізи; N=3 рандомізоване контрольоване дослідження

У PubMed було проведено наступний пошук літератури: «Хвороба Паркінсона» ТА «апатія» ТА «систематичний огляд». Пошук літератури в PubMed дав загалом 32 публікації, в межах яких було виявлено N=2 мета-аналізів у сфері фізичної терапії. Крім того, було проведено спеціальний пошук літератури для рандомізованих контрольованих досліджень з використанням таких пошукових запитів: «Хвороба Паркінсона» «апатія» «психотерапія» (16 результатів); «Хвороба Паркінсона» «апатія» «ерготерапія» (N=10 результатів); «Хвороба Паркінсона» ТА «апатія» ТА «фізична терапія» (N=54 результати). Для фізичної терапії було виявлено лише N=3 рандомізованих контрольованих досліджень.

Результат

Психотерапія

Можна об'єднати різні школи психотерапевтичних втручань. Загальною класифікацією є розмежування між когнітивно-поведінковою терапією (КПТ), психодинамічною терапією та системною терапією. Початковий пошук літератури не виявив жодних мета-аналізів у галузі психотерапії. Додатковий пошук не зміг виявити жодних рандомізованих контрольованих досліджень психотерапевтичних втручань для лікування апатії у пацієнтів з хворобою Паркінсона.

Ерготерапія

На сьогоднішній день немає мета-аналізів або рандомізованих контрольованих досліджень, що вивчали б вплив трудотерапії на лікування апатичних симптомів у пацієнтів з хворобою Паркінсона.

Фізична терапія

Загалом, апатія дуже рідко визначається як кінцева точка в дослідженнях фізичної терапії. Мета-аналіз 2022 року [105], проведений лише з N=2 рандомізованими контрольованими дослідженнями (загалом N=62 пацієнти з хворобою Паркінсона), який визначав апатію як кінцеву точку, не виявив значного впливу танцювальної терапії порівняно з групами активного контролю на показники апатії. Мета-аналіз 2019 року, який включав ті самі дослідження, дійшов такого ж висновку [106]. Однак рандомізоване контрольоване дослідження за участю N=20 пацієнтів з хворобою Паркінсона, проведене у 2015 році, показало позитивний вплив скандинавської ходьби на симптоми апатії порівняно з пасивною контрольною групою [110]. Рандомізоване контрольоване дослідження, що оцінювало ефективність аеробної тренувальної програми порівняно з програмою розтяжки у N=35 пацієнтів з хворобою Паркінсона не змогло визначити перевагу жодної з навчальних програм [111]. Порівняння фізичної терапії в груповому форматі та індивідуального тренування без нагляду у N=30 пацієнтів з хворобою Паркінсона не змогло продемонструвати перевагу жодного типу тренувань щодо симптомів апатії [112].

Обґрунтування рекомендації

На сьогоднішній день апатія рідко визначалася як кінцева точка в дослідженнях нефармакологічного втручання. Через брак доказів неможливо дати рекомендації щодо лікування апатії за допомогою психо- та ерготерапії у пацієнтів з хворобою Паркінсона. Рандомізоване контрольоване дослідження надає докази можливого впливу фізичних втручань на лікування апатичних симптомів у пацієнтів з хворобою Паркінсона.

Рекомендація: Фізичні втручання при апатії	Нові положення (2023)
Для лікування симптомів апатії у пацієнтів з хворобою Паркінсона можна запропонувати фізичні вправи.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Важливі дослідницькі питання

Щодо нефармакологічного лікування апатії у пацієнтів з хворобою Паркінсона виникають такі важливі дослідницькі питання:

- Чи мають підходи психо- та ерготерапії позитивний вплив на симптоми апатії у пацієнтів з хворобою Паркінсона?
- Які інші види фізичних втручань позитивно впливають на симптоми апатії у пацієнтів з хворобою Паркінсона?
- Які фактори (наприклад, вік, стать, тривалість та тяжкість захворювання) впливають на вплив фізичних втручань на симптоми апатії у пацієнтів з хворобою Паркінсона?

Запитання 137: Тривожні розлади, страх прогресування хвороби: Наскільки ефективні підходи психо- та ерготерапії, а також фізичної терапії у порівнянні з активними та пасивними контрольними групами в лікуванні тривожних розладів у пацієнтів з хворобою Паркінсона?

Доказова база

- Психотерапія: 2 мета-аналізи
- Ерготерапія: 0 мета-аналізів
- Фізичні втручання: 2 мета-аналізи

Пошук літератури в PubMed за ключовими словами «хвороба Паркінсона» ТА «тривога» ТА «систематичний огляд» дав 88 результатів, причому чотири систематичні огляди з мета-

аналізами [97], [96], [103], [113] за період з 2013 по 2023 рік нарешті були розглянуті як база доказів. Крім того, рекомендації S3 [114] щодо лікування тривожних розладів, переглянуті у 2021 році, були включені до оцінки доказової бази та розробки рекомендацій щодо лікування.

Результат

Психотерапія

Різні терапевтичні школи можна віднести до психотерапевтичних втручань. Загальною класифікацією є розмежування між (когнітивно-поведінковою терапією (КПТ), психодинамічною терапією та системною терапією. Пошук літератури виявив два мета-аналізи [97], [96] за 2020 та 2021 роки, які розглядали лише підхід КПТ.

Чжан та ін. [96] включили до свого мета-аналізу загалом п'ять РКД та одне нерандомізоване контрольоване дослідження за участю 163 пацієнтів з хворобою Паркінсона. Вони виявили значний помірний ефект КПТ, що проводилася в різних форматах (індивідуальна та групова терапія; аналогова та телефонна терапія), порівняно з активними та пасивними контрольними групами.

Зрештою, у мета-аналізі, опублікованому у 2021 році Луо та ін. [97], для порівняння КПТ з активними або пасивними контрольними групами було включено 10 досліджень за участю 383 пацієнтів з хворобою Паркінсона. Було показано значний великий ефект на користь КПТ. Аналіз підгруп також показав, що втручання тривалістю щонайменше 10 тижнів мали найбільший вплив на зниження тривожності. Не було виявлено жодної різниці між впливом аналогового та цифрового форматів доставки. Однак індивідуальна терапія виявилася кращою за групову.

Додатковий пошук у PubMed за ключовими словами «психодинамічний», «психоаналіз» або «системна терапія» ТА «хвороба Паркінсона» ТА «тривога» не дав жодних результатів. Таким чином, неможливо зробити висновки щодо впливу психодинамічних та системних терапевтичних підходів саме на пацієнтів із хворобою Паркінсона.

Автори рекомендацій S3 щодо лікування тривожних розладів [114] дають найвищі рекомендації щодо КПТ для лікування генералізованого тривожного розладу, панічного розладу/агорафобії, специфічних фобій та соціального тривожного розладу, тоді як підходи психодинамічної терапії слід пропонувати лише тоді, коли КПТ не досягла жодного успіху; Системна терапія також підходить для лікування соціально-тривожних розладів, коли КПТ та психодинамічна терапія вичерпані.

Для лікування тривоги щодо прогресування захворювання у пацієнтів з хворобою Паркінсона не вдалося знайти жодних мета-аналізів або рандомізованих контрольованих досліджень.

Ерготерапія

Пошук літератури не дав жодних результатів для мета-аналізу впливу трудотерапії на тривожні розлади у пацієнтів з хворобою Паркінсона. Ерготерапія також не включена до рекомендацій S3 щодо лікування тривожних розладів [114]. Згодом було проведено пошук у Pubmed на рівні РКД з використанням пошукових термінів «ерготерапія» ТА «хвороба Паркінсона» ТА «тривога», який також не виявив жодних доказів.

Фізична терапія

Фізична терапія включає широкий спектр різних рухових технік (наприклад, фізіотерапію, тренування на витривалість та силу, тай-чі, йогу та танці). У масштабному мережевому мета-аналізі 2022 року [103] було розглянуто загалом 250 досліджень з N=13011 пацієнтами з хворобою Паркінсона щодо фізичних втручань, при цьому лише 13 досліджень із загальною кількістю N=757 осіб із хворобою Паркінсона розглядали симптоми тривоги як кінцеву точку. Мережевий мета-аналіз показав значну перевагу лише для йоги порівняно з активними та пасивними контрольними групами. Однак у цьому порівнянні було розглянуто лише одне дослідження йоги.

Мета-аналіз, опублікований у 2023 році [113], був зосереджений саме на впливі фізичної терапії та їїньому впливі на симптоми тривоги у пацієнтів з хворобою Паркінсона. Автори включили п'ять РКД із загальною кількістю N=328 пацієнтів з хворобою Паркінсона і дійшли висновку, що доказів недостатньо, і жодних рекомендацій вивести не можливо.

У рекомендаціях S3 щодо лікування тривожних розладів [114] фізичні вправи рекомендуються лише для пацієнтів з панічними розладами/агорафобією. Основою для цього є експертний консенсус, який призвів до рекомендації пропонувати спорт як додаткову терапію.

Обґрунтування рекомендації

Два розглянуті мета-аналізи, в яких досліджували психотерапевтичні втручання для лікування симптомів тривоги у пацієнтів з хворобою Паркінсона, надають переконливі докази впливу КПТ, що підтверджується рекомендаціями керівництва S3 щодо лікування тривожних розладів [114]. Оскільки тривожні розлади та страх прогресування захворювання перетинаються, автори цього розділу також обговорювали використання КПТ у випадках вираженого страху прогресування. Також були враховані рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) в інших цільових групах (наприклад, пацієнти з раком), які показали позитивний вплив КПТ на страх прогресування захворювання (наприклад, [115]). Рекомендація була сформульована на цій основі.

Наразі немає доказів ефективності трудотерапії, тому жодних рекомендацій дати не можна.

Загалом, існує значна потреба в дослідженнях фізичних втручань для лікування тривожних розладів у пацієнтів з хворобою Паркінсона, оскільки симптоми тривоги рідко визначалися як кінцева точка. Тому жодних рекомендацій не було надано.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Когнітивно-поведінкова терапія повинна бути запропонована пацієнтам з хворобою Паркінсона для лікування тривожних розладів.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Рекомендація	Нові положення (2023)
Когнітивно-поведінкова терапія може бути запропонована пацієнтам з хворобою Паркінсона з вираженим страхом прогресування захворювання.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Важливі дослідницькі питання

Виникають такі важливі дослідницькі питання щодо лікування тривожних розладів та тривоги щодо прогресування у пацієнтів з хворобою Паркінсона:

- Які пацієнти з хворобою Паркінсона та з якими характеристиками (наприклад, соціально-демографічними, пов'язаними з захворюванням або (нейро) психологічними факторами) отримують найбільшу користь від КПТ для лікування тривожних розладів?
- Яких ефектів можна очікувати від інших психотерапевтичних підходів (наприклад, підходів, заснованих на усвідомленості, психодинамічної терапії, системної терапії) при лікуванні тривожних розладів у пацієнтів з хворобою Паркінсона?
- Який вплив має КПТ на подолання (дисфункціональних) страхів прогресування захворювання у пацієнтів з хворобою Паркінсона?

Запитання 138: Втома: Наскільки ефективні підходи психо- та ерготерапії, а також фізична терапія порівняно з активними та пасивними контрольними групами в лікуванні втоми у пацієнтів з хворобою Паркінсона?

Доказова база

- Психотерапія: 2 мета-аналізи; 1 поточне рандомізоване контрольоване дослідження, яке не було охоплено мета-аналізами
- Ерготерапія: 0 мета-аналізів; 1 рандомізоване контрольоване дослідження
- Фізичні втручання: 5 мета-аналізів

Пошук літератури в PubMed за ключовими словами «хвороба Паркінсона» ТА «втома» ТА «систематичний огляд» дав 40 результатів, причому п'ять систематичних оглядів з мета-аналізами [97], [116], [117] [107], [105] нарешті були включені як база доказів. Крім того, нещодавній мета-аналіз [118] був включений до розробки рекомендацій щодо лікування.

Результат

Психотерапія

Можна об'єднати різні школи психотерапевтичних втручань. Загальною класифікацією є розмежування між когнітивно-поведінковою терапією (КПТ), психодинамічною терапією та системною терапією. У своєму мета-аналізі 2021 року Луо та ін. [97] включили два дослідження КПТ порівняно з групами активного контролю з n=32 пацієнтами з ХП та не виявили значного впливу на симптоми втоми. Цзян та ін. [116] включили лише одне РКД з n=12 пацієнтами з хворобою Паркінсона до свого мета-аналізу, в якому розглядалося поєднання КПТ зі світлотерапією порівняно з групою плацебо, яка не виявила позитивного впливу на симптоми втоми. Нещодавнє РКД Богосьяна та ін. [119] від 2022 року також не продемонструвало жодного значного впливу втручання на основі усвідомленості порівняно з пасивною контрольною групою на симптоми втоми у пацієнтів з хворобою Паркінсона.

Ерготерапія

Через відсутність досліджень з ерготерапії, які б враховували кінцеву точку втоми, метааналіз не міг бути проведений у жодному з систематичних оглядів. У своєму РКД з N=191 пацієнтом з хворобою Паркінсона, Штуркенбум та ін. [101] також не виявили впливу домашньої трудотерапії на симптоми втоми у пацієнтів з хворобою Паркінсона порівняно з пасивною контрольною групою.

Фізична терапія

У 2015 році до Кокрейнівського огляду Елберса та ін. [117] було включено лише два РКД з N=57 пацієнтами з хворобою Паркінсона, які отримували фізичну терапію, порівняно з пасивними контрольними групами, але позитивного впливу на симптоми втоми визначити не вдалося. Два мета-аналізи щодо специфічних підходів до фізичної терапії (тобто втручань, спрямованих на взаємодію розуму та тіла, та танцювальної терапії) змогли включити лише N=3 ([107]; N=74 пацієнти з хворобою Паркінсона) та N=2 ([105]; N=58 пацієнтів з хворобою Паркінсона) РКД відповідно, які не змогли продемонструвати перевагу фізичної терапії над групами активного та пасивного контролю. Мета-аналіз [116], проведений у 2023 році з N=4 РКД та загальною кількістю N=100 пацієнтів з хворобою Паркінсона, які отримували різні підходи фізичної терапії, показав тенденцію до переваги над групами активного та пасивного контролю. Нещодавній мета-аналіз (Folkerts, у пресі) дозволив охопити 30 РКД щодо різних медикаментозних та немедикаментозних підходів до лікування. Вісім досліджень з 324 пацієнтами з хворобою Паркінсона були включені до мета-аналізу фізичної терапії порівняно з групами активного та пасивного контролю. Було виявлено значний невеликий вплив на симптоми втоми у пацієнтів з хворобою Паркінсона порівняно з групами активного та пасивного контролю.

Обґрунтування рекомендації

На сьогоднішній день майже немає досліджень підходів до психо- та ерготерапії, в яких втома визначалася б як кінцева точка. Наявні на сьогодні дані також не свідчать про ефективність цих методів лікування втоми у пацієнтів із хворобою Паркінсона.

Докази щодо фізичної терапії для лікування симптомів втоми неухильно зростають протягом останніх років. Нещодавній і найбільший мета-аналіз, проведений Фолкертсом та ін. (2023) таким чином забезпечує основу для рекомендації фізичних втручань при існуючій втомі.

Рекомендація: Фізичні втручання при втомі	Нові положення (2023)
Для лікування симптомів втоми у пацієнтів з хворобою Паркінсона слід пропонувати фізичні втручання.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Важливі дослідницькі питання

Щодо нефармакологічного лікування втоми у пацієнтів з хворобою Паркінсона виникають такі важливі дослідницькі питання:

- Які типи фізичної терапії мають найбільший вплив на симптоми втоми у пацієнтів з хворобою Паркінсона?
- Які втручання впливають на які підтипи втоми (тобто фізичну та психічну втому) у пацієнтів з хворобою Паркінсона?
- Які фактори (наприклад, вік, стать, тривалість та тяжкість захворювання) впливають на ефективність фізичної терапії на симптоми втоми у пацієнтів з хворобою Паркінсона?
- Які компоненти повинна включати програма лікування втоми у пацієнтів з хворобою Паркінсона?

Література

1. Macías-García P, Rashid-López R, Cruz-Gómez Á J, Lozano-Soto E, Sanmartino F, Espinosa-Rosso R, González-Rosa JJ. Neuropsychiatric Symptoms in Clinically Defined Parkinson's Disease: An Updated Review of Literature. Behav Neurol. 2022;2022:1213393
2. https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/uebersetzung/_node.html;jsessionid=272C7E204316C0BDAB6ABCAC99C2E713.internet271; Abruf am 13.06.2023.
3. Reiff J, Schmidt N, Riebe B, Breternitz R, Aldenhoff J, Deuschl G, Witt K. Subthreshold depression in Parkinson's disease. Mov Disord. 2011;26(9):1741-4
4. Qin Z, Zhang L, Sun F, Liu H, Fang X, Chan P. Depressive symptoms impacting on health-related quality of life in early Parkinson's disease: results from Chinese L-dopa exposed cohort. Clin Neurol Neurosurg. 2009;111(9):733-7
5. Cong S, Xiang C, Zhang S, Zhang T, Wang H, Cong S. Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of 129 studies. Neurosci Biobehav Rev. 2022;141:104749
6. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE, et al. Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. Mov Disord. 2008;23(14):2004-14
7. Nagayama H, Maeda T, Uchiyama T, Hashimoto M, Nomoto N, Kano O, et al. Anhedonia and its correlation with clinical aspects in Parkinson's disease. J Neurol Sci. 2017;372:403-7

8. van der Velden RMJ, Broen MPG, Kuijf ML, Leentjens AFG. Frequency of mood and anxiety fluctuations in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: A systematic review. *Mov Disord.* 2018;33(10):1521-7
9. Ardouin C, Chéreau I, Llorca PM, Lhommée E, Durif F, Pollak P, Krack P. [Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease]. *Rev Neurol (Paris).* 2009;165(11):845-56
10. den Brok MG, van Dalen JW, van Gool WA, Moll van Charante EP, de Bie RM, Richard E. Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2015;30(6):759-69
11. Broen MP, Narayan NE, Kuijf ML, Dissanayaka NN, Leentjens AF. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2016;31(8):1125-33
12. Berg P, Book K, Dinkel A, Henrich G, Marten-Mittag B, Mertens D, et al. [Fear of progression in chronic diseases]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2011;61(1):32-7
13. Folkerts AK, Haarmann L, Nielsen J, Saliger J, Eschweiler M, Karbe H, et al. Fear of Progression is Determined by Anxiety and Self-Efficacy but not Disease-Specific Parameters in Patients with Parkinson's Disease: Preliminary Data from a Multicenter Cross-Sectional Study. *J Parkinsons Dis.* 2022;12(8):2543-53
14. Kluger BM, Herlofson K, Chou KL, Lou JS, Goetz CG, Lang AE, et al. Parkinson's disease-related fatigue: A case definition and recommendations for clinical research. *Mov Disord.* 2016;31(5):625-31
15. Lou JS. Physical and mental fatigue in Parkinson's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs Aging.* 2009;26(3):195-208
16. Metta V, Logishetty K, Martinez-Martin P, Gage HM, Schartau PE, Kaluarachchi TK, et al. The possible clinical predictors of fatigue in Parkinson's disease: a study of 135 patients as part of international nonmotor scale validation project. *Parkinsons Dis.* 2011;2011:125271
17. Friedman JH, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease: a nine-year follow-up. *Mov Disord.* 2001;16(6):1120-2
18. Herlofson K, Kluger BM. Fatigue in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2017;374:38-41
19. Schrag A. Quality of life and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006;248(1-2):151-7
20. Burn DJ. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17(3):445-54
21. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2002;8(3):193-7
22. Richard IH, Kurlan R. A survey of antidepressant drug use in Parkinson's disease. *Parkinson Study Group. Neurology.* 1997;49(4):1168-70
23. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2003;16(3):178-83
24. Schwarz J, Odin P, Buhmann C, Csoti I, Jost W, Wüllner U, Storch A. Depression in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2011;258(Suppl 2):S336-8
25. Brown RG, MacCarthy B, Gotham AM, Der GJ, Marsden CD. Depression and disability in Parkinson's disease: a follow-up of 132 cases. *Psychol Med.* 1988;18(1):49-55
26. Storch A, Ebersbach G, Fuchs G, Jost WH, Odin P, Reifschneider G, Bauer M. [Depression in Parkinson's disease. Part 1: epidemiology, signs and symptoms, pathophysiology and diagnosis]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2008;76(12):715-24
27. Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. Suicidal ideation in Parkinson's disease. *CNS Spectr.* 2009;14(8):431-6
28. Lemke MR. Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2008;15 Suppl 1:21-5
29. Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Apathy in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;133:657-78
30. Kluger BM. Fatigue in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;133:743-68

31. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2007;22(8):1077-92
32. Nissenbaum H, Quinn NP, Brown RG, Toone B, Gotham AM, Marsden CD. Mood swings associated with the 'on-off' phenomenon in Parkinson's disease. *Psychol Med.* 1987;17(4):899-904
33. Raudino F. Non motor off in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2001;104(5):312-5
34. Kasten M, Kertelge L, Tadic V, Brüggemann N, Schmidt A, van der Vegt J, et al. Depression and quality of life in monogenic compared to idiopathic, early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27(6):754-9
35. <https://www.movementdisorders.org/MDS/Education/Rating-Scales/MDS-Recommended-Rating-Scales.htm>; Abruf am 21.06.2023.
36. Weintraub D, Aarsland D, Chaudhuri KR, Dobkin RD, Leentjens AF, Rodriguez-Violante M, Schrag A. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. *Lancet Neurol.* 2022;21(1):89-102
37. Martinez-Martin P, Leentjens AF, de Pedro-Cuesta J, Chaudhuri KR, Schrag AE, Weintraub D. Accuracy of screening instruments for detection of neuropsychiatric syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016;31(3):270-9
38. Mueller C, Rajkumar AP, Wan YM, Velayudhan L, Ffytche D, Chaudhuri KR, Aarsland D. Assessment and Management of Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease. *CNS Drugs.* 2018;32(7):621-35
39. DGN. S3-Leitlinie Parkinson-Syndrom, idiopathisch. Online: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-010k_S3_Parkinson_Syndrome_Idiopathisch_2016-06-abgelaufen.pdf; (abgerufen am 21.06.2023).
40. Elbers RG, Rietberg MB, van Wegen EE, Verhoef J, Kramer SF, Terwee CB, Kwakkel G. Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke: a systematic review of measurement properties. *Qual Life Res.* 2012;21(6):925-44
41. Falup-Pecurariu C. Fatigue assessment of Parkinson's disease patient in clinic: specific versus holistic. *J Neural Transm (Vienna).* 2013;120(4):577-81
42. Bruno AE, Sethares KA. Fatigue in Parkinson disease: an integrative review. *J Neurosci Nurs.* 2015;47(3):146-53
43. Williams JR, Hirsch ES, Anderson K, Bush AL, Goldstein SR, Grill S, et al. A comparison of nine scales to detect depression in Parkinson disease: which scale to use? *Neurology.* 2012;78(13):998-1006
44. <https://www.movementdisorders.org/MDS/Education/Rating-Scales/MDS-Recommended-Rating-Scales.htm>; Abruf am 12.06.2023.
45. Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE, et al. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2008;23(14):2015-25
46. Mehnert A, Herschbach P, Berg P, Henrich G, Koch U. [Fear of progression in breast cancer patients--validation of the short form of the Fear of Progression Questionnaire (FoP-Q-SF)]. *Z Psychosom Med Psychother.* 2006;52(3):274-88
47. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2015;14(5):518-31
48. Witt K, Daniels C, Herzog J, Lorenz D, Volkmann J, Reiff J, et al. Differential effects of L-dopa and subthalamic stimulation on depressive symptoms and hedonic tone in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006;18(3):397-401
49. Fung VS, Herawati L, Wan Y. Quality of life in early Parkinson's disease treated with levodopa/carbidopa/entacapone. *Mov Disord.* 2009;24(1):25-31
50. Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieve C, Massey D, Rascol O, 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(6):573-80

51. Ji N, Meng P, Xu B, Zhou X. Efficacy and safety of pramipexole in Parkinson's disease with anxiety or depression: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Transl Res.* 2022;14(3):1757-64
52. Jiang DQ, Jiang LL, Wang Y, Li MX. The role of pramipexole in the treatment of patients with depression and Parkinson's disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Psychiatr.* 2021;61:102691
53. Leentjens AF, Koester J, Fruh B, Shephard DT, Barone P, Houben JJ. The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Clin Ther.* 2009;31(1):89-98
54. Rektorová I, Rektor I, Bares M, Dostál V, Ehler E, Fanfrdlová Z, 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(4):399-406
55. Ziaei E, Emami Ardestani P, Chitsaz A. Comparison of pramipexole and citalopram in the treatment of depression in Parkinson's disease: A randomized parallel-group trial. *J Res Med Sci.* 2022;27:55
56. Barone P, Scarzella L, Marconi R, Antonini A, Morgante L, Bracco F, et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol.* 2006;253(5):601-7
57. Pahwa R, Stacy MA, Factor SA, Lyons KE, Stocchi F, Hersh BP, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2007;68(14):1108-15
58. 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(11):1453-61
59. Castrioto A, Thobois S, Anheim M, Quesada JL, Lhommée E, Klinger H, et al. A randomized controlled double-blind study of rotigotine on neuropsychiatric symptoms in de novo PD. *NPJ Parkinsons Dis.* 2020;6(1):41
60. Ray Chaudhuri K, Martinez-Martin P, Antonini A, Brown RG, Friedman JH, Onofrj M, et al. Rotigotine and specific non-motor symptoms of Parkinson's disease: post hoc analysis of RECOVER. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(7):660-5
61. Yan J, Ma H, Liu A, Huang J, Wu J, Yang J. Efficacy and Safety of Rotigotine Transdermal Patch on Neuropsychiatric Symptoms of Parkinson's Disease: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Neurol.* 2021;12:722892
62. Wang HT, Wang L, He Y, Yu G. Rotigotine transdermal patch for the treatment of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Neurol Sci.* 2018;393:31-8
63. Lemke MR, Brecht HM, Koester J, Reichmann H. Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006;248(1-2):266-70
64. Lemke MR, Brecht HM, Koester J, Kraus PH, Reichmann H. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17(2):214-20
65. Thobois S, Lhommée E, Klinger H, Ardouin C, Schmitt E, Bichon A, et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. *Brain.* 2013;136(Pt 5):1568-77
66. Fabbri M, Barbosa R, Rascol O. Off-time Treatment Options for Parkinson's Disease. *Neurol Ther.* 2023;12(2):391-424
67. Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Pochon JB, Levy R, Dubois B. Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia.* 2002;40(13):2257-67
68. Pérez-Pérez J, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Fernández-Bobadilla R, Sierra S, Pascual-Sedano B, et al. Head-to-Head Comparison of the Neuropsychiatric Effect of Dopamine

Agonists in Parkinson's Disease: A Prospective, Cross-Sectional Study in Non-demented Patients. *Drugs Aging*. 2015;32(5):401-7

69. Sawada H, Umemura A, Kohsaka M, Tomita S, Park K, Oeda T, Yamamoto K. Pharmacological interventions for anxiety in Parkinson's disease sufferers. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(10):1071-6

70. Prediger RD, Matheus FC, Schwarzbald ML, Lima MM, Vital MA. Anxiety in Parkinson's disease: a critical review of experimental and clinical studies. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):115-24

71. Troeung L, Egan SJ, Gasson N. A meta-analysis of randomised placebo-controlled treatment trials for depression and anxiety in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2013;8(11):e79510

72. Schifitto G, Friedman JH, Oakes D, Shulman L, Comella CL, Marek K, Fahn S. Fatigue in levodopa-naïve subjects with Parkinson disease. *Neurology*. 2008;71(7):481-5

73. Lou JS, Kearns G, Benice T, Oken B, Sexton G, Nutt J. Levodopa improves physical fatigue in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mov Disord*. 2003;18(10):1108-14

74. Hauser RA, Slawek J, Barone P, Dohin E, Surmann E, Asgharnejad M, Bauer L. Evaluation of rotigotine transdermal patch for the treatment of apathy and motor symptoms in Parkinson's disease. *BMC Neurol*. 2016;16:90

75. 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(3):724-8

76. Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, Barone P, Mizuno Y, Salin L, et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(15):2542-9

77. Maillet A, Météreau E, Tremblay L, Favre E, Klinger H, Lhommée E, et al. Serotonergic and Dopaminergic Lesions Underlying Parkinsonian Neuropsychiatric Signs. *Mov Disord*. 2021;36(12):2888-900

78. Maillet A, Krack P, Lhommée E, Météreau E, Klinger H, Favre E, et al. The prominent role of serotonergic degeneration in apathy, anxiety and depression in de novo Parkinson's disease. *Brain*. 2016;139(Pt 9):2486-502

79. Pagonabarraga J, Tinazzi M, Caccia C, Jost WH. The role of glutamatergic neurotransmission in the motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease: Clinical cases and a review of the literature. *J Clin Neurosci*. 2021;90:178-83

80. Nationale Versorgungs-Leitlinie für Unipolare Depression. NVL-Programm 2022. Online: <https://www.leitlinien.de/themen/depression/version-3> (abgerufen am 13.06.2023).

81. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology*. 2009;72(10):886-92

82. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, et al. The impact of treatment of depression on quality of life, disability and relapse in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(9):1325-32

83. Skapinakis P, Bakola E, Salanti G, Lewis G, Kyritsis AP, Mavreas V. Efficacy and acceptability of selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurol*. 2010;10:49

84. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26 Suppl 3(0 3):S42-80

85. Cattaneo C, Müller T, Bonizzoni E, Lazzeri G, Kottakis I, Keywood C. Long-Term Effects of Safinamide on Mood Fluctuations in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(4):629-34

86. Santos García D, Labandeira Guerra C, Yáñez Baña R, Cimas Hernando MI, Cabo López I, Paz González JM, et al. Safinamide Improves Non-Motor Symptoms Burden in Parkinson's Disease: An Open-Label Prospective Study. *Brain Sci*. 2021;11(3)

87. Pauletti C, Locuratolo N, Mannarelli D, Maffucci A, Petritis A, Menini E, Fattapposta F. Fatigue in fluctuating Parkinson's disease patients: possible impact of safinamide. *J Neural Transm (Vienna)*. 2023;130(7):915-23
88. Andersen J, Aabro E, Gulmann N, Hjelmsted A, Pedersen HE. Anti-depressive treatment in Parkinson's disease. A controlled trial of the effect of nortriptyline in patients with Parkinson's disease treated with L-DOPA. *Acta Neurol Scand*. 1980;62(4):210-9
89. Devos D, Dujardin K, Poirot I, Moreau C, Cottencin O, Thomas P, et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2008;23(6):850-7
90. Antonini A, Tesei S, Zecchinelli A, Barone P, De Gaspari D, Canesi M, et al. Randomized study of sertraline and low-dose amitriptyline in patients with Parkinson's disease and depression: effect on quality of life. *Mov Disord*. 2006;21(8):1119-22
91. Meloni M, Puligheddu M, Carta M, Cannas A, Figorilli M, Defazio G. Efficacy and safety of 5-hydroxytryptophan on depression and apathy in Parkinson's disease: a preliminary finding. *Eur J Neurol*. 2020;27(5):779-86
92. da Silva TM, Munhoz RP, Alvarez C, Naliwaiko K, Kiss A, Andreatini R, Ferraz AC. Depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of omega-3 fatty-acid supplementation. *J Affect Disord*. 2008;111(2-3):351-9
93. Mendonça DA, Menezes K, Jog MS. Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord*. 2007;22(14):2070-6
94. Lou JS, Dimitrova DM, Park BS, Johnson SC, Eaton R, Arnold G, Nutt JG. Using modafinil to treat fatigue in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(6):305-10
95. Tyne HL, Taylor J, Baker GA, Steiger MJ. Modafinil for Parkinson's disease fatigue. *J Neurol*. 2010;257(3):452-6
96. Zhang Q, Yang X, Song H, Jin Y. Cognitive behavioral therapy for depression and anxiety of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. 2020;39:101111
97. Luo F, Ye M, Lv T, Hu B, Chen J, Yan J, et al. Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy on Mood Disorders, Sleep, Fatigue, and Quality of Life in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2021;12:793804
98. Xie CL, Wang XD, Chen J, Lin HZ, Chen YH, Pan JL, Wang WW. A systematic review and meta-analysis of cognitive behavioral and psychodynamic therapy for depression in Parkinson's disease patients. *Neurol Sci*. 2015;36(6):833-43
99. Bomasang-Layno E, Fadlon I, Murray AN, Himelhoch S. Antidepressive treatments for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(8):833-42; discussion
100. Wang Y, Sun X, Li F, Li Q, Jin Y. Efficacy of non-pharmacological interventions for depression in individuals with Parkinson's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:1050715
101. Sturkenboom IH, Graff MJ, Hendriks JC, Veenhuizen Y, Munneke M, Bloem BR, Nijhuis-van der Sanden MW. Efficacy of occupational therapy for patients with Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):557-66
102. Tian J, Kang Y, Liu P, Yu H. Effect of Physical Activity on Depression in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(11)
103. Yang Y, Wang G, Zhang S, Wang H, Zhou W, Ren F, et al. Efficacy and evaluation of therapeutic exercises on adults with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):813
104. Gollan R, Ernst M, Lieker E, Caro-Valenzuela J, Monsef I, Dresen A, et al. Effects of Resistance Training on Motor- and Non-Motor Symptoms in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(6):1783-806

105. Wang LL, Sun CJ, Wang Y, Zhan TT, Yuan J, Niu CY, et al. Effects of dance therapy on non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2022;34(6):1201-8
106. Zhang Q, Hu J, Wei L, Jia Y, Jin Y. Effects of dance therapy on cognitive and mood symptoms in people with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract.* 2019;36:12-7
107. Wang K, Li K, Zhang P, Ge S, Wen X, Wu Z, et al. Mind-Body Exercises for Non-motor Symptoms of Patients With Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:770920
108. Song R, Grabowska W, Park M, Osypiuk K, Vergara-Diaz GP, Bonato P, et al. The impact of Tai Chi and Qigong mind-body exercises on motor and non-motor function and quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;41:3-13
109. Jin X, Wang L, Liu S, Zhu L, Loprinzi PD, Fan X. The Impact of Mind-body Exercises on Motor Function, Depressive Symptoms, and Quality of Life in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;17(1)
110. Cugusi L, Solla P, Serpe R, Carzedda T, Piras L, Oggianu M, et al. Effects of a Nordic Walking program on motor and non-motor symptoms, functional performance and body composition in patients with Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation.* 2015;37(2):245-54
111. Sacheli MA, Neva JL, Lakhani B, Murray DK, Vafai N, Shahinfard E, et al. Exercise increases caudate dopamine release and ventral striatal activation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2019;34(12):1891-900
112. Sajatovic M, Ridgel AL, Walter EM, Tatsuoka CM, Colón-Zimmermann K, Ramsey RK, et al. A randomized trial of individual versus group-format exercise and self-management in individuals with Parkinson's disease and comorbid depression. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:965-73
113. Abuofar R, AlKaabi R, Mohamed Saleh A, Zerough U, Hartley T, van Niekerk SM, et al. The effect of physical exercise on anxiety in people with parkinson's disease: A systematic review of randomized control trials. *NeuroRehabilitation.* 2023;52(3):387-402
114. (DGPM) DGfPMuÄPeV. S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen, Version 2.0, 06.04.2021. Online: https://register.awmf.org/assets/guidelines/051-028k_S3_Behandlung-von-Angststoerungen_2021-06.pdf (abgerufen am 13.06.2023).
115. Herschbach P, Book K, Dinkel A, Berg P, Waadt S, Duran G, et al. Evaluation of two group therapies to reduce fear of progression in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2010;18(4):471-9
116. Jiang C, Luo Y, Qu Y, Wang C, Li Z, Zhou J, Xu Z. Pharmacological and Behavioral Interventions for Fatigue in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2023;8919887231163291
117. Elbers RG, Verhoef J, van Wegen EE, Berendse HW, Kwakkel G. Interventions for fatigue in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(10):Cd010925
118. Folkerts AK, Nielsen J, Gollan R, Lansu A, Solfronk D, Monsef I, et al. Physical Exercise as a Potential Treatment for Fatigue in Parkinson's Disease? A Systematic Review and Meta-Analysis of Pharmacological and Non-Pharmacological Interventions. *J Parkinsons Dis.* 2023;13(5):659-79
119. Bogosian A, Hurt CS, Hindle JV, McCracken LM, Vasconcelos ESDA, Axell S, et al. Acceptability and Feasibility of a Mindfulness Intervention Delivered via Videoconferencing for People With Parkinson's. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2022;35(1):155-67

3.14 Компульсивні розлади

Автори: Карстен Вітт, Тіло ван Еймерен

Запитання 139: Які тести підходять для виявлення порушень контролю імпульсів у пацієнтів із хворобою Паркінсона порівняно з пацієнтами без порушень контролю імпульсів?

Передумови

Мета-аналіз, що охопив 30 досліджень та врахував 7142 пацієнтів з ХП з тривалістю захворювання понад 3 роки, показав поширеність депресивних розладів у 47,2%, апатії – у 45,5%, тривожних розладів – у 42,9%, психотичних розладів – у 19,4% та розладів контролю імпульсів (РКІ) – у 18,5% [1]. Це робить РКІ п'ятим за поширеністю нейроповедінковим розладом при ХП. У найбільшому на сьогодні дослідженні для оцінки симптомів РКІ у понад 3000 пацієнтів з ХП РКІ було виявлено у 14% пацієнтів. Третина з них страждала від кількох симптомів РКІ [2]. Багатоцентрове французьке дослідження продемонструвало 5-річну частоту виникнення РКІ у пацієнтів з ХП на рівні 46% [3]. РКІ в основному складається з чотирьох поведінкових розладів:

- Ігрова залежність визначається як постійна або повторювана ігрова поведінка, яка завдає шкоди пацієнту через фінансові втрати, відмова від якої супроводжується дисфорією та загостренням, і неконтрольованою ігровою поведінкою [4].

- Патологічна купівельна поведінка — це постійна або повторювана купівельна поведінка, яка не відповідає доходу покупця або така, що не має жодного значення для покупки. Часто трапляються фінансові втрати та борги [5].

- Гіперсексуальність визначається як ненормальний інтерес або надмірна захопленість сексуальним контентом, думками, порнографією та може супроводжуватися неналежною самостимуляційною поведінкою або використанням сексуальних послуг. Експлібіціоністська поведінка, парафілія або зоофілія рідко пов'язані [6].

- Переїдання визначається як надмірно високе споживання їжі протягом короткого періоду часу, що призводить до збільшення ваги та може бути пов'язане з порушенням метаболізму організму [7].

Коментар робочої групи: в діючий в Україні класифікації МКХ-10 ігрова залежність визначається як патологічний потяг до азартних ігор (F63.0), Патологічний потяг до шопінгу не має окремого шифру, але може бути діагностований в межах рубрики F63.8, Експлібіціонізм відповідає критеріям рубрики F65.2 - нервова булімія - F50.2

Інші поведінкові аномалії можна диференціювати від РКІ, такі як синдром дофамінергічної дисрегуляції (СДД) та пандінг [8]. Синдром ДДС передбачає неналежне використання дофамінергічних препаратів, переважно швидкодіючих, таких як розчинна леводопа, у дозах, що перевищують достатні для контролю рухових симптомів [9]. Пандінг описує повторювану, непродуктивну та здебільшого стереотипну поведінку [8]. Навіть якщо згадані тут теми представляють більшість випадків ІКС, в окремих випадках можуть проявлятися дуже індивідуальні патологічні моделі поведінки з характеристиками РКІ, які можуть включати татування, kleptomaniю, необережне водіння та багато інших сфер. Дуже широкий клінічний спектр поведінкових аномалій при ХП вимагає детального медичного анамнезу, навіть поза межами використання стандартизованої процедури тестування. Оскільки поведінкові моделі під час проведення РКІ не обов'язково передбачають особисті страждання пацієнта, і навіть виникають емоції задоволення під час проведення РКІ [3], рекомендується доповнювати медичний анамнез сторонніми дослідженнями. Оскільки РКІ може розпочатись будь-коли під час захворювання, а також зі значною залежністю від терапії агоністами дофамінових рецепторів [10], необхідна постійна увага до виявлення РКІ при ХП.

Оскільки РКІ пов'язаний із самоушкодженням або заподіянням шкоди іншим та значно знижує якість життя пацієнта [11], рекомендована адекватна діагностика.

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed дав 386 досліджень за пошуковим терміном «хвороба Паркінсона ТА контроль імпульсів ТА скринінг АБО анкета». Після перегляду анотацій та відповідних повних текстів, жодних подальших досліджень з літературних посилань не було вилучено. Було враховано той факт, що запропоновані діагностичні інструменти, валідовані німецькою мовою. У німецькомовних країнах було показано валідовану процедуру тестування, яку досліджували у більшій когорті (рівень доказовості 2).

Результат

Процедури тестування: До 2009 року використовувалися шкали, розроблені переважно для оцінки психічних захворювань, і тому не були валідовані для РКІ при ХП. Прикладами є шкала імпульсивності Барратта та тривимірний особистісний опитувальник.

В англо-американському контексті, інвентаризація синдрому порушення регуляції дофаміну при хворобі Паркінсона – пацієнт та доглядач (DDS-PC) була валідована на невеликій вибірці [12]. «Шкала контролю імпульсів Паркінсона для оцінки тяжкості імпульсивної поведінки при хворобі Паркінсона» (PICS) [13] та шкала Ардуена [14] – це чутливі тестові інструменти, валідовані для англо-американських та франкомовних країн відповідно [15]. «Опитувальник імпульсивно-компульсивних розладів при хворобі Паркінсона» (QUIP) також доступний у вигляді валідованого перекладу німецькою мовою. Шкала містить 3 секції. Перший розділ охоплює ігрову залежність, компульсивний шопінг, гіперсексуальність та розлади харчової поведінки, розділ 2 – інші компульсивні моделі поведінки (вживання алкоголю, захоплення хобі та ритуалізована ходьба), а розділ 3 – надмірне вживання ліків. Опитування QUIP проводиться на предмет виникнення симптомів РКІ як протягом усього перебігу захворювання (QUIP-будь-коли), так і на момент опитування (QUIP-поточний). Анкета заповнюється за шкалою оцінки QUIP (QUIP-RS), яка описує тяжкість симптомів. Порівняно зі стандартом детальної оцінки психіатричних симптомів, оригінальна американська версія QUIP продемонструвала дуже хорошу чутливість для виявлення нейропсихіатричних розладів у спектрі РКІ [16]. Німецький переклад також показав, що QUIP був чутливим тестом з чутливістю для РКІ 68–91% у QUIP-поточний та 68–91% у QUIP-будь-коли [17]. Автори міжнародного біцентричного дослідження дійшли висновку, що QUIP є придатним методом скринінгу для виявлення симптомів РКІ у німецькомовних країнах. Після позитивного тесту слід провести детальне психіатричне обстеження, щоб оцінити індивідуальний ступінь та тяжкість цих симптомів залежно від індивідуальної життєвої ситуації та розробити відповідну концепцію лікування.

У огляді шкал для оцінки симптомів РКІ, замовленому Товариством рухових розладів, QUIP рекомендовано як єдиний інструмент скринінгу [18].

Фактори ризику: Знання факторів ризику розвитку РКІ у пацієнтів з ХП сприяє створенню персоналізованого профілю ризику, який може бути корисним з точки зору інформації про лікування, ймовірності виникнення РКІ та частоти скринінгу на наявність симптомів РКІ. Прийом агоністів дофамінових рецепторів пов'язаний з найвищим ризиком розвитку РКІ і детально пояснюється в наступному питанні. Інші фактори ризику є генетичними, включаючи поліморфізми дофамінергічної системи (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, KMT, DAT) [19], але вони недоступні для рутинного клінічного тестування та не є корисними, враховуючи різноманіття поліморфізмів. Інші фактори ризику включають сімейний анамнез алкогольної чи ігрової залежності або історію ігрової залежності, молодший вік, чоловічу стать, депресію, тривожні розлади, ранній вік початку захворювання [2] та наявність алекситимії [20].

Обґрунтування рекомендації

Діагностичний тест, представлений тут, який має на меті якісну та кількісну оцінку РКІ, базується на валідації за допомогою когортного дослідження; подальша рекомендація відповідає висновку експерта.

Рекомендація	Нові положення (2023)
• Для виявлення розладів контролю імпульсів слід використовувати тест QUIP. • Тест QUIP як скринінговий тест слід доповнювати медичною історією та медичною історією третьої сторони.	
Сила консенсусу: 96,7%, сильний консенсус	

Запитання 140: Наскільки ефективна зміна дофамінергічної медикаментозної терапії хвороби Паркінсона в лікуванні розладів контролю імпульсів при хворобі Паркінсона порівняно з відсутністю змін у медикаментозній терапії?

Передумова

Агоністи дофамінових рецепторів збільшують ризик розвитку РКІ у 2–3,5 рази і тому є найбільшим фактором ризику розвитку РКІ. Патофізіологія РКІ до кінця не вивчена. Мезолімбічна дофамінергічна система, яка зважає очікувані та отримані винагороди одна проти одної в контексті винагороди [21] (помилка прогнозування винагороди), а також низхідний контроль функціональних зв'язків з передньою поясною звивиною (контроль гальмування) [22], [23] та орбітофронтальною корою (оцінка винагороди та активація спогадів, пов'язаних з винагородою [24], [25]), які важливі для інтерпретації винагороди, беруть участь у розвитку ІКС [26]. Денервація мезолімбічних нейронів, індукована хворобою Паркінсона, та нефізіологічна постсинаптична стимуляція, індукована лікарськими засобами [27], викликають сенсibilізацію D2/D3 рецепторів, які відіграють ключову роль у розвитку ІКС [28] та посилюються профілем спорідненості агоністів дофамінових рецепторів до D2/D3. Хоча агоністи дофамінових рецепторів в першу чергу відповідають за запуск РКІ у цій моделі, РКІ також були описані при застосуванні вищих доз леводопи [2], амантадину [29], кишкового гелю леводопи/карбідопи [30] та інгібіторів MAO-B [31], що можна пояснити їх прямим або непрямым дофамінергічним ефектом.

РКІ були описані у всіх неерготамінних агоністів дофамінових рецепторів [32], [31], [33]. Окремі агоністи дофамінових рецепторів пов'язані з різними ризиками розвитку РКІ, причому ризик для праміпексолу та ропінеролу вищий, ніж для ротиготину [32]. Ці відмінності можуть бути зумовлені специфічною спорідненістю препарату до D2/D3 рецепторів, тривалістю їхньої дії, шляхом введення (перорально чи трансдермально) та, разом, відмінностями у фармакокінетиці або фармакодинаміці. Оскільки пірибедил, що призначений за рецептом лікарського засобу, недоступний у багатьох країнах, різноманітність у призначенні препарату на міжнародному рівні також може спотворювати цю картину (і, наприклад, про пірибедил повідомляти рідше).

Ця інформація підводить до першого підпитання цієї настанови, яке стосується того, чи можна рекомендувати зміну між агоністами дофамінових рецепторів у разі виникнення РКІ. Окрім припинення прийому агоністів дофамінових рецепторів, яке часто супроводжується погіршенням рухових функцій, неприйнятним для пацієнта, перехід на безперервну інфузію леводопи/карбідопи у кишковому гелі є можливим варіантом для підтримки рухових функцій та уникнення прийому агоністів дофамінових рецепторів.

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed за ключовим словом «хвороба Паркінсона ТА контроль імпульсів ТА управління АБО лікування» дав 532 результати, які були оцінені за назвою, анотацією та, де це було доречно, повним текстом з урахуванням трьох підпитань.

Питання ефективності зміни дофамінергічних препаратів для лікування РКІ передбачає кілька можливих змін у дофамінергічних препаратах, які були досліджені окремо тут.

1. Перехід між агоністами дофамінових рецепторів з обґрунтуванням того, що різна спорідненість до D2/D3 рецепторів впливає на клінічну картину.

Тут було знайдено ретроспективне дослідження та серію випадків. Рандомізованих досліджень на цю тему немає.

2. Зміна дофамінергічних препаратів шляхом зменшення дози агоніста дофамінових рецепторів або навіть його припинення. Це часто призводить до початку лікування леводопою або корекції її дози.

Існують обсерваційні дослідження з цього питання, але немає рандомізованих клінічних випробувань.

3. Зміна дофамінергічних препаратів може включати перехід з терапії агоністами дофамінових рецепторів на кишковий гель леводопи/карбідопи (LCIG) або кишковий гель леводопи/ентакапону/карбідопи (LECIG).

Для підпитання 3 знадобився розширений пошук відповідної літератури. Пошук літератури було проведено за ключовим словом «Хвороба Паркінсона ТА контроль імпульсів ТА кишковий АБО порожній кишечник АБО гель». Серед 17 результатів було кілька серій випадків та одне обсерваційне дослідження.

Результат

Зміна агоніста дофамінових рецепторів для лікування РКІ

У постфактумному аналізі досліджень 4-ї фази щодо активного інгредієнта ротиготину було оцінено дані загалом 786 пацієнтів з ХП протягом періоду до 6 років. РКІ був зареєстрований як побічний ефект у 9% пацієнтів, 97% з яких були класифіковані як легкі або помірні, що призвело до припинення прийому ротиготину у 9,9% цих пацієнтів [10]. У проспективному обсерваційному дослідженні, що включало 233 пацієнтів з ХП, які приймали агоністи дофамінових рецепторів, 39% пацієнтів відповідали критеріям для РКІ. Праміпексол і ропінерол частіше призводили до розвитку РКІ (42%), ніж ротиготин (19%, $p < 0,01$) [31]. Ретроспективний аналіз 82 пацієнтів, які перейшли на підшкірну терапію апоморфіном, включав 7 пацієнтів з РКІ. Хоча РКІ покращився або зник у цих пацієнтів, у 6 пацієнтів розвинулися нові РКІ [34]. У проспективному багатоцентровому європейському дослідженні 425 пацієнтів з хворобою Паркінсона, які отримували агоністи дофамінових рецепторів, спостерігалися на предмет виникнення РКІ [35]. Поширеність РКІ становила 4,9% для ротиготину, 6,6% для праміпексолу пролонгованої дії та 19% для праміпексолу без пролонгації [35]. У літературі не було знайдено досліджень, які б показували перехід на агоністи дофамінових рецепторів зі зменшенням ризиком розвитку РКІ. З цих даних можна зробити висновок, що агоністи дофамінових рецепторів мають різні ризики розвитку РКІ, але з цього не можна вивести рекомендацію щодо переходу на інший агоніст дофамінових рецепторів з метою лікування РКІ.

Припинення прийому агоністів дофамінових рецепторів для лікування РКІ

У ранньому дослідженні серії пацієнтів з цієї теми було показано, що 80% пацієнтів з РКІ позбулись РКІ після зниження дози; після припинення прийому агоністів дофамінових рецепторів всі спостережувані пацієнти не мали РКІ [36]. Спостереження за 30 пацієнтами з хворобою Паркінсона з РКІ, у яких терапію агоністів дофамінових рецепторів було припинено, спостерігалось зниження РКІ на 50% протягом першого року та ще на 20% протягом другого року після припинення прийому [3]. Значне зниження дози також було ефективним. Таким чином, припинення прийому агоністів дофамінових рецепторів є ефективним методом

лікування РКІ, що виник під час їх прийому. Якщо припинення лікування не є успішним, наприклад, у контексті виникнення синдрому відміни агоністів дофамінових рецепторів (СВАД) дозу слід поступово зменшувати до найнижчої переносимої дози.

Перехід з агоністів дофамінових рецепторів на безперервну інфузію леводопи/карбідопи у вигляді кишкового гелю (LCIG) або леводопи/ентакапону/карбідопи у вигляді кишкового гелю (LECIG).

У серії випадків описано 8 пацієнтів з хворобою Паркінсона, у яких розвинувся РКІ під час прийому агоністів дофамінових рецепторів та яких перевели на терапію LCIG. Після 3 років терапії 2 з 8 пацієнтів з хворобою Паркінсона все ще страждали на РКІ [37]. У міжнародному проспективному обсерваційному дослідженні 62 пацієнти з хворобою Паркінсона спостерігались протягом 6 місяців. Сумарний бал за шкалою QUIP-RS зменшився на 64,4% протягом 6 місяців [38]. В іншій серії випадків 6 пацієнтів з хворобою Паркінсона та РКІ були переведені на терапію LCIG. За словами авторів [39], через 24 тижні симптоми РКІ «майже повністю» зникли у всіх пацієнтів. У всіх серіях випадків з цієї теми пацієнтів перевели на терапію LCIG саме через РКІ, а не через супутні захворювання. Клінічні та демографічні дані цієї серії випадків показують наявність рухових коливань, що вказує на те, що пацієнти мали показання до непероральної подальшої терапії. Для препарату LECIG досліджень з цієї теми не знайдено. Таким чином, серія випадків показує, що терапія LCIG може ефективно лікувати РКІ у пацієнтів з хворобою Паркінсона, яким є показання до подальшої парентеральної терапії.

Обґрунтування рекомендації

Докази ґрунтуються на обсерваційних дослідженнях та звітах про випадки захворювання або серіях випадків без рандомізованих контрольованих досліджень. Терапевтичні підходи можна вивести з цих досліджень та рекомендувати на основі помірних доказів.

Рекомендація	Нові положення (2023)
● Перед застосуванням агоністів дофамінових рецепторів пацієнтів слід оцінити на ризик щодо виникнення РКІ. ● Припинення прийому агоністів дофамінових рецепторів є ефективним методом лікування РКІ. Ми рекомендуємо поступове зменшення дози агоністів дофамінових рецепторів. ● У разі побічних ефектів від зниження дози агоніста дофамінових рецепторів (наприклад, розвитку синдрому відміни агоніста дофамінових рецепторів), їх дозу слід зменшити до найнижчої переносимої дози. ● Для пацієнтів, яким показана подальша терапія парентеральними препаратами, для лікування РКІ можна розглянути терапію кишковим гелем леводопи-карбідопи.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 141: Наскільки ефективні недофамінергічні фармакотерапевтичні методи лікування розладів контролю імпульсів при хворобі Паркінсона порівняно з відсутністю недофамінергічної фармакотерапії або плацебо?

Передумови

Хоча припинення терапії агоністами дофамінових рецепторів є ефективним методом лікування РКІ при ХП, різке зниження дози або припинення їх прийому може призвести до нестерпного погіршення рухового стану, погіршення немоторних симптомів та/або спричинити СВАД. Ці вторинні симптоми часто нестерпні для пацієнта. У цих випадках терапію агоністами дофамінових рецепторів не можна припинити або її дозу не можна достатньо зменшити. Через рік після припинення прийому агоністів дофамінових рецепторів

до 50% пацієнтів з хворобою Паркінсона все ще можуть мати РКІ, а через 2 роки цей показник складає 30% [3]. З цієї причини ми шукали фармакотерапію, яка лікує РКІ на основі недофамінергічного механізму. Огляд, серед іншого, зосередився на речовинах, які успішно використовуються для боротьби із залежністю.

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed включав пошуковий термін «хвороба Паркінсона ТА контроль імпульсів ТА управління АБО лікування» та дав 517 результатів, серед яких систематично шукалися варіанти недофамінергічної терапії. Було знайдено два плацебо-контрольовані дослідження та численні серії випадків та звіти про випадки.

Результат

Налтрексон, антагоніст опіюїдних рецепторів, оцінювали в рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 50 пацієнтів з хворобою Паркінсона та РКІ. При добовій дозі від 50 до 100 мг налтрексон не досяг первинної кінцевої точки (CGI-важкість), але вторинної кінцевої точки (зменшення тяжкості симптомів РКІ у QUIP-RS) було досягнуто [40].

У подвійному сліпому перехресному дослідженні досліджували ефективність амантадину в дозі 200 мг/добу щодо ігрової залежності у пацієнтів з хворобою Паркінсона. У цьому 17-тижневому дослідженні дозування агоніста дофамінових рецепторів залишалося постійним. Ігрова залежність зникла або значно зменшилася при застосуванні амантадину. Терапевтичний ефект почався вже через 4 дні [41]. Існують повідомлення про випадки, що описують розвиток РКІ на тлі застосування амантадину [42], [43], що також було зазначено в епідеміологічному дослідженні на цю тему [2].

П'ятнадцять пацієнтів з хворобою Паркінсона, у яких не спостерігалось покращення показників РКІ навіть при зменшенні дози дофаміну та леводопи, отримували у відкритому дослідженні протисудомний препарат зонісамід у дозі до 200 мг/день та продемонстрували клінічне покращення за шкалою CGI та шкалою імпульсивності Барратта [44].

У серії випадків з 4 пацієнтів застосування клозапіну (12,5–37,5 мг/день) призвело до повної ремісії РКІ, незважаючи на продовження прийому агоністів дофамінових рецепторів [45]. Існують подальші позитивні повідомлення про випадки застосування клозапіну [46], [47]. Клозапін несе ризик дозозалежного агранулоцитозу. Троє пацієнтів були успішно проліковані вальпроєвою кислотою [48].

В окремих повідомленнях описано застосування низьких доз рисперидону та кветіапіну [47].

Усі згадані тут методи лікування не є затвердженими; немає схвалених препаратів для лікування РКІ при ХП.

Обґрунтування рекомендації

Виходячи з наведених вище доказів, існує лише одне плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження за участю пацієнтів із ігровою залежністю.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Недофамінергічні терапевтичні підходи не слід використовувати через недостатність доказів.	
Сила консенсусу: 96,7%, сильний консенсус	

Запитання 142: Наскільки ефективні підходи поведінкової терапії в лікуванні розладів контролю імпульсів у пацієнтів з ХП порівняно з відсутністю поведінкової терапії?

Передумови

Багато пацієнтів мають зрозуміле бажання нефармакологічної терапії для лікування своїх симптомів. Крім того, як пояснювалося вище, було показано, що навіть припинення прийому агоністів дофамінових рецепторів не призводить до негайної, а у деяких пацієнтів і до повної ремісії симптомів РКІ. Припинення прийому агоністів дофамінових рецепторів також несе ризик погіршення рухового стану та більших проявів немоторних симптомів, що навіть призводить до розвитку СВАД. Тому вітаються нефармакологічні терапевтичні підходи окремо або в поєднанні з лікуванням лікарськими засобами.

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed дав лише 11 результатів за пошуковим терміном «хвороба Паркінсона ТА контроль імпульсів ТА когнітивно-поведінкова АБО психологічна терапія АБО психологічне втручання АБО КПТ». Після перегляду анотацій та змісту, з літературних джерел було вилучено додаткові дослідження, і зрештою було відібрано 19 статей, які були включені до цієї настанови. Було знайдено рандомізоване контрольоване дослідження з вибіркою 27 пацієнтів з хворобою Паркінсона. у цьому огляді літератури, а також у кількох тематичних дослідженнях та оглядових статтях.

Результат

У дослідженні вивчали ефективність когнітивно-поведінкової терапії у пацієнтів з хворобою Паркінсона та РКІ. Психотерапія була адаптована до потреб пацієнта та членів їх родини та складалася з 12 терапевтичних сеансів, під час яких надавалася детальна психоосвітня інформація щодо афективних та когнітивних розладів, РКІ та його впливу на соціальне функціонування. Було викладено методи запобігання та лікування симптомів РКІ. Когнітивно-поведінкова терапія включала модель Альберта Елліса А-В-С (досвід активації – переконання – наслідки). У відносно невеликому дослідженні 10 пацієнтів з хворобою Паркінсона, які мали РКІ, рандомізували до групи когнітивно-поведінкової терапії, а 17 пацієнтів з хворобою Паркінсона та РКІ, залишили у списку очікування як контрольна група. Когнітивно-поведінкова терапія призвела до значного покращення симптомів РКІ, а також покращила результати NPI. Дослідження продемонструвало доцільність та ефективність когнітивно-поведінкової терапії в лікуванні РКІ при ХП [49].

Обґрунтування рекомендації

На основі наведених вище доказів надаються наступні рекомендації щодо використання когнітивно-поведінкової терапії для лікування РКІ у пацієнтів з хворобою Паркінсона.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Когнітивно-поведінкова терапія може бути використана для лікування РКІ.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 143: Наскільки ефективна STN-ГСМ у лікуванні РКІ при ХП?

Передумова

Ранній початок захворювання та молодший вік є факторами ризику розвитку РКІ при ХП. РКІ зазвичай не виникає одразу після початку терапії агоністами дофамінових рецепторів;

можуть пройти роки [10]. У пацієнтів з РКІ часто спостерігається дискінезія піка дози. Ці зміни також виявляються у пацієнтів з хворобою Паркінсона, яким підходить непероральна подальша терапія, зокрема для STN-ГСМ.

Після STN-ГСМ дозу дофамінергічних препаратів зазвичай можна зменшити приблизно на 50%, а рухова спроможність залишається незмінною або покращується [50]. Таке зменшення дози ліків є бажаним для лікування РКІ. Гіподофамінергічні моделі поведінки характеризуються амотиваційною поведінкою, яка характеризується низькою внутрішньою стимуляцією. Клінічно апатія є основною ознакою цього гіподофамінергічного стану. Гіпердофамінергічний патерн поведінки характеризується високою імпульсивністю, винахідливістю, збільшенням внутрішніх імпульсів до дії та сприяє РКІ [51]. Між цими двома полюсами пацієнти можуть відчувати посилені немоторні флюктуації навіть на середній стадії захворювання, які виникають через підйоми та спади дофамінергічної стимуляції до та після введення ліків. Після STN-ГСМ ці немоторні флюктуації зменшуються, а рівень дофамінергічної стимуляції залишається більш постійним [52]. Зниження дофамінергічних препаратів, пов'язаних з STN-ГСМ, супроводжується десенсибілізацією дофамінергічних рецепторів. Наприклад, доза леводопи, що значно перевищує поріг перед STN-ГСМ, призводить до психостимулюючої реакції, яка відсутня після одного року STN-ГСМ [53]. Цей десенсибілізуючий ефект, ймовірно, є основним елементом позитивного впливу STN-ГСМ на РКІ [54]. Однак, STN-ГСМ також може підвищувати імпульсивність [55] та, у відповідних випадках, запускати РКІ, хоча це рідко має клінічне значення.

Доказова база

Було проведено пошук літератури в Pubmed за ключовим словом «хвороба Паркінсона ТА порушення контролю імпульсів ТА STN АБО ГСМ», і було знайдено 92 результати. Під час розгляду результатів було виявлено описи окремих випадків, серії випадків, ретроспективні спостереження та проспективне дослідження, а також численні огляди та думки експертів.

Результат

Деякі дослідження [56], [57], [58], [59] з цієї теми надають свої дані неповними, і тому їх не можна систематично оцінити [60]. У деяких інших обсерваційних дослідженнях [61], [62] пацієнти з хворобою Паркінсона, які мають РКІ, отримують односторонню або двосторонню стимуляцію з цільовими зонами STN або GPI. Дані цих досліджень показують зниження кількості РКІ після двосторонньої STN-ГСМ, але після операції повідомляється про неочікувано велику кількість нових РКІ, частково у пацієнтів з післяопераційним прийомом еквівалентної добової дози леводопи 2250 мг та анамнезом наявності залежностей [61]. Багато досліджень у цій галузі було проведено ретроспективно, без прямого розгляду питання про те, як ГСМ впливає на РКІ. Ці дослідження повідомляють про спектр «розладів контролю імпульсів та пов'язаних з ними розладів» без їх чіткого визначення [63]. Ці дослідження не можуть зробити чіткого внеску в оцінку питання.

Чіткішу картину дають рандомізовані дослідження, такі як субаналіз дослідження Earlystim, який повідомляє про зменшення немоторних коливань та зменшення гіпердофамінергічних поведінкових патернів після STN-ГСМ [54]. Ще одне ретроспективне дослідження, що включало 69 пацієнтів з хворобою Паркінсона, показало значне зниження гіпердофамінергічної поведінки, виміряної за шкалою Ардуена, але спостерігалось збільшення випадків післяопераційної апатії [64]. У серії випадків із 7 пацієнтами з хворобою Паркінсона з ігровою залежністю досягли повної ремісії через 18 місяців після STN-ГСМ [65]. Наступна серія випадків із загальною кількістю 5 пацієнтів з хворобою Паркінсона також повідомляла про позитивний результат застосування РКІ після STN-ГСМ [58], [66], [67]. У нещодавньому проспективному дослідженні 217 пацієнтів з хворобою Паркінсона отримували лікування STN-DBS. Двадцять три пацієнти з хворобою Паркінсона страждали від РКІ, які більше не виявлялися у 22 пацієнтів з хворобою Паркінсона через рік після операції. Однак у

восьми пацієнтів розвинулися нові РКІ. Хоча ремісія РКІ була пов'язана зі зменшенням дози ліків, рецидив РКІ був пов'язаний зі ступенем апатії до операції [68].

STN-ГСМ може призвести до часткової або повної ремісії РКІ у пацієнтів з ХП шляхом зменшення дози дофамінергічних препаратів [58], [66], [67], [64], [65]. Однак, взаємозв'язок між зменшенням дози ліків та підвищенням імпульсивності, викликаним стимуляцією, є складною і не може бути передбачуваним для кожного пацієнта з РКІ. Зменшення високих доз препаратів після операції може призвести до апатії [64], [69], що необхідно враховувати при післяопераційному веденні. У попередніх дослідженнях та клінічних випадках з цієї теми повідомлялося про пацієнтів, яким було показано до STN-DBS навіть без РКІ. Таким чином, немає дослідження, яке б вивчало вплив STN-DBS на РКІ при ХП поза встановленими показаннями для STN-DBS. Це обмежує значущість досліджень спектром пацієнтів, які мають показання до подальшої терапії немедикаментозними методами.

Обґрунтування рекомендації

Докази ґрунтуються на обсерваційних дослідженнях та звітах про випадки захворювання або серіях випадків без рандомізованих контрольованих досліджень. Терапевтичні підходи можна вивести з цих доступних досліджень та рекомендувати на основі помірних доказів.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Двостороння STN-ГСМ є ефективною терапією для лікування РКІ у пацієнтів, яким є показання до подальшої терапії немедикаментозними методами.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Література

- Macías-García P, Rashid-López R, Cruz-Gómez Á J, Lozano-Soto E, Sanmartino F, Espinosa-Rosso R, González-Rosa JJ. Neuropsychiatric Symptoms in Clinically Defined Parkinson's Disease: An Updated Review of Literature. *Behav Neurol*. 2022;2022:1213393
- Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*. 2010;67(5):589-95
- Corvol JC, Artaud F, Cormier-Dequaire F, Rascol O, Durif F, Derkinderen P, et al. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*. 2018;91(3):e189-e201
- Nautiyal KM, Okuda M, Hen R, Blanco C. Gambling disorder: an integrative review of animal and human studies. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1394(1):106-27
- Dittmar H. Compulsive buying--a growing concern? An examination of gender, age, and endorsement of materialistic values as predictors. *Br J Psychol*. 2005;96(Pt 4):467-91
- Lim SY, Evans AH, Miyasaki JM. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease: review. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1142:85-107
- Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord*. 2006;21(4):524-9
- Weintraub D, Aarsland D, Biundo R, Dobkin R, Goldman J, Lewis S. Management of psychiatric and cognitive complications in Parkinson's disease. *Bmj*. 2022;379:e068718
- Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(4):423-8
- Antonini A, Chaudhuri KR, Boroojerdi B, Asgharnejad M, Bauer L, Grieger F, Weintraub D. Impulse control disorder related behaviours during long-term rotigotine treatment: a post hoc analysis. *Eur J Neurol*. 2016;23(10):1556-65

11. Alvarado-Bolaños A, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Llorens-Arenas R, Calderón-Fajardo H, Millán-Cepeda R, et al. Impact of Neuropsychiatric Symptoms on the Quality of Life of Subjects with Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2015;5(3):541-8
12. Cabrini S, Baratti M, Bonfà F, Cabri G, Uber E, Avanzi M. Preliminary evaluation of the DDS-PC inventory: a new tool to assess impulsive-compulsive behaviours associated to dopamine replacement therapy in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2009;30(4):307-13
13. Okai D, Askey-Jones S, Mack J, Martin A, Chaudhuri KR, Samuel M, et al. Parkinson's Impulse-Control Scale for the Severity Rating of Impulse-Control Behaviors in Parkinson's Disease: A Semistructured Clinical Assessment Tool. *Mov Disord Clin Pract.* 2016;3(5):494-9
14. Ardouin C, Chéreau I, Llorca PM, Lhommée E, Durif F, Pollak P, Krack P. [Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease]. *Rev Neurol (Paris).* 2009;165(11):845-56
15. Rieu I, Martinez-Martin P, Pereira B, De Chazeron I, Verhagen Metman L, Jahanshahi M, et al. International validation of a behavioral scale in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord.* 2015;30(5):705-13
16. Weintraub D, Hoops S, Shea JA, Lyons KE, Pahwa R, Driver-Dunckley ED, et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(10):1461-7
17. Probst CC, Winter LM, Möller B, Weber H, Weintraub D, Witt K, et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease (QUIP) and the QUIP-rating scale in a German speaking sample. *J Neurol.* 2014;261(5):936-42
18. Evans AH, Okai D, Weintraub D, Lim SY, O'Sullivan SS, Voon V, et al. Scales to assess impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord.* 2019;34(6):791-8
19. Hall A, Weaver SR, Compton LJ, Byblow WD, Jenkinson N, MacDonald HJ. Dopamine genetic risk score predicts impulse control behaviors in Parkinson's disease. *Clin Park Relat Disord.* 2021;5:100113
20. Goerlich-Dobre KS, Probst C, Winter L, Witt K, Deuschl G, Möller B, van Eimeren T. Alexithymia-an independent risk factor for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(2):214-20
21. Clark CA, Dagher A. The role of dopamine in risk taking: a specific look at Parkinson's disease and gambling. *Front Behav Neurosci.* 2014;8:196
22. Paulus MP, Hozack N, Frank L, Brown GG. Error rate and outcome predictability affect neural activation in prefrontal cortex and anterior cingulate during decision-making. *Neuroimage.* 2002;15(4):836-46
23. Tessitore A, Santangelo G, De Micco R, Vitale C, Giordano A, Raimo S, et al. Cortical thickness changes in patients with Parkinson's disease and impulse control disorders. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;24:119-25
24. O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C. Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci.* 2001;4(1):95-102
25. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology.* 2004;47 Suppl 1:3-13
26. Probst CC, van Eimeren T. The functional anatomy of impulse control disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(10):386
27. Cools R, Lewis SJ, Clark L, Barker RA, Robbins TW. L-DOPA disrupts activity in the nucleus accumbens during reversal learning in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32(1):180-9
28. Drew DS, Muhammed K, Baig F, Kelly M, Saleh Y, Sarangmat N, et al. Dopamine and reward hypersensitivity in Parkinson's disease with impulse control disorder. *Brain.* 2020;143(8):2502-18

29. Weintraub D, Sohr M, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. *Ann Neurol*. 2010;68(6):963-8
30. Contreras Chicote A, Velilla Alonso G, Mas Serrano M, Grandas Perez F. New-onset impulse control disorders after treatment with levodopa-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease. *Neurologia (Engl Ed)*. 2023;38(3):220-1
31. Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Alonso-Canovas A, Herranz Barcenas A, Vela L, Sanchez Alonso P, et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(8):840-4
32. Gungabissoon U, Kirichek O, El Baou C, Galwey N. Comparison of long-term use of prolonged-release ropinirole and immediate-release dopamine agonists in an observational study in patients with Parkinson's disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(5):591-8
33. Micheli FE, Giugni JC, Espinosa ME, Calvo DS, Raina GB. Piribedil and pathological gambling in six parkinsonian patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015;73(2):115-8
34. García Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, Castro García A, Alonso Frech F, Alvarez López M, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord*. 2008;23(8):1130-6
35. Rizos A, Sauerbier A, Antonini A, Weintraub D, Martinez-Martin P, Kessel B, et al. A European multicentre survey of impulse control behaviours in Parkinson's disease patients treated with short- and long-acting dopamine agonists. *Eur J Neurol*. 2016;23(8):1255-61
36. Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Potenza MN, Horn S, Stern MB, Weintraub D. Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(1):75-80
37. Todorova A, Samuel M, Brown RG, Chaudhuri KR. Infusion Therapies and Development of Impulse Control Disorders in Advanced Parkinson Disease: Clinical Experience After 3 Years' Follow-up. *Clin Neuropharmacol*. 2015;38(4):132-4
38. Catalan MJ, Molina-Arjona JA, Mir P, Cubo E, Arbelo JM, Martinez-Martin P. Improvement of impulse control disorders associated with levodopa-carbidopa intestinal gel treatment in advanced Parkinson's disease. *J Neurol*. 2018;265(6):1279-87
39. Catalán MJ, de Pablo-Fernández E, Villanueva C, Fernández-Diez S, Lapeña-Montero T, García-Ramos R, López-Valdés E. Levodopa infusion improves impulsivity and dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(14):2007-10
40. Papay K, Xie SX, Stern M, Hurtig H, Siderowf A, Duda JE, et al. Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Neurology*. 2014;83(9):826-33
41. Thomas A, Bonanni L, Gambi F, Di Iorio A, Onofri M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol*. 2010;68(3):400-4
42. Walsh RA, Lang AE. Multiple impulse control disorders developing in Parkinson's disease after initiation of amantadine. *Mov Disord*. 2012;27(2):326
43. Beal E. Parkinson disease: Amantadine administration is associated with impulse control disorders in PD. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(2):62
44. Bermejo PE, Ruiz-Huete C, Anciones B. Zonisamide in managing impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2010;257(10):1682-5
45. Liang J, Groves M, Shanker VL. Clozapine Treatment for Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease Patients: A Case Series. *Mov Disord Clin Pract*. 2015;2(3):283-5
46. Bonfils NA, Benyamina A, Aubin HJ, Luquiens A. Clozapine use for refractory impulse control disorders in Parkinson's disease: a case report. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(19):3677-9
47. Raja M, Bentivoglio AR. Impulsive and compulsive behaviors during dopamine replacement treatment in Parkinson's Disease and other disorders. *Curr Drug Saf*. 2012;7(1):63-75
48. Hicks CW, Pandya MM, Itin I, Fernandez HH. Valproate for the treatment of medication-induced impulse-control disorders in three patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(5):379-81

49. Okai D, Askey-Jones S, Samuel M, O'Sullivan SS, Chaudhuri KR, Martin A, et al. Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers. *Neurology*. 2013;80(9):792-9
50. Alexoudi A, Shalash A, Knudsen K, Witt K, Mehdorn M, Volkmann J, Deuschl G. The medical treatment of patients with Parkinson's disease receiving subthalamic neurostimulation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(6):555-60; discussion
51. Volkmann J, Daniels C, Witt K. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(9):487-98
52. Lhommée E, Klinger H, Thobois S, Schmitt E, Ardouin C, Bichon A, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain*. 2012;135(Pt 5):1463-77
53. Castrioto A, Kistner A, Klinger H, Lhommée E, Schmitt E, Fraix V, et al. Psychostimulant effect of levodopa: reversing sensitisation is possible. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(1):18-22
54. Lhommée E, Wojtecki L, Czernecki V, Witt K, Maier F, Tonder L, et al. Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial. *Lancet Neurol*. 2018;17(3):223-31
55. Ballanger B, van Eimeren T, Moro E, Lozano AM, Hamani C, Boulinguez P, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: release your horses. *Ann Neurol*. 2009;66(6):817-24
56. Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12(5):265-72
57. Lu C, Bharmal A, Suchowersky O. Gambling and Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2006;63(2):298
58. Witjas T, Baunez C, Henry JM, Delfini M, Regis J, Cherif AA, et al. Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2005;20(8):1052-5
59. Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, Pillon B, Gargiulo M, du Moncel ST, et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(6):701-7
60. Broen M, Duits A, Visser-Vandewalle V, Temel Y, Winogrodzka A. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease patients treated with bilateral subthalamic nucleus stimulation: a review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(6):413-7
61. Lim SY, O'Sullivan SS, Kotschet K, Gallagher DA, Lacey C, Lawrence AD, et al. Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punting after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2009;16(9):1148-52
62. Moum SJ, Price CC, Limotai N, Oyama G, Ward H, Jacobson C, et al. Effects of STN and GPi deep brain stimulation on impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome. *PLoS One*. 2012;7(1):e29768
63. Okun MS, Weintraub D. Should impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome be indications for deep brain stimulation and intestinal levodopa? *Mov Disord*. 2013;28(14):1915-9
64. Abbes M, Lhommée E, Thobois S, Klinger H, Schmitt E, Bichon A, et al. Subthalamic stimulation and neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: results from a long-term follow-up cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(8):836-43
65. Ardouin C, Voon V, Worbe Y, Abouazar N, Czernecki V, Hosseini H, et al. Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord*. 2006;21(11):1941-6

66. Bandini F, Primavera A, Pizzorno M, Cocito L. Using STN DBS and medication reduction as a strategy to treat pathological gambling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13(6):369-71
67. Knobel D, Aybek S, Pollo C, Vingerhoets FJ, Berney A. Rapid resolution of dopamine dysregulation syndrome (DDS) after subthalamic DBS for Parkinson disease (PD): a case report. *Cogn Behav Neurol.* 2008;21(3):187-9
68. Santin MDN, Voulleminot P, Vrillon A, Hainque E, Béreau M, Lagha-Boukbiza O, et al. Impact of Subthalamic Deep Brain Stimulation on Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease: A Prospective Study. *Mov Disord.* 2021;36(3):750-7
69. Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, Klinger H, Lagrange C, Xie J, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain.* 2010;133(Pt 4):1111-27

3.15 Психози

Автори: Johannes Levin, Alkomiet Hasan

Запитання 144: Які психотичні розлади можуть виникати при ХП (наприклад, нічні кошмари, хибні сприйняття, псевдогалюцинації, галюцинації)?

Передумова

Характер психотичних симптомів при ХП може варіюватися.

Доказова база

Не було виявлено контрольованих досліджень, які б вивчали спектр психотичних розладів при РК. Чотири огляди та два тематичні дослідження були оцінені як релевантні в результаті пошуку літератури [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7].

Результат

Продромальна фаза зазвичай включає яскраві сновидіння та нічні кошмари. Після цієї фази може послідувати розвиток ілюзій (наприклад, неправильне розпізнавання об'єктів як осіб) та хибне відчуття присутності об'єктів або живих істот. Після цього у пацієнтів зазвичай розвиваються псевдогалюцинації зі збереженим розумінням. Наприклад, пацієнт може побачити домашнього улюбленця, який помер багато років тому, або комах, що повзають по стінах. Зміст цих переважно візуальних псевдогалюцинацій зазвичай повторюється. Зрештою, у пацієнтів можуть розвиватися галюцинації без осяяння та/або маячення.

Рекомендація з обґрунтуванням

Докази ґрунтуються на кількох оглядах та тематичних дослідженнях. Спектр психотичних розладів включає яскраві сновидіння, нічні кошмари, ілюзорні помилки сприйняття, псевдогалюцинації та навіть галюцинації з втратою розуміння та розвитком марення, наприклад, марення ревності. Галюцинації зазвичай бувають зоровими. Цьому спектру слід приділяти особливу увагу під час збору анамнезу та обстеження, оскільки вони часто не повідомляються спонтанно.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Психотичні симптоми та симптоми продромальної фази, такі як яскраві сновидіння та нічні кошмари, неправильне розпізнавання об'єктів як осіб, хибне відчуття присутності об'єктів або живих істот, псевдогалюцинації зі збереженим розумінням (наприклад, часто на початку комах або домашні тварини), галюцинації та/або маячення, слід регулярно розпитувати пацієнтів з ХП протягом перебігу хвороби. Слід включити до розпитування також і родичів.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 145: Які фактори ризику існують для психотичних розладів при ХП?

Передумови

Знання факторів ризику психотичних розладів у пацієнтів з ХП слід враховувати при профілактиці та терапії.

Доказова база

Не було виявлено контрольованих досліджень, які б проспективно досліджували фактори ризику психотичних розладів у пацієнтів з ХП. Шість оглядів та три тематичні

дослідження були оцінені як релевантні в результаті пошуку літератури [1], [2], [3], [5], [8], [9], [6], [7], [10].

Результат

Легкі когнітивні порушення або деменція, депресія, похилий вік, тривалість та тяжкість ХП, а також значні психічні (особливо активна або попередня залежність) або інші супутні захворювання (наприклад, тяжка мікроангіопатія) є факторами ризику розвитку психозу при ХП. Інші важливі та модифіковані фактори ризику включають сенсорну депривацію через зниження зору або слуху. Крім того, існують значні фармакологічні ризики, такі як складні схеми медикаментозного лікування (диференціальна діагностика від делірію). Зорові галюцинації найчастіше виникають в умовах поганого освітлення (наприклад, погано освітлені ділянки, відсутність контрасту в дизайні інтер'єру).

Рекомендація з обґрунтуванням

Докази ґрунтуються на кількох оглядах та двох тематичних дослідженнях. Спектр факторів ризику широкий. Цьому спектру слід приділяти особливу увагу під час збору анамнезу та обстеження, оскільки він забезпечує основу для підходів до лікування.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Фактори ризику розвитку психотичних симптомів, такі як когнітивні розлади, депресія, похилий вік, тривалість та тяжкість ХП, супутні психічні або інші супутні захворювання, сенсорна депривація (зорова або слухова) або поліпрагмазія, повинні бути зафіксовані та класифіковані в історії хвороби.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 146: Які діагностичні інструменти існують для психотичних розладів при ХП?

Передумови

Немає валідованого діагностичного інструменту для діагностики психотичних розладів при ХП.

Доказова база

Було визначено одне контрольоване дослідження, в якому проспективно досліджувався діагностичний інструмент для діагностики психотичних розладів при ХП [11]. Шість оглядів були визнані релевантними в результаті пошуку літератури [1], [2], [3], [5], [8], [9].

Результат

У 2022 році Грегер та його колеги розробили інструмент для цілеспрямованої оцінки симптомів психотичних розладів при ХП [11]. У 2007 році робоча група NINDS-NIMH розробила набір діагностичних критеріїв для психотичних розладів при ХП. Вони базуються на діагнозі ХП відповідно до критеріїв UK Brain Bank для ХП, принаймні одному характерному симптому психозу, включаючи ілюзії, хибну присутність, галюцинації або маячення, та появі симптомів після встановлення діагнозу ХП [12]. Існують різні інші шкали, такі як NPI для пацієнтів на пізніх стадіях, графік оцінки позитивних симптомів (SAPS), Шкала позитивних та негативних синдромів (PANSS) або Коротка шкала психіатричної оцінки (BPRS). У 2008 році Товариство розладів руху дослідило кілька шкал для діагностики психотичних розладів у пацієнтів з ХП та дійшло висновку, що жодна з них не є придатною. Вона рекомендувала використовувати комбінацію різних шкал залежно від пацієнта [13].

Рекомендація з обґрунтуванням

Докази ґрунтуються на проспективному дослідженні та кількох оглядах. Існують різні діагностичні інструменти (див. вище). Автори цього розділу рекомендацій вважають, що для діагностики психотичних розладів слід використовувати інструмент, особливо у випадках діагностичної невизначеності при ХП, і погоджуються з рекомендацією Товариства рухових розладів про те, що вибір інструменту має базуватися на кожному конкретному випадку. Слід зазначити, що користування вагами має бути навченим.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Діагностичні критерії NINDS-NIMH слід використовувати для діагностики психотичних симптомів у людей з ХП на додаток до клінічного обстеження.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Коментар робочої групи: Критерії NINDS-NIMH включають наступні пункти:

1. Наявність одного з наступних ключових симптомів:

- ілюзії
- хибне відчуття присутності
- галюцинації
- делюзії.

2. Ключовий симптом присутній 1 місяць або більше або симптом рекурентний.

3. Ключовий симптом з'явився після постановки діагнозу ХП відповідно до критеріїв UKPDS Brain Bank.

4. Виключено альтернативні діагнози.

Запитання 147: Як діагностуються психотичні симптоми при ХП?

Передумови

Не існує стандартного методу діагностики психотичних симптомів при ХП.

Доказова база

Не було виявлено жодних контрольованих досліджень, які б проспективно досліджували діагностичний інструмент для діагностики психотичних розладів у пацієнтів з ХП. Шість оглядів були визнані релевантними в результаті пошуку літератури [1], [2], [3], [5], [8], [9].

Результат

Перш ніж діагностувати медикаментозний психоз, спричинений хворобою Паркінсона, як причину психотичного синдрому, необхідно виключити інші причини. Важливі диференціальні діагнози, які необхідно враховувати, включають інші нейродегенеративні захворювання, психози, пов'язані з численними причинами делірію (див. розділ «Делірій»), великі депресивні розлади, побічні ефекти дофамінергічних препаратів (особливо агоністів дофаміну, інгібіторів КОМТ), побічні ефекти інших ліків (наприклад, опіатів, антихолінергічних препаратів), гіпонатріємію, зловживання психоактивними речовинами або інтоксикацію речовинами. Не існує стандартного методу діагностики психотичних розладів при ХП. Різні шкали можуть полегшити діагностику (див. питання № 145).

Рекомендація з обґрунтуванням

Докази ґрунтуються на кількох оглядах. Існують різні діагностичні інструменти (див. вище, питання № 146). Слід виключити диференціальні діагнози та дотримуватися рекомендації у питанні № 146.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Психотичні симптоми у людей із хворобою Паркінсона слід діагностувати, перш за все, клінічно, враховуючи фактори ризику та анамнез. У випадках діагностичної невизначеності можна використовувати різні шкали.	
Сила консенсусу: 96,8%, сильний консенсус	

Запитання 148: Чи призводять профілактичні заходи у пацієнтів з ХП до зниження ризику розвитку психотичних розладів?

Передумова

Через фактори навколишнього середовища, що підвищують ризик психозу при ХП, виникає питання, чи можуть профілактичні заходи зменшити ризик його прояву.

Доказова база

Не було виявлено жодних контрольованих досліджень, які б проспективно досліджували профілактичні заходи у людей з ХП з метою зниження ризику психотичних розладів при ХП. П'ять оглядів були визнані релевантними під час пошуку літератури [1], [2], [3], [5], [14].

Результат

При лікуванні всіх пацієнтів з ХП слід застосовувати загальні заходи для зниження ризику психозу. Ці заходи включають підтримку циркадного ритму, оптимізацію нормальних сенсорних відчуттів (наприклад, використання слухових та зорових апаратів, достатнє освітлення) або підтримка сім'ї. Також слід лікувати специфічні супутні захворювання, такі як інфекції, зневоднення тощо. Слід уникати прийому небажаних ліків, особливо антихолінергічних, антиглутаматергічних або седативних препаратів. Слід зменшити уникати поліпрагмазії.

Рекомендація з обґрунтуванням

Докази ґрунтуються на кількох оглядах. Слід дотримуватися рекомендацій, перелічених у розділі «Результат», щодо загальних заходів, супутніх захворювань, ліків.

Рекомендація	Нові положення (2023)
У пацієнтів із хворобою Паркінсона слід застосовувати профілактичні заходи, такі як дотримання циркадного ритму, оптимізація нормальних сенсорних відчуттів, підтримка сім'ї, лікування специфічних супутніх захворювань (інфекцій, зневоднення тощо) та уникнення прийому небажаних ліків (особливо антихолінергічних, антиглутаматергічних або седативних препаратів).	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 149: Чи призводить зміна терапії у пацієнтів з ХП та психозом до зменшення психотичних симптомів?

Передумови

Оскільки протипаркінсонічні препарати можуть спровокувати психоз у пацієнтів із ХП, очевидно, що зміна терапії може призвести до зменшення психотичних симптомів.

Доказова база

Не було виявлено жодних контрольованих досліджень, які б проспективно вивчали зміни в терапії у пацієнтів з ХП та психотичними симптомами стосовно ефективності зниження психотичних проявів. П'ять оглядів були визнані релевантними під час пошуку літератури [1], [2], [3], [5], [14].

Результат

Дозу протипаркінсонічних препаратів можна зменшити настільки, наскільки це дозволяють порушення рухової сфери. Режим лікування слід змінити на спрощену стратегію, що передбачає спочатку уникнення антихолінергічних препаратів, а потім зменшення дози амантадину, інгібіторів МАО-В або агоністів дофамінових рецепторів, саме в такому порядку. Також може бути корисним уникати інгібіторів КОМТ та дофамінергічних препаратів пролонгованої дії.

Рекомендація з обґрунтуванням

Докази ґрунтуються на кількох оглядах. Слід дотримуватися рекомендацій, наведених у розділі «Результат», щодо модифікації терапії у пацієнтів з ХП та психозом.

Рекомендація	Нові положення (2023)
У разі виникнення психотичних симптомів у пацієнтів з ХП, лікування хвороби Паркінсона слід скоригувати: 1. Зменшення дозування протипаркінсонічних препаратів. 2. Спрощення схеми прийому ліків. 3. Зменшення/припинення прийому препарату слід проводити в такому порядку: антихолінергічні засоби > амантадин > інгібітори МАО-В > агоністи дофамінових рецепторів > інгібітори КОМТ.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 150: Чи призводить лікування інгібіторами ацетилхолінестерази до зменшення психотичних переживань у пацієнтів з ХП та психозом?

Передумови

Інгібітори ацетилхолінестерази можуть полегшити симптоми когнітивних порушень. Оскільки когнітивні порушення є фактором ризику розвитку психозу при ХП, цілком ймовірно, що лікування інгібіторами ацетилхолінестерази може призвести до зменшення психотичних проявів.

База доказів

Не було виявлено жодних завершених контрольованих досліджень, які б проспективно досліджували ефективність лікування інгібіторами ацетилхолінестерази у пацієнтів з ХП та психотичним досвідом у зменшенні психотичних проявів. Є одне дослідження, яке було передчасно припинено [15]. П'ять оглядів були визнані релевантними під час пошуку літератури [1], [2], [3], [5], [14].

Результат

Обмежені дані з припиненого дослідження, яке вивчало, чи лікування інгібітором ацетилхолінестерази затримує розвиток психозу у пацієнтів з ХП та легкими зоровими галюцинаціями, свідчать про необхідність вичікувальної тактики, а не раннього лікування ривастигміном. Різні огляди рекомендують інгібітори ацетилхолінестерази при тяжких зорових галюцинаціях.

Рекомендація з обґрунтуванням

Докази ґрунтуються на одному припиненому, непереконаливому дослідженні (неясний рівень доказів) та кількох оглядах. Як наслідок, якщо інші заходи не допомагають, людей з ХП та психозом можна лікувати інгібіторами ацетилхолінестерази. Це застосування поза затвердженим показанням до застосування. Особливої уваги заслуговують взаємодії на рівні СYP, а також побічні ефекти з боку серця та шлунково-кишкового тракту.

Рекомендація	Модифіковані положення (2023)
Інгібітори ацетилхолінестерази можуть бути запропоновані як варіант лікування пацієнтів з ХП та психотичними симптомами, коли інші нефармакологічні та фармакологічні варіанти лікування не є ефективними.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 151: Чи призводить лікування антипсихотичними препаратами до зменшення психотичних проявів у пацієнтів з ХП та психозом?

Передумови

Оскільки антипсихотичні речовини також призводять до зменшення психотичних симптомів при психозах іншого походження, очевидно, що вони також призводять до зменшення психотичних симптомів під час лікування пацієнтів з ХП та психозом. Однак механізм дії більшості антипсихотичних речовин головним чином базується на блокаді D2-рецепторів, тому їх використання при ХП неможливе.

База доказів

Пошук літератури виявив різні джерела доказів (рандомізовані контрольовані дослідження, систематичні огляди, мета-аналізи). Однак після завершення дослідження було опубліковано комплексний мета-аналіз [16]. Цей мета-аналіз було використано як доказову базу для рекомендації. Мета-аналіз має високу методологічну якість та рівень доказовості 1. Цей мережевий мета-аналіз включав 19 досліджень з 1242 учасниками з психозом при ХП та досліджував пімавансерин, кветіапін, оланзапін, клозапін, зипразидон та рисперидон. У цьому мета-аналізі лише клозапін та пімавансерин продемонстрували достатнє пригнічення психотичних симптомів без погіршення рухової функції. Кветіапін погіршував когнітивні функції.

Результат

Тяжкі психотичні симптоми, пов'язані з ХП, потребують специфічної антипсихотичної фармакотерапії, коли кращого пояснення не було знайдено під час диференціального діагнозу, коли корекція протипаркінсонічних препаратів не покращила психотичний стан, і коли нефармакологічне лікування не змогло усунути або контролювати наявні симптоми. З препаратів, схвалених для лікування психотичних розладів, лише клозапін, кветіапін та оланзапін не мають суттєвого впливу на рухову функцію. Оланзапін не слід застосовувати при ХП через його антихолінергічні властивості. На основі високоякісного мета-аналізу, клозапін слід пропонувати для лікування психозу у пацієнтів з ХП. Клозапін продемонстрував ефективність у лікуванні психозу у пацієнтів з ХП у дозах від 6,25 до 50 мг на добу. Однак, клозапін не завжди є препаратом вибору через ризик агранулоцитозу та міокардиту та необхідність регулярного моніторингу, а також інші побічні ефекти, такі як седация, слиновиділення (ризик аспірації, підвищений ризик пневмонії), запор та ризик падінь [17]. Натомість, кветіапін часто використовується в клінічній практиці, оскільки він не потребує моніторингу та має менший ризик екстрапірамідних побічних ефектів. Однак мета-аналіз не

показав ефективності кветіапіну в дозі від 25 до 150 мг на добу в лікуванні психозу у пацієнтів з ХП. Також спостерігалися дискогнітивні ефекти.

Дилема балансування ефективності та безпеки лікування психозу у пацієнтів з ХП за допомогою клозапіну або кветіапіну тепер може змінитися після схвалення Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами (FDA) пімавансерину, нового селективного зворотного агоніста 5-HT_{2A}, ефективність якого було доказано в лікуванні психозу у пацієнтів з ХП [16]. Через відсутність дофамінергічного антагонізму, мета-аналіз не показав погіршення рухових або когнітивних симптомів, водночас демонструючи ефективність при психотичних симптомах [16]. Як і всі антипсихотичні речовини, він несе ризик подовження інтервалу QTc. Однак у 2018 році FDA дійшло висновку, що переваги пімавансерину переважають його потенційними ризиками [18]. Пімавансерин наразі не схвалений у Європі. Високі щоденні витрати на терапію продовжують обмежувати його використання.

Доступний мета-аналіз, заснований на 14 дослідженнях (1 РКД, 9 проспективних обсерваційних досліджень, 4 ретроспективних дослідженнях), який показав, що електросудомна терапія покращує як психотичні, так і інші немоторні та моторні симптоми у людей ХП [19].

Бензодіазепіни з коротким періодом напіввиведення були б можливими з клініко-прагматичних міркувань, але відповідних рандомізованих досліджень немає, і зокрема підвищений ризик падінь та можлива парадоксальна реакція обмежують їх використання (думка експерта).

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб пімавансерин не зареєстровано в Україні.

Рекомендація	Модифіковані положення (2023)
Клозапін слід пропонувати для лікування пацієнтів з ХП та психотичними симптомами, коли інші стратегії (коригування дози протипаркінсонічних препаратів; нефармакологічні заходи) не допомагають, з контролем можливих побічних ефектів агранулоцитозу, міокардиту та належним моніторингом.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Рекомендація	Модифіковані положення (2023)
Кветіапін можна використовувати для лікування психозу у пацієнтів із ХП без наявних когнітивних порушень. Слід врахувати обмежені докази ефективності.	
Сила консенсусу: 92,9%, консенсус	

Рекомендація	Перевірені положення (2023)
Оланзапін та інші антипсихотичні препарати, що не рекомендовані прямо в цій настанові, не слід пропонувати пацієнтам з ХП та психотичними симптомами.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Рекомендація	Нові положення (2023)
У пацієнтів з хворобою Паркінсона та психотичними симптомами слід використовувати поетапний підхід: 1. Впровадження загальних нефармакологічних заходів (включаючи захист від подразників, заходи переорієнтації, відновлення циркадного ритму). 2. Забезпечення загальних терапевтичних заходів (включаючи запобігання зневоднення, лікування інфекції тощо). 3. Зменшення/коригування провокуючих препаратів загалом (антихолінергічних, антиглутаматергічних, седативних) та протипаркінсонічних препаратів (особливо амантадину, інгібіторів МАО-В, агоністів дофаміну та інгібіторів КОМТ, комбінованого лікування). 4. Якщо кроки 1–3 не вдалися, слід запропонувати клозапін після відповідної оцінки співвідношення ризику та користі (ризик агранулоцитозу, ризик міокардиту, ризик падінь, антихолінергічні побічні ефекти). Як альтернатива, кветіапін можна запропонувати поза показаннями пацієнтам з ХП без когнітивних порушень. 5. У разі когнітивних порушень та невдачі з кроками 1-3 може бути запропоновано додавання інгібітору ацетилхолінестерази. 6. Якщо кроки 1–4 і 5 виявились неефективними, може бути запропонована електросудомна терапія.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Література

1. Levin J, Hasan A, Höglinger GU. Psychosis in Parkinson's disease: identification, prevention and treatment. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016;123(1):45-50
2. Haussmann R, Bauer M, Donix M. [Evidence-based treatment of psychosis associated with Parkinson's disease]. *Nervenarzt*. 2016;87(5):543-51
3. Samudra N, Patel N, Womack KB, Khemani P, Chitnis S. Psychosis in Parkinson Disease: A Review of Etiology, Phenomenology, and Management. *Drugs Aging*. 2016;33(12):855-63
4. Ffytche DH, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Weintraub D, Ballard C, Aarsland D. The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(2):81-95
5. Weiss D, Höglinger G, Klostermann F, Weise D, Zeuner KE, Reichmann H. [Hallucinations in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2022;90(10):456-64
6. Naasan G, Shdo SM, Rodriguez EM, Spina S, Grinberg L, Lopez L, et al. Psychosis in neurodegenerative disease: differential patterns of hallucination and delusion symptoms. *Brain*. 2021;144(3):999-1012
7. Warren N, O'Gorman C, Hume Z, Kisely S, Siskind D. Delusions in Parkinson's Disease: A Systematic Review of Published Cases. *Neuropsychol Rev*. 2018;28(3):310-6
8. Zhong M, Gu R, Zhu S, Bai Y, Wu Z, Jiang X, et al. Prevalence and Risk Factors for Minor Hallucinations in Patients with Parkinson's Disease. *Behav Neurol*. 2021;2021:3469706
9. Omoto S, Murakami H, Shiraishi T, Bono K, Umehara T, Iguchi Y. Risk factors for minor hallucinations in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2021;143(5):538-44
10. Cravanas B, Jr., Frei K. The effects of Cannabis on hallucinations in Parkinson's disease patients. *J Neurol Sci*. 2020;419:117206
11. Greger J, Aladeen T, Rainka M, Kale A, Capote H. Evaluating rates of reporting symptoms of Parkinson's disease psychosis: provider versus targeted questionnaire. *Int J Neurosci*. 2022;132(5):459-65

12. Ravina B, Marder K, Fernandez HH, Friedman JH, McDonald W, Murphy D, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord.* 2007;22(8):1061-8
13. Fernandez HH, Aarsland D, Fénelon G, Friedman JH, Marsh L, Tröster AI, et al. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord.* 2008;23(4):484-500
14. Powell A, Matar E, Lewis SJG. Treating hallucinations in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 2022;22(6):455-68
15. van Mierlo TJM, Foncke EMJ, Post B, Schmand BA, Bloem BR, van Harten B, et al. Rivastigmine for minor visual hallucinations in Parkinson's disease: A randomized controlled trial with 24 months follow-up. *Brain Behav.* 2021;11(8):e2257
16. Yunusa I, Rashid N, Seyedin R, Paratane D, Rajagopalan K. Comparative Efficacy, Safety, and Acceptability of Pimavanserin and Other Atypical Antipsychotics for Parkinson's Disease Psychosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2023;36(5):417-32
17. Wagner E, Sifakis S, Fernando P, Falkai P, Honer WG, Röh A, et al. Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders-a systematic quantitative meta-review. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):487
18. Hawkins T, Berman BD. Pimavanserin: A novel therapeutic option for Parkinson disease psychosis. *Neurol Clin Pract.* 2017;7(2):157-62
19. Takamiya A, Seki M, Kudo S, Yoshizaki T, Nakahara J, Mimura M, Kishimoto T. Electroconvulsive Therapy for Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov Disord.* 2021;36(1):50-8

3.16 Делірій

Автори: Georg Ebersbach, Johannes Levin, Alkomiet Hasan

ХП є незалежним фактором ризику розвитку делірію. Розвиток делірію в контексті ХП є актуальним ускладненням, пов'язаним з високим ризиком довгострокового погіршення рухової функції, вегетативних функцій, вищих функцій мозку та розвитку психопатології. Делірій також підвищує рівень смертності. Нечисленні доступні дослідження не дозволяють зробити жодних висновків щодо того, чи характеризується делірій у контексті ХП певним фенотипом. Під час делірію може спостерігатися посилення рухових симптомів та зниження реакції на дофамінергічні препарати.

Клінічний діагноз делірію при ХП вимагає диференціації симптомів, властивих ХП, та симптомів делірію. Це включає, з одного боку, рухові симптоми, такі як гіпокінезія, та, з іншого боку, різні немоторні симптоми, які можуть існувати на різних стадіях ХП. Нейропсихіатричні симптоми, такі як галюцинації та маячення, а також апатія, неспокій, безсоння та розлади поведінки, пов'язані зі сном, перетинаються з можливими симптомами делірію. Порушення поведінки та флуктуації уваги особливо часто зустрічаються при деменції з тільцями Леві (ДТЛ). Крім того, побічні ефекти протипаркінсонічної терапії можуть призвести до перекриття симптомів. До них належать психомоторне неспокій, зорові галюцинації, вегетативні симптоми, збудження та сплутаність свідомості.

На сьогоднішній день недостатньо знань про поширеність, захворюваність, перебіг та прогноз делірію при ХП. Так само бракує клінічних досліджень, на основі яких можна було б вивести рекомендації щодо лікування делірію при ХП на основі доказів.

Запитання 152: Які фактори ризику існують для розвитку делірію при ХП?

Доказова база

Не було виявлено контрольованих досліджень, які б вивчали специфічні фактори ризику делірію при ХП. Загальні фактори ризику розвитку делірію [1] були оцінені у двох оглядах як релевантні для делірію при ХП [2], [3].

Рекомендація	Нові положення (2023)
Наступні фактори можуть сприяти виникненню делірію: похилий вік (зазвичай >65 років), попереднє вживання психоактивних речовин, поліпрагмація, порушення слуху, супутні захворювання та когнітивні розлади. Можливі тригери включають інфекції, порушення обміну речовин, психологічний стрес, побічні ефекти ліків та біль. Тривале лікування в лікарні, особливо у відділеннях інтенсивної терапії, проведення великих хірургічних процедур та встановлення постійних пристроїв, таких як інфузійні лінії та катетери, може збільшити ризик розвитку делірію у госпіталізованих пацієнтів.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 153: Які діагностичні інструменти існують для діагностики делірію при ХП?

Доказова база

Не було виявлено жодних досліджень, які б вивчали діагностичні інструменти делірію при ХП. Згідно з трьома оглядами, використання шкал, що не були спеціально розроблені для діагностики делірію при ХП, є можливим [2], [3], [4].

Рекомендація	Модифіковані положення (2023)
Для скринінгу делірію можна використовувати Шкалу скринінгу делірію для медсестри (Nu-Desc) [5] та Шкалу спостереження за делірієм (DOS-S) [6]. Метод оцінки сплутаності свідомості (CAM) [1] може бути використаний для діагностики делірію та оцінки його прогресування.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

***Коментар робочої групи:** Перелічені шкали не впроваджені в рутинну практику психіатричної допомоги в Україні, за необхідності можливе використання PANSS.*

Запитання 154: Як діагностується делірій при ХП?

Доказова база

Не було виявлено контрольованих досліджень, які б вивчали специфічні діагностичні критерії делірію при ХП. Було визначено три огляди, що стосуються діагностики делірію при ХП [2], [3], [4].

Результат

В принципі, критерії, перелічені в МКХ-10/11 або DSM-V, застосовуються до діагностики делірію. Згідно з цим визначенням, делірій описується як гостре та тимчасове порушення уваги та сприйняття із супутніми порушеннями пам'яті, орієнтації, мови та розуміння. У МКХ-11 та DSM-V делірій додатково характеризується власним флюктуюючим перебігом. Порушення ритму сну та неспання, галюцинації та маячення, а також психомоторне неспокій – це інші симптоми, які можуть бути пов'язані з делірієм. Делірій проявляється трьома клінічними типами: (I) гіперактивний, (II) гіпоактивний та (III) змішаний делірій, який характеризується чергуванням гіпер- та гіпоактивних станів. Змішана форма є найпоширенішою.

Діагностика делірію при ХП ускладнюється перекриттям симптомів делірію з симптомами, що пояснюються ХП (наприклад, апатія, флюктуації уваги, галюцинації, викликані препаратами). Для диференціальної діагностики та виявлення провокуючих факторів проводяться візуалізаційні, ЕЕГ та лабораторні дослідження.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Діагноз делірію слід встановлювати у пацієнтів з ХП на основі критеріїв, перелічених у МКХ-10/11 або DSM-V. Слід враховувати можливі перекриття з іншими психопатологічними ускладненнями ХП. Метод оцінки сплутаності свідомості (CAM, [1]) може бути використаний для діагностики делірію при ХП. Диференціальний діагноз та фактори, що провокують делірій, слід визначати за допомогою додаткових методів діагностики.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 155: Чи призводять профілактичні заходи при ХП до зниження ризику делірію?

Доказова база

Не було виявлено контрольованих досліджень, які б вивчали профілактичні заходи для уникнення делірію при ХП. Було визначено два огляди, що стосуються профілактики делірію при ХП [2], [3].

Результат

Профілактика включає підтримку денного та нічного режиму, використання допоміжних пристроїв, ранню мобілізацію, адекватне харчування та споживання рідини, тихе середовище та, по можливості, уникнення катетерів [7], [8]. Достатнє споживання рідини та лікування болю та інфекцій є важливими як для профілактики, так і для лікування делірію. Бажано навчати персонал лікарні питанням пов'язаним з делірієм. Участь родичів відіграє вирішальну роль у профілактиці делірію [1]. Якщо можливо, допуск супроводжуючої особи може зменшити ризик госпітального делірію у особливо вразливих пацієнтів, наприклад, тих, хто має деменцію або психотичні симптоми [2], [3].

Рекомендація	Нові положення (2023)
Для запобігання делірію при ХП у пацієнтів з ризиком делірію можна використовувати такі заходи: 1. Рання мобілізація 2. Уникнення катетерів 3. Дотримання денно-нічного режиму 4. Сенсорні апарати (слухові апарати, зорові апарати) 5. Споживання їжі та рідини 6. Тихе оточуюче середовище 7. Достатнє освітлення та гарні колірні контрасти 8. Лікування болю та інфекцій 9. Присутність/допуск опікунів 10. Заходи щодо переорієнтації (наприклад, знайомство по імені при кожному контакті, годинник на видноті)	
Сила консенсусу: 96,9%, сильний консенсус	

Запитання 156: Чи призводить зміна терапії хвороби Паркінсона при ХП до зменшення делірію?

Доказова база

Не було виявлено контрольованих досліджень, які б вивчали вплив змін у терапії хвороби Паркінсона на делірій. Було визначено три огляди, що розглядають вплив терапії хвороби Паркінсона на делірій [2], [3], [9].

Результат

У випадках делірію слід припинити прийом препаратів з потенційно вищою делірогенною активністю [10]. До них належать агоністи дофамінових рецепторів, антихолінергічні засоби та амантадин. Це часто призводить до монотерапії леводопою [2]. Оскільки симптоми відміни (СВАД; злоякісний дофамінергічний синдром відміни) можуть виникати після раптового припинення прийому цих речовин, необхідний ретельний моніторинг.

Рекомендація	Нові положення (2023)
При делірії у пацієнтів з ХП слід зменшити дозу амантадину, антихолінергічних препаратів та агоністів дофамінових рецепторів або (поступово) припинити прийом.	
Сила консенсусу: 93,1%, консенсус	

Запитання 157: Чи зменшують інші фармакологічні методи лікування делірій при ХП?

Доказова база

Не було виявлено контрольованих досліджень, що вивчали б вплив інших фармакологічних методів лікування делірію при ХП. Було визначено три огляди, що стосуються фармакологічного лікування делірію при ХП [2], [3], [9].

Результат

Варіанти медикаментозної терапії включають лікування факторів, які потенційно можуть спричинити делірій, таких як гострі інфекції, біль або порушення обміну речовин. Антипсихотичне лікування делірію кветіапіном та клозапіном ще недостатньо вивчене при ХП, тоді як інші антипсихотичні препарати протипоказані для лікування делірію при ХП через їх антагоністичну дію на дофамін. Клозапін може посилювати делірій через свої антихолінергічні властивості. Кветіапін використовується і за іншими показаннями (наприклад, делірій при деменції), але відповідні дослідження відсутні, як і застосування бензодіазепінів при тяжкій тривозі та неспокою. Застосування бензодіазепінів підвищує ризик падінь та аспірації, тому його слід проводити з особливою обережністю. Також можливі парадоксальні ефекти.

Рекомендація	Нові положення (2023)
У випадках делірію при ХП, фактори провокації (біль, інфекції, метаболічні порушення) слід лікувати медикаментозно. Кветіапін можна використовувати для лікування делірію під контролем когнітивних функцій, кровообігу та спорожнення сечового міхура, хоча слід зазначити, що це було досліджено для показання делірію загалом [11]. Застосування клозапіну та бензодіазепінів може розглядатися в окремих випадках, звертаючи особливу увагу на можливі побічні ефекти, особливо ризик падінь. Загалом, через їхні антихолінергічні властивості, делірій також може погіршуватися у пацієнтів з ХП під дією згаданих тут антипсихотичних засобів.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 158: Чи призводять нефармакологічні методи лікування ХП до зменшення делірію?

Доказова база

Не було виявлено контрольованих досліджень, які б досліджували нефармакологічні втручання для зменшення делірію при ХП. Було визначено три огляди, що стосуються нефармакологічних втручань для зменшення делірію при ХП [2], [3], [9].

Результат

Нефармакологічні заходи відіграють вирішальну роль у профілактиці пацієнтів з ризиком делірію, а також у випадках маніфестного делірію (див. відповідь на питання 155). Залучення родичів сприяє комунікації та переорієнтації пацієнтів [8], якщо можливо з користю госпіталізувати партнера або близького родича [3]. Адаптовані процедури у відділенні з безпосереднім доглядом та терапевтичними заходами для орієнтації вдень та вночі позитивно впливають на пацієнтів з делірієм. Достатнє споживання їжі та рідини, а також забезпечення візуальними та слуховими апаратами є ще одними важливими основами нефармакологічної терапії [1].

Рекомендація	Нові положення (2023)
Для нефармакологічного лікування делірію при ХП можна використовувати такі заходи: 1. Рання мобілізація. 2. Уникнення катетерів. 3. Дотримання денно-нічного режиму. 4. Сенсорні апарати (слухові апарати, зорові апарати). 5. Споживання їжі та рідини. 6. Тихе оточуюче середовище. 7. Достатнє освітлення та гарні кольорні контрасти. 8. Лікування болю та інфекцій. 9. Присутність опікунів. 10. Заходи щодо переорієнтації (наприклад, знайомство по імені при кожному контакті, годинник на видноті).	
Сила консенсусу: 97%, сильний консенсус	

Література

1. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014;383(9920):911-22
2. Ebersbach G, Ip CW, Klebe S, Koschel J, Lorenzl S, Schrader C, et al. Management of delirium in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019;126(7):905-12
3. Franke C, Ebersbach G. [Delirium in idiopathic Parkinson's disease]. *Nervenarzt*. 2020;91(2):107-13
4. Lawson RA, McDonald C, Burn DJ. Defining delirium in idiopathic Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;64:29-39
5. Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy MA. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29(4):368-75
6. Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Duursma SA. The Delirium Observation Screening Scale: a screening instrument for delirium. *Res Theory Nurs Pract*. 2003;17(1):31-50
7. Inouye SK. Prevention of delirium in hospitalized older patients: risk factors and targeted intervention strategies. *Ann Med*. 2000;32(4):257-63
8. Young J, Murthy L, Westby M, Akunne A, O'Mahony R. Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance. *Bmj*. 2010;341:c3704
9. Vardy ER, Teodorczuk A, Yarnall AJ. Review of delirium in patients with Parkinson's disease. *J Neurol*. 2015;262(11):2401-10
10. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008;168(5):508-13
11. Rivière J, van der Mast RC, Vandenberghe J, Van Den Eede F. Efficacy and Tolerability of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Delirium: A Systematic Review of the Literature. *Psychosomatics*. 2019;60(1):18-26

3.17 Психосоціальне консультування

Автор: Regina Menzel

Запитання 159: Яке значення має психосоціальне консультування у подоланні особистого, соціального, професійного та економічного стресу?

Передумови

ХП має різючий вплив на життєві умови пацієнтів та їхніх сімей. Дослідження за участю пацієнтів з хворобою Паркінсона показали, що з точки зору пацієнтів, особливо бракує інформації про те, як боротися з хворобою, зміни у стосунках та соціальні наслідки, а також інформації про правові, фінансові та бюрократичні наслідки життя з ХП [1].

Доказова база

Думка експерта на основі цитованої літератури.

Результат

Стрес, пов'язаний з ХП, може виникати як у хворих, так і у їхніх родичів у таких сферах [2], [3], [4]:

- Адаптація до зміненої життєвої ситуації з діагнозом ХП (проблеми у подоланні хвороби, страхи щодо майбутнього, проблеми, пов'язані зі зміною ролей, проблеми у формуванні перспектив, залежна поведінка)
- Зміни в соціальних стосунках (конфлікти з партнерами, конфлікти у виконанні взаємних очікувань, сімейний стрес, перевантаження родичів)
- Фінансові витрати (через доплату за ліки та лікування фізичною терапією, транспортні витрати, фінансові втрати через виплати по заміщенню заробітної плати або отримання пенсій по інвалідності)
- Функціональні та працездатні обмеження (фізичні та психологічні обмеження, потреба в догляді)
- Змога впоратись з повсякденними життєвими задачами та життєвим середовищем (проблеми подолання повсякденних проблем та самообслуговування, загроза продовженню ведення домашнього господарства, проблемна життєва ситуація)
- Працевлаштування (проблеми на роботі, обмежена професійна діяльність, втрата працездатності та роботи).

Соціальна робота є невід'ємною частиною багатопрофільної лікувальної команди. Пацієнтам з ХП та їхнім сім'ям надається консультація, супровід та підтримка у подоланні особистих, соціальних, професійних та економічних стресів, пов'язаних із захворюванням.

Психосоціальне та соціально-правове консультування включає, серед іншого, інформацію про право на отримання допомоги, допомогу з оформленням заяв (наприклад, посвідчення особи з інвалідністю), початок медичної та професійної реабілітації, підтримку в організації домашнього та стаціонарного догляду, інформацію про консультаційні центри та групи самопомоги, а також про довіреність та законне опікунство [5].

Асоціації самопомоги також надають послуги взаємної підтримки та консультування.

Не було знайдено проведених досліджень щодо ефективності спеціальних психосоціальних консультаційних послуг для пацієнтів з хворобою Паркінсона. Однак важливість психосоціального консультування була визнана в міжнародних рекомендаціях [6] та інших рекомендаціях для груп пацієнтів з подібним спектром соціального та психологічного стресу (див., наприклад, [7], [8], [9], [10]). Також описано особливу потребу в психосоціальній підтримці при неврологічних захворюваннях [11]. Пацієнти та їхні родини вважають підтримку соціальних працівників корисною у подоланні проблем, пов'язаних із хворобою [12].

Обґрунтування рекомендації

Якщо під час медичної консультації виявляються соціальні, професійні та економічні тягарі, спричинені ХП, слід вказати на додаткові варіанти психосоціального та соціально-правового консультування. Психосоціальне консультування пацієнтів із хворобою Паркінсона надається у лікарнях невідкладної допомоги, спеціалізованих клініках, реабілітаційних центрах, амбулаторних консультаційних центрах, будинках для людей похилого віку, органах влади та інших установах, зокрема соціальними працівниками, соціальними педагогами та психологами, кожен з яких має свою власну сферу діяльності.

Рекомендація	Модифіковані положення (2023)
Пацієнти з ХП та їхні родини повинні мати доступ до психосоціального та соціально-правового консультування протягом усіх фаз захворювання.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Література

1. Kleiner-Fisman G, Gryfe P, Naglie G. A Patient-Based Needs Assessment for Living Well with Parkinson Disease: Implementation via Nominal Group Technique. *Parkinsons Dis.* 2013;2013:974964
2. Ansen H. Soziale (Alten-)Arbeit im Krankenhaus. In: Aner K, Karl U, editors. *Handbuch Soziale Arbeit und Alter.* VS Verlag für Sozialwissenschaften; 2010. p. 139-47.
3. Menzel R. Case-Management im Krankenhaus — eine Aufgabe der Klinischen Sozialarbeit. In: Brinkmann V, editor. *Case Management, Organisationsentwicklung und Change Management in Gesundheits- und Sozialunternehmen.* Wiesbaden: Betriebswirtschaftlicher Verlag Dr. Th. Gabler; 2010. p. 259,76.
4. Möller B, Reiff J. Auswirkungen des Morbus Parkinson auf die Lebensqualität von Pat. und Angehörigen. In: Nebel A, Deuschl G, editors. *Forum Logopädie: Dysarthrie und Dysphagie bei Morbus Parkinson.* Thieme; 2017. p. 39-41.
5. Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen: Produkt- und Leistungsbeschreibung der Sozialen Arbeit im Gesundheitswesen. 2019, 4. Auflage.
6. NICE Guideline: Parkinson's disease in adults 2017. p. 23.
7. DEGAM. S3 Leitlinie Schlaganfall, Version 3.3 2020 [157]. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-011>.
8. NICE Guideline Social work with adults experiencing complex needs [NG216]. 2022. p. 29, 66.
9. NICE Guideline: Multiple Sclerosis in adults: management aktualisiert 202313-09-2023
10. DKG. S3 Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen 2023
11. Wallesch CW, Schlote A. Psychosoziale Folgen neurologischer Erkrankungen. *Neurologische Rehabilitation.* 2007;13:61-5
12. Layer H, Mühlum A. Krankenhaussozialarbeit aus Sicht der Pat.. Evaluationsstudie im Auftrag der DVSK. In: Gödecker-Geenen N, Nau H, Weis I, editors. *Der Patient im Krankenhaus und sein Bedarf an psychosozialer Beratung Eine empirische Bestandsaufnahme.* Münster: LIT Verlag; 2005.

3.18 Дизартрія та дисфагія

Автори: Tobias Warnecke, Madeleine Gausepohl

Запитання 160: Які клінічні прояви дизартрії можуть виникати при ХП? Як діагностується дизартрія при ХП? Як лікується дизартрія при ХП?

Передумови

Приблизно у 70–80% усіх пацієнтів із ХП розвивається розлад мовлення (дизартрія) під час перебігу захворювання. У міру прогресування ХП його інтенсивність зростає [1], [2]. Згідно з невеликим ретроспективним дослідженням з посмертним гістопатологічно підтвердженим діагнозом, дизартрія при ХП виникає в середньому через сім років захворювання [3]. Гіпокінетично-ригідна дизартрія у пацієнтів з ХП клінічно характеризується монотонним голосом зі зниженою гучністю та зменшеним діапазоном, труднощами у початку мовлення аж до мовних блоків, уповільненим мовним диханням, зміною темпу мовлення, неточним утворенням приголосних та хрипким або грубим звучанням голосу [4], [5].

Діагноз дизартрії, пов'язаної з ХП, та оцінка картини розладу зазвичай проводяться шляхом детального логопедичного обстеження. Перед першим обстеженням може бути корисним використання спеціальних анкет, таких як: Індекс порушення голосового зв'язку (VHI), який вимірює функціональні, фізичні та емоційні аспекти [6]. При клінічному обстеженні дизартрії у пацієнтів з ХП особливе значення має оцінка спонтанного та нестимульованого мовлення, а також оцінка стимульованості різних мовних особливостей за допомогою тестів максимальної продуктивності. Спонтанна мова у пацієнтів з ХП може бути оцінена на основі дихання, фонації, артикуляції, носового резонансу та просодії. Під час інтерпретації слід знати, чи перебуває пацієнт у фазі «включення» чи «виключення» під час спостереження. Крім того, слід враховувати когнітивні комунікативні розлади [7]. Стандартизовані та оцінені процедури тестування, такі як тест Френча на дизартрію, а також аудіовізуальні записи, наприклад відеозапис спонтанного мовлення або децибел-метр можуть бути використані для діагностики дизартрії, пов'язаної з хворобою Паркінсона [8].

Медикаментозна терапія та глибока стимуляція мозку відіграють незначну роль у лікуванні мовлених розладів, пов'язаних з ХП. Логопедія загалом вважається найефективнішим методом лікування незрозумілості мовлення у пацієнтів із хворобою Паркінсона [9]. Різні програми логопедичної терапії, які можна застосовувати в індивідуальній або груповій терапії, зосереджені на конкретних компонентах дизартрії, таких як дихальні вправи або голосові тренування [10].

Голосова терапія за методом Лі Сільвермана (LSVT® LOUD) – це інтенсивна програма лікування, спеціально розроблена для пацієнтів із хворобою Паркінсона. Вона базується на збільшенні гучності мовлення на основі амплітуди з наступним застосуванням у повсякденному спілкуванні. Висока інтенсивність програми (одна година чотири рази на тиждень протягом чотирьох тижнів) призводить до розвитку у пацієнтів хвороби Паркінсона кращого усвідомлення свого тихого голосу, підкріплює думку про те, що говорити голосніше – це нормально, і допомагає звикнути використовувати новий, гучніший голос у повсякденному житті [11]. Є ще одна схожа посилена програма лікування для пацієнтів з ХП, так звана обробка голосу обмеженням висоти тону (PLVT), за допомогою якої можна досягти ще більш природного звучання голосу шляхом зниження висоти тону [12]. Зараз є початкові дані, які показують, що програми інтенсифікованого лікування, такі як LSVT® LOUD, також можуть пропонуватися в цифровому форматі через планшет [13].

У літературі також використовуються технічні засоби зв'язку, такі як пейсінгові дошки, підсилювачі голосу, затримка слухового зворотного зв'язку або комп'ютерні портативні пристрої візуального та акустичного зворотного зв'язку, а також неінвазивні методи стимуляції мозку, такі як повторювана транскраніальна магнітна стимуляція (TMS) [10], [14].

Доказова база та результати

У Кокрейнівському огляді, що порівнює різні методи логопедичної терапії для лікування мовлених розладів у пацієнтів з ХП, зроблено висновок, що через недостатню кількість пацієнтів неможливо зробити жодного твердження про ефективність одного методу логопедичної терапії порівняно з іншим. Однак більша частина наявних позитивних даних щодо ефективності логопедичної терапії при ХП стосується терапії LSVT® LOUD. Однак це невелика кількість пацієнтів з максимальним періодом спостереження 12 тижнів [10].

В іншому Кокрейнівському огляді зроблено висновок про недостатність доказів, що порівнюють ефективність логопедичної терапії з медикаментозною терапією при ХП [1].

Рандомізоване контрольоване дослідження ефективності повторюваної ТМС на голосову функцію у пацієнтів з хворобою Паркінсона показало, що 15 Гц ТМС дорсолатеральної префронтальної кори покращила настрій та суб'єктивну оцінку мовленої функції порівняно з фіктивним лікуванням, але не об'єктивні параметри, такі як основна частота та інтенсивність голосу. Таким чином, на сьогоднішній день немає позитивних доказів ефективності повторюваної ТМС [14].

Мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень ефективності логопедичної терапії при гіпокінетичній дизартрії у пацієнтів з ХП включав сім досліджень для кількісного аналізу. Ці дослідження показали значний позитивний вплив логопедичної терапії на розбірливість, рівень звукового тиску та стандартне відхилення півтону [9].

Обґрунтування рекомендації

Підсумовуючи, існують позитивні докази систематичного огляду та мета-аналізу щодо ефективності різних методів логопедичної терапії в лікуванні мовлених розладів, пов'язаних з ХП. Більшість позитивних даних доступна для програм інтенсифікованого лікування, зокрема для терапії LSVT® LOUD. Позитивні докази ефективності інших терапевтичних стратегій, таких як заходи щодо оптимізації розбірливості мовлення та зниження надмірної швидкості мовлення, походять з окремих методологічно обґрунтованих, але не рандомізованих клінічних досліджень. Загалом, клінічний досвід експертної групи також загалом підтримує використання логопедичної терапії для пацієнтів з ХП та порушеннями мовлення.

Рекомендація	Модифіковані положення (2023)
● Пацієнти з хворобою Паркінсона та розладами мовлення повинні пройти детальне логопедичне обстеження, щоб розпочати цілеспрямоване лікування, індивідуально адаптоване до характеру розладу. ● Пацієнти з розладами мовлення, пов'язаними з хворобою Паркінсона, повинні отримувати логопедичну допомогу. ● Логопедія повинна бути спрямована на покращення гучності та діапазону голосу; Для цього слід використовувати програми інтенсивної терапії, такі як LSVT® LOUD. ● Можна використовувати стратегії лікування для оптимізації розбірливості мовлення та зниження надмірної швидкості мовлення. ● Логопедія може забезпечити підтримку належного рівня комунікативних навичок протягом усього перебігу захворювання; Для цієї мети також можна використовувати технічні засоби.	
Сила консенсусу: 97%, сильний консенсус	

Запитання 161: Які клінічні прояви дисфагії можуть виникати при ХП? Як діагностується дисфагія при ХП? Як лікується дисфагія при ХП?

Передумови

Більш ніж у 80% усіх пацієнтів із ХП розвивається розлад ковтання (дисфагія) під час перебігу захворювання [15]. Ці розлади ковтання пов'язані з численними та іноді серйозними

клінічними ускладненнями, зокрема, порушенням якості життя, неадекватною реакцією на медикаментозне лікування, недоїданням та аспіраційною пневмонією. Дисфагія при ХП може впливати на всі фази ковтання, тобто ротову, глоткову та стравохідну фази, і може характеризуватися дуже різними моделями порушень [16]. Клінічно значуща фарингеальна дисфагія може виникати на ранніх стадіях захворювання [17] та бути пов'язана з руховими ускладненнями, такими як феномен відкладеного початку дії дози леводопи [18], [19]. Ситуації з подвійним виконанням завдань можуть призвести до погіршення безпеки або ефективності ковтання [20]. Крім того, може виникати феномен «замерзання» ротоглотки, яке феноменологічно характеризується акінезією, фестинацією або тремтінням на місці під час ковтання [21].

Як діагностичні скринінгові процедури доступні анкети, зокрема анкета для оцінки дисфагії у пацієнтів з хворобою Паркінсона (Опитувальник порушення ковтання; SDQ) або Мюнхенський тест дисфагії – хвороба Паркінсона (MDT-PD) [22], [23]. Однак наразі існують суперечливі результати досліджень щодо MDT-PD [24]. Модифікований водний тест, який вимірює максимальний об'єм ковтання, може бути використаний як інструмент клінічного скринінгу. Окрім детального клінічного обстеження ковтання, для визначення ступеня тяжкості та проведення детального аналізу картини порушення також можуть бути використані інструментальні процедури, такі як оцінка ковтання за допомогою гнучкого ендоскопу (FEES), можливо, з додатковим тестом з леводопою, та відеофлюороскопія ковтання (VFSS). Крім того, манометрія високої роздільної здатності (HRM) може виявляти порушення моторики стравоходу. Поширеними терапевтично значущими ознаками в оральній фазі є повторювані насосні рухи язика, залишки в ротовій порожнині, протікання (передчасне та неконтрольоване проходження болусу в глотку) та фрагментарне ковтання болусу; у фарингеальній фазі – аспірації (навіть без виникнення кашльового рефлексу), залишки в глотці та знижена частота ковтання; а в стравохідній фазі – гіпо- або амотильний стравохідний пасаж та дифузні стравохідні спазми. FEES та VFSS також можна використовувати для моніторингу терапії [16], [25].

Окрім оптимізації дофамінергічних препаратів, логопедична терапія для ковтання вважається ефективним методом лікування дисфагії. Для цієї мети потенційно доступні різні методи з різним впливом на функцію ковтання.

Доказова база та результати

У старому систематичному огляді, який включав дослідження до травня 2008 року, вже було зроблено висновок про загальнопозитивний вплив логопедії на ковтання у пацієнтів з хворобою Паркінсона [26]. Систематичний огляд, що включав дослідження, опубліковані до 2013 року включно, виявив позитивні докази ефективності навчання EMST та відеологопедичної терапії ковтання (VAST) [27]. У новішому систематичному огляді реабілітаційної терапії дисфагії, пов'язаної з хворобою Паркінсона, який включав публікації з 2008 по 2018 рік, було детальніше проаналізовано 11 досліджень за участю 402 пацієнтів. Серед них були чотири рандомізовані контрольовані дослідження. Різні методи логопедичної терапії ковтання виявилися ефективними, впливаючи на координацію, швидкість та об'єм ковтання, а також на якість життя та соціальні стосунки [28]. В огляді шлунково-кишкових симптомів при ХП леводопа, апоморфін та ротиготин рекомендуються як потенційно ефективні варіанти медикаментозної терапії для окремих пацієнтів з хворобою Паркінсона. Нефармакологічні методи лікування, визначені як потенційно ефективні, включають загущені рідини та маневр «підборіддя до грудей», LSVT®-LOUD, уникнення ситуацій подвійного виконання завдань, навчання EMST150 та відеологопедію для ковтання (VAST) [24]. Систематичний огляд, що включає консенсусні рекомендації міжнародної групи експертів, дає порівнянні результати. Оптимізація дофамінергічних препаратів та різні методи логотерапії для ковтання, такі як звичайна логотерапія для ковтання, загущені рідини, постуральні зміни та тренування EMST, вважаються ефективними. Однак, LSVT®-LOUD не рекомендується як основний метод лікування дисфагії, пов'язаної з хворобою Паркінсона [29].

У рандомізованому контрольованому дослідженні порівнювали чотири тижні силового тренування м'язів видиху з використанням спеціального тренажера для видиху (EMST150) та фіктивне тренування з використанням того ж пристрою у пацієнтів з дисфагією та хворобою Паркінсона. Тренування м'язів видиху призвело до значного, незначного зниження ступеня аспірації та покращення підняття гортані під час ковтання. Для повсякденної клінічної практики було б важливо встановити, чи покращує це навчання також якість життя пацієнтів із ХП, чи покращується або знижується рівень захворюваності на пневмонію. Були включені лише пацієнти з легким та помірним порушенням функції ковтання, тому результати не стосуються всіх пацієнтів з ХП [30]. У другому рандомізованому контрольованому дослідженні терапії EMST150 клінічно значуще покращення ефективності ковтання (значне зменшення залишків у глотці) спостерігалось через чотири тижні з використанням того самого протоколу тренування, яке все ще було присутнім через три місяці. У цьому дослідженні також брали участь лише пацієнти з легким та помірним порушенням функції ковтання [31].

У рандомізованому контрольованому дослідженні порівнювали відео-логопедію для ковтання (VAST) зі звичайною логопедією для ковтання. В обох групах одразу після завершення терапії було виявлено зменшення залишків їжі в глотці, яке було значно більшим у групі VAST. Це дослідження також включало лише пацієнтів з легким та помірним порушенням функції ковтання, тому результати не застосовні до всіх пацієнтів із ХП. Крім того, у цьому дослідженні не було контрольної групи плацебо [32].

Систематичний огляд впливу глибокої стимуляції мозку на функцію ковтання у пацієнтів з ХП, який включав публікації до 2012 року, дійшов висновку, що жодне з включених досліджень не змогло продемонструвати клінічно значущого покращення або погіршення ковтання при двосторонній глибокій стимуляції мозку субталамічного ядра. Однак, субклінічні позитивні ефекти були виявлені, зокрема, для фарингеальної фази ковтання. Не було проведено досліджень, що порівнювали б вплив стимуляції субталамічного ядра зі стимуляцією внутрішнього блідого кулі на функцію ковтання у пацієнтів з хворобою Паркінсона. Рандомізовані контрольовані дослідження були недоступні [33]. Нещодавній оглядовий описовий матеріал, який враховував публікації станом на січень 2020 року, також робить висновок, що змістовних рандомізованих контрольованих досліджень на цю тему все ще бракує [34].

Обґрунтування рекомендації

Підсумовуючи, існують послідовні позитивні докази з кількох систематичних оглядів щодо ефективності різних логопедичних технік ковтання в лікуванні дисфагії, пов'язаної з хворобою Паркінсона. Наразі існують позитивні докази ефективності EMST-тренувань, отримані в результаті двох рандомізованих контрольованих досліджень. Позитивні докази ефективності певних стратегій медикаментозної терапії, зокрема леводопи та апоморфіну, походять з деяких методологічно обґрунтованих, але нерандомізованих клінічних випробувань. Однак, досвід експертної групи та інших авторів також підтверджує використання логопедичної терапії для ковтання та оптимізацію дофамінергічних препаратів або, у випадку глибокої стимуляції мозку, оптимізацію параметрів стимуляції як важливих заходів у лікуванні дисфагії при ХП. Методи, що використовуються в логопедії, залежать від індивідуальної картини розладів у відповідного пацієнта. Ефективність дофамінергічних препаратів слід оцінювати в кожному конкретному випадку.

Рекомендація	Модифіковані положення (2023)
- Для ранньої діагностики дисфагії, пов'язаної з хворобою Паркінсона, можна використовувати стандартизовані анкети та регулярні клінічні обстеження ковтання, щоб оцінити ефективність та безпеку ковтання. - Оцінка ковтання за допомогою гнучкого ендоскопа (FEES) або відеофлюороскопія	

ковтання (VFSS) можуть бути використані для визначення ступеня тяжкості, включаючи надійне виявлення тихих аспірацій, та для проведення детального аналізу картини порушень орофарингеальної дисфагії, пов'язаної з хворобою Паркінсона.

- FEES зі спеціальним протоколом (тест FEES-леводопа) може бути використаний для виявлення реакції на леводопу при фарингеальній дисфагії, пов'язаній з хворобою Паркінсона.
- Манометрія високої роздільної здатності (HRM) також може виявляти порушення моторики стравоходу.
- Пацієнти з розладами ковтання, пов'язаними з хворобою Паркінсона, повинні отримувати логопедичну допомогу.
- У логопедичній терапії ковтання необхідно звертати увагу на вибір методів терапії, що відповідають характеру розладу. Ефективність відповідних процедур можна оцінити за допомогою спеціальної діагностики на початку терапії та під час її курсу з використанням FEES або VFSS. FEES також можна використовувати для відеологопедичної терапії ковтання (VAST).
- Пацієнти з хворобою Паркінсона та легкою та помірною гіпокінетичною дисфагією повинні пройти чотири тижні навчання EMST. Це може покращити ефективність та безпеку ковтання.
- У пацієнтів з хворобою Паркінсона та гіпокінетичною дисфагією оптимізація дофамінергічних препаратів також може покращити ковтання.

Сила консенсусу: 94,1%, консенсус

Література

1. Herd CP, Tomlinson CL, Deane KH, Brady MC, Smith CH, Sackley CM, Clarke CE. Speech and language therapy versus placebo or no intervention for speech problems in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(8):Cd002812
2. Skodda S, Rinsche H, Schlegel U. Progression of dysprosody in Parkinson's disease over time--a longitudinal study. *Mov Disord*. 2009;24(5):716-22
3. Müller J, Wenning GK, Verny M, McKee A, Chaudhuri KR, Jellinger K, et al. Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Arch Neurol*. 2001;58(2):259-64
4. Logemann JA, Fisher HB, Boshes B, Blonsky ER. Frequency and cooccurrence of vocal tract dysfunctions in the speech of a large sample of Parkinson patients. *J Speech Hear Disord*. 1978;43(1):47-57
5. Stewart C, Winfield L, Hunt A, Bressman SB, Fahn S, Blitzer A, Brin MF. Speech dysfunction in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1995;10(5):562-5
6. Nawka T, Wiesmann U, Gonnermann U. [Validation of the German version of the Voice Handicap Index]. *Hno*. 2003;51(11):921-30
7. Dashtipour K, Tafreshi A, Lee J, Crawley B. Speech disorders in Parkinson's disease: pathophysiology, medical management and surgical approach. *Acetylcholinesterase-Hemmer. Neurodegener Dis Manag*. 2018;8(5):337-48
8. Rusz J, Tykalova T, Ramig LO, Tripoliti E. Guidelines for Speech Recording and Acoustic Analyses in Dysarthrias of Movement Disorders. *Mov Disord*. 2021;36(4):803-14
9. Muñoz-Vigueras N, Prados-Román E, Valenza MC, Granados-Santiago M, Cabrera-Martos I, Rodríguez-Torres J, Torres-Sánchez I. Speech and language therapy treatment on hypokinetic dysarthria in Parkinson disease: Systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2021;35(5):639-55
10. Herd CP, Tomlinson CL, Deane KH, Brady MC, Smith CH, Sackley CM, Clarke CE. Comparison of speech and language therapy techniques for speech problems in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(8):Cd002814

11. Ramig LO, Fox C, Sapir S. Parkinson's disease: speech and voice disorders and their treatment with the Lee Silverman Voice Treatment. *Semin Speech Lang.* 2004;25(2):169-80
12. de Swart BJ, Willemse SC, Maassen BA, Horstink MW. Improvement of voicing in patients with Parkinson's disease by speech therapy. *Neurology.* 2003;60(3):498-500
13. Griffin M, Bentley J, Shanks J, Wood C. The effectiveness of Lee Silverman Voice Treatment therapy issued interactively through an iPad device: A non-inferiority study. *J Telemed Telecare.* 2018;24(3):209-15
14. Dias AE, Barbosa ER, Coracini K, Maia F, Marcolin MA, Fregni F. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on voice and speech in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2006;113(2):92-9
15. Kalf JG, de Swart BJ, Bloem BR, Munneke M. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(4):311-5
16. Suttrup I, Warnecke T. Dysphagia in Parkinson's Disease. *Dysphagia.* 2016;31(1):24-32
17. Patel B, Legacy J, Hegland KW, Okun MS, Herndon NE. A comprehensive review of the diagnosis and treatment of Parkinson's disease dysphagia and aspiration. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14(6):411-24
18. Fukae J, Fujioka S, Umemoto G, Arahata H, Yanamoto S, Mishima T, Tsuboi Y. Impact of Residual Drug in the Pharynx on the Delayed-On Phenomenon in Parkinson's Disease Patients. *Mov Disord Clin Pract.* 2020;7(3):273-8
19. Labeit B, Berkovich E, Claus I, Roderigo M, Schwake AL, Izgelov D, et al. Dysphagia for medication in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2022;8(1):156
20. Labeit B, Claus I, Muhle P, Regner L, Suntrup-Krueger S, Dziewas R, Warnecke T. Effect of cognitive and motor dual-task on oropharyngeal swallowing in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2021;28(3):754-62
21. Labeit B, Claus I, Muhle P, Lapa S, Suntrup-Krueger S, Dziewas R, et al. Oropharyngeal freezing and its relation to dysphagia - An analogy to freezing of gait. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;75:1-6
22. Manor Y, Giladi N, Cohen A, Fliss DM, Cohen JT. Validation of a swallowing disturbance questionnaire for detecting dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(13):1917-21
23. Simons JA, Fietzek UM, Waldmann A, Warnecke T, Schuster T, Ceballos-Baumann AO. Development and validation of a new screening questionnaire for dysphagia in early stages of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(9):992-8
24. Warnecke T, Schäfer KH, Claus I, Del Tredici K, Jost WH. Gastrointestinal involvement in Parkinson's disease: pathophysiology, diagnosis, and management. *NPJ Parkinsons Dis.* 2022;8(1):31
25. Warnecke T, Suttrup I, Schröder JB, Osada N, Oelenberg S, Hamacher C, et al. Levodopa responsiveness of dysphagia in advanced Parkinson's disease and reliability testing of the FEES-Levodopa-test. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;28:100-6
26. Baijens LW, Speyer R. Effects of therapy for dysphagia in Parkinson's disease: systematic review. *Dysphagia.* 2009;24(1):91-102
27. van Hooren MR, Baijens LW, Voskuilen S, Oosterloo M, Kremer B. Treatment effects for dysphagia in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(8):800-7
28. López-Liria R, Parra-Egeda J, Vega-Ramírez FA, Aguilar-Parra JM, Trigueros-Ramos R, Morales-Gázquez MJ, Rocamora-Pérez P. Treatment of Dysphagia in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(11)
29. Schindler A, Pizzorni N, Cereda E, Cosentino G, Avenali M, Montomoli C, et al. Consensus on the treatment of dysphagia in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2021;430:120008
30. Troche MS, Okun MS, Rosenbek JC, Musson N, Fernandez HH, Rodriguez R, et al. Aspiration and swallowing in Parkinson disease and rehabilitation with EMST: a randomized trial. *Neurology.* 2010;75(21):1912-9

31. Claus I, Muhle P, Czechowski J, Ahring S, Labeit B, Suntrup-Krueger S, et al. Expiratory Muscle Strength Training for Therapy of Pharyngeal Dysphagia in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2021;36(8):1815-24
32. Manor Y, Mootanah R, Freud D, Giladi N, Cohen JT. Video-assisted swallowing therapy for patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(2):207-11
33. Troche MS, Brandimore AE, Foote KD, Okun MS. Swallowing and deep brain stimulation in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(9):783-8
34. Chang MC, Park JS, Lee BJ, Park D. The Effect of Deep Brain Stimulation on Swallowing Function in Parkinson's Disease: A Narrative Review. *Dysphagia.* 2021;36(5):786-99

3.19 Терапія за допомогою помпи

Автори: Christoph Schrader, Lars Tönges

Запитання 162: Наскільки ефективна та безпечна терапія апоморфіном у помпі порівняно зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією при лікуванні рухових флюктуацій та дискінезій при хворобі Паркінсона?

Передумови

Апоморфін є змішаним агоністом D1 та D2 рецепторів і найпотужнішим з усіх агоністів дофаміну. Біодоступність при пероральному застосуванні становить лише 4%, тому для досягнення повного ефекту його необхідно вводити підшкірно.

Руховий ефект після одноразової дози апоморфіну підшкірно порівнянний з ефектом леводопи, але початок дії значно швидший, з латентністю 4–12 хвилин, а середня тривалість дії становить 45–60 хвилин. На відміну від леводопи, для досягнення до центральної нервової системи йому не потрібен активний транспортний механізм. Всмоктування змінюється залежно від температури шкіри та кровотоку, і найкраще всмоктування відбувається в підшкірній клітковині черевної стінки [1].

Для згладжування рухових коливань розчин апоморфіну можна вводити безперервно підшкірно за допомогою помпи. Помпа носить зовні тіла на ремені, що кріпиться на поперековій ділянці або на шії. Апоморфін зазвичай вводять у підшкірну жирову тканину живота (або стегон) через підшкірний катетер протягом 12–16 (в окремих випадках до 24) годин.

Лікування зазвичай проводиться стаціонарно в спеціалізованому центрі. Перед початком лікування слід провести ЕКГ, щоб виключити подовжений інтервал QTc, брадиаритмію, тахікардію або фібриляцію передсердь, а також наявну гемолітичну анемію. За день до початку лікування пацієнтам слід попередньо дати пероральний домперидон 3 рази на день по 10 мг, прийом якого можна негайно припинити після досягнення стабільної швидкості потоку. Безперервну інфузію зазвичай починають зі швидкості потоку 0,5–1,0 мг апоморфіну/год у перший день, а щоденну щогодинну швидкість потоку поступово збільшують залежно від ефективності та переносимості. Типові дози становлять від 5 до 7 мг/год, у деяких випадках вище.

Під час або перед безперервною підшкірною інфузією апоморфіну, інші агоністи дофаміну, інгібітори МАО-В та КОМТ, амантадин та, нарешті, леводопу слід поступово зменшувати, зазвичай протягом перших 7 днів.

Особливо у випадку існуючої дискінезії, метою є максимально скорочення перорального прийому ліків і, якщо можливо, повна відмова від них протягом дня. Ця зміна може тривати кілька тижнів і може бути відкоригована амбулаторно.

Для лікування розладів сну та пов'язаних зі сном рухових симптомів у окремих випадках може бути корисною нічна інфузійна терапія апоморфіном [2].

Апоморфін, що вводиться через помпову систему, схвалений «для лікування рухових коливань (феномен «включення-виключення») у пацієнтів з хворобою Паркінсона, які неможливо адекватно контролювати пероральними протипаркінсонічними препаратами».

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови в Україні не зареєстрований лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою апоморфін для застосування з допомогою помпи.

Доказова база

Хоча апоморфін використовується вже понад 30 років, цей пошук літератури виявив лише одне рандомізоване контрольоване дослідження та вісім поздовжніх когортних досліджень, за одним винятком, де $n < 50$ ($n=11-43$).

Результат

Ефективність

Єдине РКД, дослідження TOLEDO, вивчало ефективність та безпеку безперервної інфузії апоморфіну порівняно з плацебо у 106 пацієнтів протягом 12 тижнів [3]. Первинною кінцевою точкою було абсолютне скорочення щоденних періодів «виключення». Супутню медикаментозну терапію зменшували, якщо дофамінергічні побічні ефекти (наприклад, дискінезії) виникали під час перебування в лікарні протягом перших 10 днів після початку фази лікування. Дозволялося застосовувати до 300 мг леводопи перорально за потреби.

Інфузія апоморфіну (середня швидкість 4,68 $\pm$ 1,50] мг/год) скоротила час періоду «виключення» на 37% порівняно з вихідним рівнем та значно порівняно з плацебо на 1,89 [3,2–0,6] год/добу (або на 28% більше, ніж у плацебо).

Відповідно до вторинних кінцевих точок апоморфін переважав над плацебо в таких категоріях: кількість пацієнтів з >2 годинами періоду «виключення» на день: -33,4%; загальне враження пацієнта від змін: -1,20; періоду «включення» з інвалідизуючими дискінезіями на день: -1,97 год/добу; зменшення еквівалентної добової дози леводопи - 328,5 мг. Апоморфін не мав переваг у змозі зниження дози леводопи перорально на день, балів за шкалою UPDRS III та якості життя.

В інших неконтрольованих, частково багатоцентрових та лише частково проспективних обсерваційних дослідженнях, розрахованих на максимум 2 роки, було виявлено скорочення щоденного часу періоду «виключення» на 40-80% порівняно з вихідним значенням – принаймні у пацієнтів, які продовжували терапію. Про дискінезію повідомлялося лише в деяких дослідженнях. Багато пацієнтів повідомляли про загальне покращення, і були дані про зв'язок між зменшенням перорального прийому препаратів та ступенем покращення дискінезій [4], [5], [6], [7], [8], [9].

Безпека

Що стосується безпеки препарату, дослідження TOLEDO виявило значно більше побічних ефектів у групі апоморфіну, ніж у групі плацебо. Найпоширенішими побічними ефектами було утворення підшкірних вузликів (44%), нудота та сонливість (по 22%), еритема в місці інфузії (17%), дискінезія (15%), головний біль (13%) та безсоння (11%). У 11% випадків побічні ефекти призвели до припинення дослідження протягом 12-тижневого періоду спостереження, а у 48% – до зміни дози [3].

У відкритій 52-тижневій фазі утворення вузликів збільшилося (54%), тоді як частота інших побічних реакцій залишилася незмінною. Рівень припинення лікування через побічні реакції становив 16,7% [5].

У попередніх неконтрольованих когортних дослідженнях побічні реакції були описані лише частково. Найчастіше спостерігалися вузлики (8–100%), нудота (7–27%), психоз (8–40%), гіпоманія/порушення контролю імпульсів (3–9%), сонливість (5–67%), симптоматична ортостатична гіпотензія (16–25%) та гемолітична анемія (1,2–1,5%).

У відкритому розширеному дослідженні дослідження TOLEDO, яке тривало ще 52 тижні, в якому взяли участь 84 з початкових 106 пацієнтів і яке завершили 59 пацієнтів, час періоду «виключення» в прийомі препарату скоротився на 53% порівняно з початковим рівнем (-3,66 год/день) [5].

Обґрунтування рекомендації

Докази ґрунтуються на одному рандомізованому контрольованому дослідженні та восьми відкритих обсерваційних дослідженнях.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Для лікування рухових коливань слід використовувати терапію апоморфіном з використанням помпи, щоб зменшити періоди «виключення», зменшити дискінезії та	

подовжити час дії препарату.

- Через складність проведення цієї процедури та частоту ускладнень рекомендується ретельний моніторинг пацієнта, і її повинні розпочинати та контролювати лише лікарі, які мають досвід у цьому виді терапії.

Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус

Запитання 163: Наскільки ефективною та безпечною є терапія апоморфіном за допомогою помпи порівняно зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією при лікуванні немоторних симптомів хвороби Паркінсона та їх флюктуацій (сон, біль, вегетативні симптоми (надмірне потовиділення, дизурія, шлунково-кишкові симптоми, ортостатична гіпотензія), нейропсихіатричні симптоми (апатія, втома, депресія, тривога, розлад контролю імпульсів, пандінг, синдром порушення регуляції дофаміну)?

Передумова

Частота та тяжкість немоторних симптомів зростають під час перебігу ідіопатичної хвороби Паркінсона та дедалі більше погіршують якість життя [10]. Апоморфін є найпотужнішим і найшвидшим агоністом дофаміну, але має короткий період напіввиведення. Агоністи дофаміну можуть частіше спричиняти ускладнення, особливо у пацієнтів з ортостатичною гіпотензією, розладами контролю імпульсів та психозом в анамнезі. З іншого боку, агоністи дофаміну також можуть бути корисними, особливо стосовно афективних розладів. Мета цієї статті — обговорити ступінь, до якої терапія апоморфіном за допомогою помпи впливає на немоторні симптоми при вираженій хворобі Паркінсона.

Доказова база

Немає рандомізованих контрольованих досліджень або масштабних когортних досліджень з цього питання. Існує три великі поздовжні обсерваційні дослідження, що вивчають вплив підшкірної інфузії апоморфіну на шкалу немоторних симптомів (NMSS) порівняно з кишковим гелем леводопи/карбідопи (LCIG) або глибокою стимуляцією мозку (GSM), а також одна оглядова стаття.

Результат

Хоча апоморфін доступний значно довше (доступний на європейському ринку з початку 1990-х років) ніж GSM та LCIG, наявні дані, особливо щодо немоторних симптомів, обмежені. Дані NMSS з дослідження TOLEDO [3] ще не опубліковані. Кілька відкритих обсерваційних та тематичних досліджень за участю 93 пацієнтів показали, що підшкірне введення апоморфіну може мати позитивний вплив як на загальний бал за шкалою NMSS, так і на певні немоторні субдомени [6], [7], [11]. Коротко кажучи, загальний бал за шкалою NMSS знизився в усіх доменах протягом періоду від 6 до 12 місяців лікування, з особливим акцентом на такі сфери, як сон/втома та настрої/апатія, увага/пізнання, сприйняття/галюцинації, увага/пам'ять та інші симптоми. Найменший вплив було виявлено в сферах серцево-судинної та сексуальної функцій. Варто зазначити, що LCIG продемонстрував відносно більший вплив майже у всіх областях у дослідженнях EuroInf [7], [11].

Хоча апоморфін, як сильний агоніст D1- та D2-рецепторів, в принципі несе більший галюциногенний ризик, ніж леводопа, при інфузії апоморфіну було описано позитивний вплив щодо регресії легких зорових галюцинацій. Можливими причинами цього вважалося зменшення супутніх ліків, включаючи поліпрагмазію, та порівняно молодий вік пацієнтів, а також коротка тривалість захворювання (середній вік=62,2 роки, тривалість захворювання=13,5 років). Крім того, також постулюється можливий корисний психотропний ефект апоморфіну, заснований на певній структурній подібності до піперидину [12].

Обґрунтування рекомендації

Рекомендація ґрунтується на трьох відкритих обсерваційних дослідженнях за участю 93 пацієнтів, що охоплюють період лікування максимум 12 місяців.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Безперервна підшкірна інфузія апоморфіну може полегшити немоторні симптоми, виміряні за допомогою шкали NMSS, зокрема сон/втому та настрої/апатію, увагу/пізнання, сприйняття/галюцинації та увагу/пам'ять, а також інші симптоми. Ці ефекти можна використовувати як можливі визначальні фактори при відборі пацієнтів для інфузійної терапії апоморфіном.	
Сила консенсусу: 95,3%, сильний консенсус	

Запитання 164: Наскільки стійким є клінічний контроль симптомів, що досягається за допомогою терапії апоморфіновою помпою порівняно зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією при лікуванні хвороби Паркінсона з руховими флюктуаціями з дискінезією та без неї?

Передумова

Інвазивна форма терапії означає суттєву зміну для пацієнта порівняно з попереднім пероральним прийомом ліків. За можливості зміни мають бути сталими. Довгострокова ефективність та безпека будуть оцінені нижче.

Доказова база

У огляді літератури з цього питання було знайдено 1 рандомізоване контрольоване дослідження з періодом спостереження 18 місяців та 8 поздовжніх когортних досліджень.

Результат

У відкритій фазі дослідження TOLEDO, яка включала період спостереження тривалістю 18 місяців, включаючи сліпу фазу, середнє скорочення часу періоду «виключення» становило -3,66 години (-45%); Вираженість проблемних дискінезій помірно зменшилася, пероральна доза леводопи могла бути зменшена приблизно на 1/4, а еквівалентна доза леводопи – приблизно на 1/3. 30% пацієнтів не завершили дослідження, 17% – через побічні ефекти (шкірні реакції, втома, аутоімунний гемоліз, делірій, деменція, дефіцит уваги, лімфома, нудота, панічні атаки та сонливість) [13].

Бракує масштабних довгострокових досліджень. Проспективні відкриті дослідження здебільшого включали лише невелику кількість пацієнтів (<50 пацієнтів) з періодом спостереження щонайменше 1,5 роки (в середньому 40 місяців) [14], [5], [7], [15], [11], [12]. Вони описують стабільний ефект на рухову сферу зі скороченням часу періоду «виключення» на 25-50% порівняно з початковим рівнем, але з рівнем припинення лікування від 20 до 83%.

У відкритому дослідженні за участю 114 пацієнтів, які отримували підшкірні інфузії апоморфіну протягом щонайменше 6 місяців, досліджувалися причини припинення лікування [16]. Середня тривалість лікування до припинення становила $2,42 \pm 2,23$ роки (0,5–9,2). У 38% випадків причиною припинення лікування був рецидив тяжкої дискінезії, приблизно 16% (переважно пацієнти старшого віку) припинили лікування через когнітивні розлади, приблизно 14% – через шкірні реакції, приблизно 12% – через постуральну нестабільність, і по 11% – через галюцинації та депресію/тривогу.

Найдовше проспективне дослідження тривалістю 5 років є невеликим за обсягом, за участю 12 пацієнтів (вік на початку дослідження 58 років, тривалість захворювання 9 років): лише 2 з 12 пацієнтів (17%) продовжували лікуватися апоморфіном після 5 років. Середня

тривалість лікування становила 30 місяців. 3 померли протягом 2–5 років (не пов'язано з лікуванням), 5 припинили участь у дослідженні через рецидив тяжких моторних флюктуацій (тяжкі дискінезії та періоди «виключення») протягом 3–5 років і згодом почали застосовувати лікування ГСМ або LCIG, 2 припинили участь у дослідженні протягом другого року через вузлики на шкірі, 1 пацієнт був втрачений для подальшого спостереження. У тих, хто продовжував лікування, періодичність періодів «виключення» залишалася контрольованою, але їх тривалість та обмеження в наслідок дискінезій суттєво не покращилися [17].

Обґрунтування рекомендації

Докази базуються на 1 контрольованому рандомізованому дослідженні з відкритим продовженням, що охоплювало період 18 місяців, та 8 обсерваційних дослідженнях із середнім періодом спостереження 40 (18–60) місяців. Контрольовані довгострокові дані недоступні. Ефективність помпової терапії апоморфіном була доведена протягом 18 місяців. Зі збільшенням тривалості лікування зростає ризик припинення терапії (в середньому через 2,5 роки) [16], [17].

Рекомендація	Нові положення (2023)
- Ефективність терапії апоморфіном для лікування рухових флюктуацій була доведена протягом 18 місяців, в окремих випадках – до 5 років. - Середня тривалість лікування до припинення безперервної підшкірної інфузії апоморфіну з різних причин становить 2,5 роки.	
Сила консенсусу: 95%, консенсус	

Запитання 165: Наскільки ефективна та безпечна терапія кишковим гелем з леводопой/карбидопой порівняно зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією при лікуванні рухових флюктуацій та дискінезій при хворобі Паркінсона?

Передумови

Кишковий гель леводопи/карбидопи (LCIG) – це висококонцентрована лікарська форма леводопи/карбидопи (20/5 мг/мл), яка вводиться безпосередньо в порожнину кишківника за допомогою помпової системи. Безперервна інфузія досягає постійного рівня в плазмі, що має забезпечити рівномірну стимуляцію дофамінових рецепторів стріатуму.

Система складається з портативного насоса, підключеної касети зі 100 мл LCIG (=2000/500 мг леводопи/карбидопи) та перкутанної ендоскопічної гастростомії з встановленням в тонку кишку (PEG-J). Насос дозволяє попередньо встановити ранкову дозу та безперервну швидкість потоку, а також вводити болюси.

Адаптація до лікування LCIG зазвичай проводиться стаціонарно. Класичний початок лікування включає назеоюнальну фазу, під час якої ефективність перевіряється за допомогою назеоюнального зонда перед ендоскопічним встановленням PEG-J, і пацієнту надається можливість відчути ефект безперервної дофамінергічної стимуляції. В окремих випадках цей етап можна пропустити, якщо є чіткі показання та пацієнт цього бажає.

Перехід від пероральної/трансдермальної терапії до LCIG відбувається за певною схемою: ранкова доза зазвичай відповідає кількості ранкової пероральної леводопи, швидкість безперервного потоку/год відповідає еквівалентній добовій дозі леводопи мінус ранкова доза, поділена на час дії/день у годинах. Додаткові дози на початку лікування зазвичай становлять від 0,5 до 2 мл (=10–40 мг леводопи). Середній період титрування становить 5–10 днів; Припинення прийому агоністів дофаміну тривалої дії перед початком лікування скорочує період титрування вдвічі.

Схвалення передбачає тривалість інфузії 16 годин/добу; До 20% пацієнтів отримують 24-годинну інфузію (поза показаннями) для контролю нічної акінезії.

Мета полягає у використанні монотерапії протягом дня. Для нічних симптомів, які неможливо адекватно контролювати леводопою пролонгованої дії вночі, можна розглянути комбінацію з агоністом дофаміну тривалої дії (в ідеалі трансдермальним) та/або інгібітором КОМТ.

LCIG схвалено в ЄС для пацієнтів з вираженою, чутливою до леводопи ХП з тяжкими руховими флюктуаціями та/або дискінезією, коли доступні комбінації протипаркінсонічних препаратів не дали задовільних результатів.

Подальшим розвитком є гель-формула леводопи/карбідопи/ентакапону, який також вводиться кишково через PEG-J з використанням меншого та зручнішого насоса [18]. Один картридж містить 940 мг леводопи, 235 мг карбідопи та 940 мг ентакапону. Компонент інгібітора КОМТ заощаджує приблизно 35% потреби в леводопі [19]. Однак, це також пов'язано з можливими побічними ефектами, відомими для ентакапону (включаючи нешкідливе знебарвлення сечі, а також неконтрольовану діарею приблизно у 10% випадків [20]).

Фослеводопа – це підшкірна лікарська форма леводопи/карбідопи у співвідношенні 20:1, для якої було подано заявку на схвалення для застосування 24-годинної терапії. Доклінічні дослідження продемонстрували стабільні рівні у плазмі, порівнянні з LCIG [21]. Результати 12-тижневого опорного дослідження показали ефективність, порівнянну з LCIG з точки зору рухових флюктуацій; найпоширеніші побічні реакції були пов'язані з підшкірним шляхом введення та включали підшкірні вузлики на шкірі та еритему [22].

Коментар робочої групи: На момент розробки клінічної настанови кишковий гель леводопи/карбідопи, а також кишковий гель леводопи/карбідопи/ентакапон та лікарський засіб фослеводопа в Україні не зареєстровано.

База доказів

Для цього розділу огляд літератури виявив:

- 2 рандомізованих контрольованих дослідження,
- 18 великих поздовжніх когортних досліджень.

Результат

Ефективність

Було визначено два рандомізовані контрольовані дослідження, що описують ефект на рухову сферу LCIG [23], [24].

Шведське багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження за участю 21 пацієнта протягом 3 тижнів у перехресному дизайні показало значне зниження періодів «виключення» при застосуванні LCIG порівняно з пероральною терапією. Не було виявлено різниці у частоті дискінезій. Частина II та частина IV за шкалою UPDRS були значно кращими в групі LCIG, тоді як частина III залишилася незмінною під час оцінки в періоді «включення» [23].

Дослідженням найвищої якості було подвійне сліпе, подвійне замасковане, рандомізоване контрольоване дослідження тривалістю 12 тижнів за участю 37 пацієнтів у групі LCIG та 34 пацієнтів з пероральною терапією. Періоди «виключення» в групі LCIG скоротилися на 64% з 6,3 до 2,3 год/день та покращилися на -1,91 год/день порівняно з пероральною терапією. Періоди «включення» без надокучливих дискінезій були значно кращими ніж у групі перорального прийому. За даними UPDRS Part II у групі LCIG, показники частини II були значно кращими, ніж у групі, яка отримувала пероральний препарат, а показник UPDRS III щодо моторних функцій залишився незмінним [24].

Кілька відкритих досліджень підтверджують ефективність у скороченні часу періодів «включення» без надокучливих дискінезій [7], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33],

[34], [35], [36], [37], [38], [39]. У кількох дослідженнях покращення та стабільність зберігаються протягом щонайменше 12 місяців. Більшість відкритих досліджень не мали контрольної групи, багато з них були ретроспективними або не набирали пацієнтів послідовно.

Безпека

Щодо безпеки (ліків), побічні ефекти були виявлені у 95% групи LCIG та 100% групи порівняння в плацебо-контрольованому подвійному фіктивному дослідженні; більшість із них виникли протягом перших тижнів, і майже всі (89%) були пов'язані з встановленням PEG-J (біль у животі, нудота, запор, метеоризм, еритема в місці розрізу). Троє пацієнтів припинили участь у дослідженні протягом 12-тижневого періоду спостереження через побічні ефекти: один у групі LCIG (психоз) та двоє у групі порівняння (перитоніт/пневмонія та виділення з рани) [24].

У відкритому реєстрі GLORIA, в якому протягом 24 місяців спостерігалось 208 пацієнтів на стабільному режимі терапії, було задокументовано середньострокові побічні ефекти: у 69% спостерігалась принаймні одна побічна реакція, у 45% – принаймні одна серйозна реакція, а 10% припинили лікування через серйозну реакцію. Серйозні події, що призвели до припинення лікування, включали проблеми, пов'язані з PEG-J (3%), нейропсихіатричні ускладнення (1%) та полінейропатії (0,5%); решта були притаманні захворюванню (аспірація, пневмонія, прогресування захворювання) або зумовлені іншими захворюваннями (внутрішньочерепний кровотік, карцинома жовчних проток). Ускладнення PEG-J, такі як вивихи, оклюзії PEG-J, порушення роботи насоса, інфекції стом, спостерігалися у 21%, нейропсихіатричні ускладнення (делірій, галюцинації, депресія) – у 10%, втрата ваги – у 6% та полінейропатії – у 11,5% [40].

Причина нових полінейропатій, що виникають при LCIG, частота яких також перевищує 10% в інших серіях, остаточно не з'ясована. У кількох дослідженнях спостерігалось зниження рівня вітаміну B6, B12 та фолієвої кислоти під дією LCIG, які є субстратами в метаболізмі леводопи [41], [42], [43], [44]. Зокрема, рівень вітаміну B6 швидко знижується при застосуванні високих доз леводопи/карбідопи [44].

Обґрунтування рекомендації

Докази базуються на одному контрольованому дослідженні з періодом спостереження 3 місяці, тому докази щодо стійкості та ускладнень обмежені. Довгострокове відкрите дослідження тривалістю 2 роки показало стійкі зміни у часі початку та закінчення прийому препарату в багатонаціональному проспективному реєстрі. Побічні ефекти були зареєстровані в контрольованому дослідженні та у відкритих дослідженнях і були переважно пов'язані з PEG-J.

Рекомендація	Нові положення (2023)
• LCIG може значно збільшити тривалість періоду «включення» без надокучливої дискінезії та значно зменшити період «виключення», тому його слід використовувати для лікування рухових коливань, які неможливо задовільно лікувати перорально. • Лікування є відносно безпечним, найпоширеніші ускладнення пов'язані з PEG-J. • Перед початком лікування слід провести електрофізіологічний скринінг на нейропатію та визначити рівень вітамінів B6, B12 та фолієвої кислоти, а також контролювати масу тіла під час лікування або замінити її, якщо значення низькі. • Через складність проведення цієї процедури та частоту ускладнень рекомендується ретельний моніторинг пацієнта, і її повинні розпочинати та контролювати лише лікарі, які мають досвід у цьому виді терапії.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 166: Наскільки ефективна терапія кишковим гелем з леводопою-карбідопою порівняно зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією при лікуванні немоторних симптомів хвороби Паркінсона та їх флюктуацій (сон, біль, вегетативні симптоми (надмірне потовиділення, дизурія, шлунково-кишкові симптоми, ортостатична гіпотензія), нейропсихіатричні симптоми (апатія, втома, депресія, тривога, розлад контролю імпульсів, пандінг, синдром дисрегуляції дофаміну))?

Передумови

Частота та тяжкість немоторних симптомів зростають протягом перебігу ХП та дедалі більше погіршують якість життя [10]. Тут ми обговоримо, якою мірою терапія LCIG впливає на немоторні симптоми при ХП.

База доказів

Для цього розділу огляд літератури виявив:

- 0 рандомізованих контрольованих досліджень
- 12 великих поздовжніх когортних досліджень
- 2 оглядові статті.

Результат

До 2015 року було виявлено 8 відкритих досліджень, які підтвердили, що LCIG знижує загальний бал за шкалою NMSS протягом періоду лікування від 6 до 25 місяців, з певним позитивним впливом на сон та вегетативну дисфункцію, зокрема на шлунково-кишкові симптоми [7], [27], [29], [31], [34], [37], [38], [45]. Нещодавні огляди підтвердили загалом позитивний вплив LCIG на немоторні симптоми [46], [47]. Дослідження, включені до цих оглядів, включали, серед інших, реєстр GLORIA, який продемонстрував позитивний вплив LCIG на порушення сну, апатію та шлунково-кишкову дисфункцію при NMSS після 24 місяців лікування [25], а також проміжний аналіз дослідження DUOGLOBE, який описав загальне покращення загального балу за шкалою NMSS після 6 місяців [48]. Подальші відкриті дослідження з 6-місячним періодом спостереження виявили покращення загального балу за шкалою NMSS з особливим впливом в доменах серцево-судинних симптомів, уваги/пам'яті, урологічних симптомів та інших симптомів [7], [34]. Згідно з даними реєстру GLORIA, базова оцінка NMSS може передбачити немоторну відповідь на лікування LCIG після 2 років лікування [49].

Варто зазначити, що в дослідженнях EuroInf LCIG показав більший ефект майже у всіх областях порівняно з нерандомізованою когортою з інфузіями апоморфіну [7], [11].

Обґрунтування рекомендації

У 12 відкритих поздовжніх дослідженнях було показано, що LCIG впливає на немоторні симптоми як вторинний результат. Однак, в інструкції не згадуються немоторні симптоми.

Рекомендація	Нові положення (2023)
LCIG також може покращити немоторні симптоми, такі як порушення сну, апатія, шлунково-кишкова дисфункція, серцево-судинні симптоми, увага/пам'ять, урологічні симптоми та інші симптоми у пацієнтів з моторними флюктуаціями, які неможливо контролювати перорально. Ці ефекти можна використовувати як можливі визначальні фактори при відборі пацієнтів для лікування LCIG.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 167: Наскільки стійким є клінічний контроль симптомів, що досягається за допомогою інтестинальної гелевої помпи з леводопою-карбідопою порівняно зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією при лікуванні ХП з руховими флюктуаціями з дискінезією та без неї?

Передумова

Інвазивна форма терапії означає суттєву зміну для пацієнта порівняно з попереднім пероральним прийомом ліків. По можливості, це має бути сталим. Далі буде розглянуто довгострокову ефективність та безпеку.

Доказова база

Для цього розділу огляд літератури виявив:

- 0 рандомізованих контрольованих досліджень
- 15 великих поздовжніх когортних досліджень.

Результат

Рандомізованих контрольованих довгострокових досліджень не існує. Відкриті дослідження за участю >600 пацієнтів протягом щонайменше 12–24 місяців повідомляють про стабільний ефект щодо зменшення часу періоду «виключення» та «включення» з інвалідизуючими дискінезіями без значного збільшення рухових флюктуацій протягом цього періоду [25], [27], [28], [29], [32], [33], [36], [37], [40], [48], [50].

Найпоширенішими причинами припинення лікування є рецидивні вивихи PEG-J [39], [51], які переважно виникають у пацієнтів з делірієм або деменцією [52]. Приблизно 35–50% випадків припинення лікування трапляється протягом першого року. В італійському дослідженні, в якому взяли участь 905 пацієнтів із середньою тривалістю лікування 6 років, загальний рівень припинення лікування становив 25,7%, з яких 9,5% припинили участь протягом першого року. Причинами припинення прийому препарату протягом першого року були переважно відсутність ефективності щодо аксіальних симптомів (порушення ходи та падіння) [53]; Соціально-медичні фактори (проживання самотійно) були визначені як додаткові фактори передчасного переривання терапії [52]. Найпоширенішими причинами пізнього припинення лікування були захворювання, пов'язані з PEG-J (інфекції стоми/вивихи трубки), труднощі з керуванням системою у літніх пацієнтів/родичів та когнітивне зниження при ХП [53].

Обґрунтування рекомендації

Докази ґрунтуються на 15 відкритих довгострокових дослідженнях з великою кількістю пацієнтів, що охоплюють період щонайменше 12–24 місяці, в яких задокументовано тривалість лікування до 10 років, а також описано ефективність контролю рухових флюктуацій. Контрольовані довгострокові дані недоступні.

Рекомендація	Нові положення (2023)
● LCIG ефективно зменшує рухові флюктуації у довгостроковій перспективі та повинен використовуватися як постійний метод лікування. ● Середня тривалість лікування у великих довгострокових дослідженнях становить 6 років. ● Перед початком лікування пацієнту слід надати детальну інформацію про очікувані терапевтичні ефекти, особливо щодо симптомів, що не реагують на дофу, таких як постуральна нестабільність, падіння та феномени «застигання».	
Сила консенсусу: 94,5%, консенсус	

Література

1. Pessoa RR, Moro A, Munhoz RP, Teive HAG, Lees AJ. Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease: a review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(12):840-8
2. De Cock VC, Dodet P, Leu-Semenescu S, Aerts C, Castelnovo G, Abril B, et al. Safety and efficacy of subcutaneous night-time only apomorphine infusion to treat insomnia in patients with Parkinson's disease (APOMORPHEE): a multicentre, randomised, controlled, double-blind crossover study. *Lancet Neurol*. 2022;21(5):428-37
3. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2018;17(9):749-59
4. De Gaspari D, Siri C, Landi A, Cilia R, Bonetti A, Natuzzi F, et al. Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(4):450-3
5. Kanovský P, Kubová D, Bareš M, Hortová H, Streitová H, Rektor I, Znojil V. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of a two-year, prospective follow-up. *Mov Disord*. 2002;17(1):188-91
6. Martinez-Martin P, Reddy P, Antonini A, Henriksen T, Katzenschlager R, Odin P, et al. Chronic subcutaneous infusion therapy with apomorphine in advanced Parkinson's disease compared to conventional therapy: a real life study of non motor effect. *J Parkinsons Dis*. 2011;1(2):197-203
7. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P, et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(4):510-6
8. Pietz K, Hagell P, Odin P. Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long term follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(5):709-16
9. Stibe CM, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations. *Lancet*. 1988;1(8582):403-6
10. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17013
11. Dafsari HS, Martinez-Martin P, Rizos A, Trost M, Dos Santos Ghilardi MG, Reddy P, et al. EuroInf 2: Subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019;34(3):353-65
12. Todorova A, Ray Chaudhuri K. Subcutaneous apomorphine and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(12):1073-8
13. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, et al. Long-term safety and efficacy of apomorphine infusion in Parkinson's disease patients with persistent motor fluctuations: Results of the open-label phase of the TOLEDO study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021;83:79-85
14. Di Rosa AE, Epifanio A, Antonini A, Stocchi F, Martino G, Di Blasi L, et al. Continuous apomorphine infusion and neuropsychiatric disorders: a controlled study in patients with advanced Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2003;24(3):174-5
15. Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, Manson AJ, Hoffman M, Swinn L, et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord*. 2005;20(2):151-7
16. Olivola E, Fasano A, Varanese S, Lena F, Santilli M, Femiano C, et al. Continuous subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease: causes of discontinuation and subsequent treatment strategies. *Neurol Sci*. 2019;40(9):1917-23
17. Antonini A, Isaias IU, Rodolfi G, Landi A, Natuzzi F, Siri C, Pezzoli G. A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. *J Neurol*. 2011;258(4):579-85

18. Öthman M, Widman E, Nygren I, Nyholm D. Initial Experience of the Levodopa-Entacapone-Carbidopa Intestinal Gel in Clinical Practice. *J Pers Med*. 2021;11(4)
19. Senek M, Nyholm D, Nielsen EI. Population pharmacokinetics of levodopa gel infusion in Parkinson's disease: effects of entacapone infusion and genetic polymorphism. *Sci Rep*. 2020;10(1):18057
20. Nyholm D, Jost WH. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: real-world experience and practical guidance. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022;15:17562864221108018
21. Rosebraugh M, Stodtmann S, Liu W, Facheris MF. Foslevodopa/foscarbidopa subcutaneous infusion maintains equivalent levodopa exposure to levodopa-carbidopa intestinal gel delivered to the jejunum. *Parkinsonism Relat Disord*. 2022;97:68-72
22. Soileau MJ, Aldred J, Budur K, Fisseha N, Fung VS, Jeong A, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2022;21(12):1099-109
23. Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2005;64(2):216-23
24. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol*. 2014;13(2):141-9
25. Antonini A, Poewe W, Chaudhuri KR, Jech R, Pickut B, Pirtošek Z, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;45:13-20
26. Antonini A, Marano P, Gusmaroli G, Modugno N, Pacchetti C, Sensi M, et al. Long-term effectiveness of levodopa-carbidopa intestinal gel on motor and non-motor symptoms in advanced Parkinson's disease: results of the Italian GLORIA patient population. *Neurol Sci*. 2020;41(10):2929-37
27. Bohlega S, Abou Al-Shaar H, Alkhairallah T, Al-Ajlan F, Hasan N, Alkahtani K. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Infusion Therapy in Advanced Parkinson's Disease: Single Middle Eastern Center Experience. *Eur Neurol*. 2015;74(5-6):227-36
28. Buongiorno M, Antonelli F, Cámara A, Puente V, de Fabregues-Nebot O, Hernandez-Vara J, et al. Long-term response to continuous duodenal infusion of levodopa/carbidopa gel in patients with advanced Parkinson disease: The Barcelona registry. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(8):871-6
29. Cáceres-Redondo MT, Carrillo F, Lama MJ, Huertas-Fernández I, Vargas-González L, Carballo M, Mir P. Long-term levodopa/carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *J Neurol*. 2014;261(3):561-9
30. Eggert K, Schrader C, Hahn M, Stamelou M, Rüßmann A, Dengler R, et al. Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced parkinson disease: practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. *Clin Neuropharmacol*. 2008;31(3):151-66
31. Fasano A, Ricciardi L, Lena F, Bentivoglio AR, Modugno N. Intrajejunal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: long-term effects on motor and non-motor symptoms and impact on patient's and caregiver's quality of life. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(1):79-89
32. Fernandez HH, Standaert DG, Hauser RA, Lang AE, Fung VS, Klostermann F, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results. *Mov Disord*. 2015;30(4):500-9
33. Foltynie T, Magee C, James C, Webster GJ, Lees AJ, Limousin P. Impact of Duodopa on Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease: A UK Case Series. *Parkinsons Dis*. 2013;2013:362908

34. Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, Forgacs I, Faye GC, Fox T, et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord.* 2009;24(10):1468-74
35. Merola A, Zibetti M, Angrisano S, Rizzi L, Lanotte M, Lopiano L. Comparison of subthalamic nucleus deep brain stimulation and Duodopa in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(4):664-70
36. Pålhagen SE, Dizdar N, Hauge T, Holmberg B, Jansson R, Linder J, et al. Interim analysis of long-term intraduodenal levodopa infusion in advanced Parkinson disease. *Acta Neurol Scand.* 2012;126(6):e29-33
37. Reddy P, Martinez-Martin P, Rizos A, Martin A, Faye GC, Forgacs I, et al. Intrajejunal levodopa versus conventional therapy in Parkinson disease: motor and nonmotor effects. *Clin Neuropharmacol.* 2012;35(5):205-7
38. Sensi M, Preda F, Trevisani L, Contini E, Gragnaniello D, Capone JG, et al. Emerging issues on selection criteria of levodopa carbidopa infusion therapy: considerations on outcome of 28 consecutive patients. *J Neural Transm (Vienna).* 2014;121(6):633-42
39. Zibetti M, Merola A, Artusi CA, Rizzi L, Angrisano S, Reggio D, et al. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience. *Eur J Neurol.* 2014;21(2):312-8
40. Poewe W, Bergmann L, Kukreja P, Robieson WZ, Antonini A. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Monotherapy: GLORIA Registry Demographics, Efficacy, and Safety. *J Parkinsons Dis.* 2019;9(3):531-41
41. Pauls KAM, Toppila J, Koivu M, Eerola-Rautio J, Udd M, Pekkonen E. Polyneuropathy monitoring in Parkinson's disease patients treated with levodopa/carbidopa intestinal gel. *Brain Behav.* 2021;11(12):e2408
42. Taher J, Naranian T, Poon YY, Merola A, Mestre T, Suchowersky O, et al. Vitamins and Infusion of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel. *Can J Neurol Sci.* 2022;49(1):19-28
43. Müller T, van Laar T, Cornblath DR, Odin P, Klostermann F, Grandas FJ, et al. Peripheral neuropathy in Parkinson's disease: levodopa exposure and implications for duodenal delivery. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(5):501-7 ; discussion
44. Loens S, Chorbazdzheva E, Kleimann A, Dressler D, Schrader C. Effects of levodopa/carbidopa intestinal gel versus oral levodopa/carbidopa on B vitamin levels and neuropathy. *Brain Behav.* 2017;7(5):e00698
45. Antonini A, Yegin A, Preda C, Bergmann L, Poewe W. Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(3):231-5
46. Antonini A, Odin P, Pahwa R, Aldred J, Alobaidi A, Jalundhwala YJ, et al. The Long-Term Impact of Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel on 'Off'-time in Patients with Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Adv Ther.* 2021;38(6):2854-90
47. Prakash N, Simuni T. Infusion Therapies for Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020;20(9):44
48. Aldred J, Anca-Herschkovitsch M, Antonini A, Bajenaru O, Bergmann L, Bourgeois P, et al. Application of the '5-2-1' screening criteria in advanced Parkinson's disease: interim analysis of DUOGLOBE. *Neurodegener Dis Manag.* 2020;10(5):309-23
49. Ray Chaudhuri K, Antonini A, Robieson WZ, Sanchez-Soliño O, Bergmann L, Poewe W. Burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease patients predicts improvement in quality of life during treatment with levodopa-carbidopa intestinal gel. *Eur J Neurol.* 2019;26(4):581-e43
50. Slevin JT, Fernandez HH, Zadikoff C, Hall C, Eaton S, Dubow J, et al. Long-term safety and maintenance of efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel: an open-label extension of the double-blind pivotal study in advanced Parkinson's disease patients. *J Parkinsons Dis.* 2015;5(1):165-74

51. Nyholm D, Klangemo K, Johansson A. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2012;19(8):1079-85
52. Viljajarju V, Mertsalmi T, Pauls KAM, Koivu M, Eerola-Rautio J, Udd M, Pekkonen E. Single-Center Study of 103 Consecutive Parkinson's Disease Patients with Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel. *Mov Disord Clin Pract.* 2022;9(1):60-8
53. Sensi M, Cossu G, Mancini F, Pilleri M, Zibetti M, Modugno N, et al. Which patients discontinue? Issues on Levodopa/carbidopa intestinal gel treatment: Italian multicentre survey of 905 patients with long-term follow-up. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;38:90-2

3.20 Глибока стимуляція мозку

Автори: René Reese, Paul Krack, Andrea Kühn, Alfons Schnitzler, Alexander Storch

Глибока стимуляція мозку (ГМС) – це клінічно обґрунтована інвазивна хірургічна процедура, схвалена державними медичними страховими компаніями для симптоматичного лікування пацієнтів з ХП, які страждають від рухових флюктуацій, дискінезій та/або тремору, резистентних до консервативної медикаментозної терапії. Визначено три цільові точки для імплантації електродів для ГМС: субталамічне ядро (STN), внутрішній сегмент блідої кулі (GPi), проміжне ветролатеральне ядро таламусу/задня субталамічна ділянка (VIM). Вибір мішені імплантації залежить від індивідуальних особливостей, а саме від того на які цільові симптоми в першу чергу має бути направлена така терапія, та які конкретні протипоказання має пацієнт для тієї чи іншої цільової точки.

Розглянуто сім питань щодо ГМС при ХП, відповіді на які покликані підтримати найважливіші клінічні процеси прийняття рішень щодо застосування терапії ГМС у хворих на ХП.

Коментар робочої групи: згадані «державні медичні страхові компанії» стосуються Федеративної республіки Німеччина. В Україні на момент розробки клінічної настанови немає фінансування з боку Національної служби здоров'я України щодо фінансової компенсації процедури встановлення глибокої стимуляції мозку.

Запитання 168: Наскільки ефективна та безпечна ГМС (STN, GPi, VIM) порівняно зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією при лікуванні ХП з руховими флюктуаціями з дискінезією та без неї?

Передумови

Мета цього дослідження — відповісти на питання, наскільки ефективна та безпечна ГМС для вищезгаданих цілей порівнюється зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією при лікуванні ХП з моторними флюктуаціями з дискінезією та без неї, яку групу пацієнтів можна розглядати для цієї терапії на передопераційному відборі та які критерії виключення можуть існувати.

Доказова база

Великі рандомізовані та контрольовані дослідження існують лише для порівняння STN-ГМС з пероральною/трансдермальною дофамінергічною замісною терапією; сім з них було ідентифіковано [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7]. В одному з цих досліджень [3] мішені імплантації STN та GPi розглядалися без їх розділення в аналізі даних, тому описані там ефекти не можна віднести до відповідної мішені, тому це дослідження не включено до подальшої оцінки питання. Аналогічна ситуація спостерігається в іншому дослідженні [4], в якому пацієнти не були розподілені порівну між GPi та STN, лише 4 зі 178 пацієнтів отримували GPi-ГМС.

Щодо GPi як мішені для імплантації, існують лише порівняльні дослідження з STN [8], [9], тому на оцінку необхідно відповісти у питанні 169 цього керівництва.

Щодо VIM як цільової групи, не вдалося знайти жодного дослідження, яке б досліджувало його порівняно з медикаментозною терапією.

Результат

У порівняльних дослідженнях STN-ГМС порівняно з пероральною/трансдермальною замісною терапією у групі STN-ГМС спостерігалися значні покращення у сферах «активність повсякденного життя» та «якість життя», а також значний регрес моторних симптомів ХП, включаючи моторні флюктуації та дискінезії. Це також відобразилося у збільшенні добового часу періоду «включення» та зменшенні часу періоду «виключення». Шкали когнітивних функцій та депресії залишилися незмінними у цих групах.

Критерії включення (і, отже, головне показання для ГСМ) – це моторні флюктуації/медикаментозно викликані дискінезії, які неможливо адекватно лікувати медикаментозною терапією, що супроводжуються значним регресом моторних симптомів ХП за допомогою стандартизованого тесту з леводопою (покращення щонайменше на 33%) [1]. У двох дослідженнях також вивчалось, чи отримують від ГСМ користь пацієнти з моторними флюктуаціями з дискінезією та без неї, що тривають менше трьох років, з регресом моторних симптомів ХП щонайменше на 50% на фоні стандартного тесту з леводопою та віком до 60 років з тривалістю захворювання щонайменше 4 роки [2], [6]. Загалом, результати (якість життя, повсякденна активність, рухові симптоми, щоденний час періоду «включення» без дискінезії, щоденний час періоду «виключення») були подібними до показників інших досліджень пацієнтів на більш пізній стадії захворювання (в середньому старше 60 років з тривалістю захворювання >10 років). Гірші результати за шкалами якості життя до операції були предиктором хорошого післяопераційного результату в когорті пацієнтів, що страждали на ХП протягом короткого періоду часу [10]. Добову дозу ліків від ХП можна було зменшити. Шкали когнітивних функцій та апатії залишилися незмінними, і можливо був позитивний вплив на депресію.

Щодо можливого прогнозування післяопераційних результатів після STN-ГСМ, було показано, що гірший ефект від застосування леводопи до операції корелює з гіршим результатом ГСМ [11]. Досвід показав, що STN-ГСМ буде ефективною у хворих, які мали позитивний ефект від дофамінергічної терапії; Аналогічно, STN-ГСМ буде малоефективною у хворих на ХП, у яких дофамінергічна терапія є неефективною. Винятком є тремор при ХП, який зазвичай краще лікується за допомогою STN-ГСМ, ніж леводопою (див. відповідні розділи цієї рекомендації). Щодо віку на момент операції, пацієнти старше 70 років здебільшого були виключені з участі в дослідженні, але чіткого впливу віку на післяопераційний результат продемонструвати не вдалося. У цьому питанні біологічний вік у кожному конкретному випадку, безумовно, слід враховувати під час розгляду рекомендацій щодо терапії. Також слід враховувати інші критерії виключення, такі як деменція (оцінка за шкалою Маттіса >130), яскраво виражений психоз/галюцинації, суїцидальні думки та депресія, а також нейрохірургічні протипоказання. Серйозні випадки суїцидальних думок або завершеного самогубства загалом повідомлялися частіше, ніж очікувалося, у загальній популяції [12], [13], але не відрізнялися між групами лікування [12], тому це може не бути наслідком лікування як такого. Щодо інших серйозних побічних ефектів, пов'язаних з процедурою, зареєстрованих у дослідженнях, то в групі ГСМ їх було номінально більше (близько 25%), ніж у групі медикаментозного лікування (близько 11%), більшість з яких були транзиторними.

Обґрунтування рекомендації

Загальна кількість доказів на користь цієї рекомендації є високою завдяки кількості виявлених рандомізованих та контрольованих досліджень, що порівнювали STN-ГСМ з консервативною медикаментозною терапією. Немає масштабніших контрольованих досліджень для GPi-ГСМ та VIM-ГСМ, які б описували порівняння з медикаментозною терапією.

Рекомендація	Модифіковані положення (2023)
●STN-ГСМ слід пропонувати, враховуючи протипоказання, пацієнтам з ХП з моторними флюктуаціями з дискінезією та без неї, які не можна адекватно контролювати медикаментозною терапією, та при наявності покращенням рухових симптомів ХП щонайменше на 33% при проведенні стандартизованого тесту з леводопою. ●STN-ГСМ також слід пропонувати пацієнтам з ХП та тривалістю захворювання щонайменше 4 роки, з моторними флюктуаціями з дискінезією та без неї тривалістю менше	

3 років, та при наявності покращенням рухових симптомів ХП щонайменше на 50% при проведенні стандартизованого тесту з леводопою.

●ГМС передбачає хірургічне втручання і тому несе певні ризики, які необхідно індивідуально зважувати порівняно з перевагами терапії.

Сила консенсусу: 96,2%, сильний консенсус

Запитання 169: Яка мішень імплантації ГСМ (STN, GPi, VIM) є найефективнішою для лікування ХП з моторними флюктуаціями з дискінезією та без неї?

Передумови

В принципі, в літературі визначено три мішені імплантації для лікування ХП, причому STN є найчастіше використовуваною в клінічній практиці. Мета полягає в тому, щоб з'ясувати, чи має яка з цільових мішеней імплантації клінічну перевагу в лікуванні ХП з руховими флюктуаціями з дискінезією та без неї.

Доказова база

Рандомізовані контрольовані дослідження, що дозволяють порівняти ефективність між мішенями імплантації, можна визначити лише для STN-ГСМ та GPi-ГСМ [8], [9].

Результат

В обох дослідженнях [8], [9] було проведено рандомізацію 1:1 між мішенями імплантації, 299 та 125 пацієнтів відповідно були включені та спостерігалися протягом 2 років та 1 року відповідно.

Для голландського дослідження (дослідження NSTAPS; [9]) були визначені первинні кінцеві точки «активність повсякденного життя» (ADL; зважена за кількістю прийомів ліків періодів «включення» та «виключення») та комбінована оцінка когнітивних функцій, настрою та поведінки. Після 12 місяців обидві групи не відрізнялися. Однак, вторинні кінцеві точки свідчать про те, що STN-ГСМ могла бути ефективнішою, ніж GPi-ГСМ у цьому дослідженні. Щодо відмінностей у відміні медикаментів (тобто лише ГСМ), було виявлено значно кращий результат (та клінічно значущий) зменшення моторних симптомів ХП та покращення ADL при STN-ГСМ. У випадку лікування за допомогою GPi-ГСМ спостерігався загалом кращий контроль дискінезій, тоді як для інших вторинних кінцевих точок, таких як добовий час періоду «включення» з та без інвалідизуючими дискінезіями, відмінностей не виявлено.

У дослідженні CSP486 [8] первинною кінцевою точкою було визначено зміну моторних функцій (за UPDRS III) під дією відповідної ГСМ без медикаментозної терапії через 24 місяці. Ця кінцева точка не відрізнялася між двома групами лікування. Так само, вторинні кінцеві точки самооцінки щоденних функцій, якості життя, когнітивних функцій та побічних ефектів ГСМ були без відмінностей. Однак у цьому дослідженні спостерігалось відносно невелике покращення рухових симптомів у групі STN, приблизно на 26% порівняно з іншими дослідженнями STN (демонстрували покращення приблизно на 50%; [14]). Причинами можуть бути пацієнти з можливим відносно низьким ступенем покращення моторних симптомів ХП допамінергічними препаратами до операції [11] або засліплення цільових точок для лікарів під час післяопераційного спостереження. Для STN-ГСМ вища інтенсивність стимуляції (і, отже, вища ефективність) може бути досягнута лише за умови зменшення дофамінергічного препарату. У дослідженні NSTAPS у групі STN було виявлено 43% зниження дози дофамінергічних препаратів, а в дослідженні CSP486 – 31% зниження дози дофамінергічних препаратів. У будь-якому випадку, більш значне зниження дофамінергічної замісної терапії в групах STN, та більш значне збільшенням добової дози дофамінергічних препаратів вже в перший післяопераційний рік у групі GPi, видається клінічно значущим. Ускладнення хірургічної процедури або терапії не відрізнялися між результатами досліджень.

Для лікування ХП з моторними флюктуаціями та дискінезією таламус (VIM) не є релевантною цільовою точкою імплантації, оскільки відповідні результати можна отримати лише з неконтрольованих досліджень [15], [16], [17], [18], [19], а симптоми акінезії, ригідності та дискінезії не покращуються.

Обґрунтування рекомендації

Докази ґрунтуються на двох РКД, які порівнювали ефективність цільових показників результату імплантації GCM в STN та GPi для лікування ХП [8], [9]. Різниця в ефективності між цільовими точками спостерігалася лише в одному дослідженні та лише при медикаментозних виключеннях/включеннях зі зменшення рухових симптомів ХП та покращенням ADL (дослідження NSTAPS; [9]). Клінічно значущим, безумовно, є більш значне зниження дофамінергічної замісної терапії у пацієнтів, які отримували STN-GCM в обох дослідженнях.

Рекомендація	Нові положення (2023)
● STN-GCM слід надавати перевагу над GPi-GCM при диференціальній терапії ХП з моторними флюктуаціями з дискінезією та без неї. ● VIM-GCM не слід використовувати для лікування ХП з моторними флюктуаціями з дискінезією або без неї. ● GCM передбачає хірургічне втручання, а отже, особливі ризики, які необхідно індивідуально зважувати порівняно з перевагами терапії.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 170: Наскільки ефективна та безпечна GCM (STN, GPi, VIM) порівняно зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією при лікуванні ХП з медикаментозно-резистентним тремором?

Передумови

Будь-яка патологічна форма тремору у пацієнтів з ХП класифікується як паркінсонічний тремор. Тремор спокою є одним з кардинальних рухових симптомів ХП і виникає приблизно у трьох чвертей пацієнтів протягом всього періоду захворювання. Багато пацієнтів із ХП також страждають від тремору дії, або у формі постурального та тремору під час руху вищої частоти, або у формі тремору з частотою тремору спокою, який виникає невдовзі після переходу від спокою до дії. GCM – це усталена процедура лікування пацієнтів з ХП, які мають моторні флюктуації з дискінезією та без неї, що не піддаються медикаментозному лікуванню, або у яких є тремор, який не піддається медикаментозному контролю (див. також розділ «Тремор» [67]). Для більшості пацієнтів GCM імплантується в STN. Альтернативні анатомічні мішені в терапії ХП включають VIM або GPi.

Доказова база

Рандомізовані контрольовані дослідження, що порівнюють GCM з найкращим медикаментозним лікуванням (ВМТ), доступні лише для STN-GCM. Було визначено шість великих РКД [1], [4], [6], [5], [3], [7] та одне невелике пілотне РКД [2]. Лише 2 РКД [4], [2] надають інформацію про специфічну ефективність стосовно тремору при ХП. Немає досліджень щодо ефективності GPi-GCM порівняно з ВМТ при медикаментозно-резистентному треморі ХП. Ефективність VIM-GCM при медикаментозно-резистентному треморі ХП досліджувалася лише в неконтрольованих дослідженнях.

Результат

Великі РКД показують, що STN-ГСМ, порівняно з ВМТ, призводить до покращення якості життя та повсякденної активності, зменшення рухових порушень, покращення дискінезій, збільшення щоденного часу періоду «включення» та скорочення часу періоду «виключення». Когнітивні функції та депресія, здається, суттєво не змінюються. Серйозні побічні ефекти траплялися частіше у групі пацієнтів, які перенесли хірургічне лікування (25%), ніж у групі контролю (11%). Більшість хірургічних побічних ефектів були транзиторними. Пацієнти, які обирають ГСМ, мають більше суїцидальних думок та самогубств, ніж загальна популяція [13], але показники в групі, яка отримувала лікування, не відрізняються від показників у групі порівняння ВМТ [12], що свідчить про те, що це не є ефектом лікування. Лише 2 РКД надають інформацію про специфічну ефективність стосовно тремору при ХП.

У дослідженні PD-SURG [4] підгруповий аналіз пацієнтів, у яких показання до STN-ГСМ були переважно зумовлені тремором, спричиненим ХП (40% досліджуваної популяції в кожному випадку), показав значний ефект зі зниженням середнього балу за PDQ-39 на $4,9 \pm 1,6$ у групі пацієнтів з STN-ГСМ порівняно зі зниженням середнього балу на $0,8 \pm 1,3$ у групі пацієнтів з ВМТ [4].

У пілотному РКД [2] за участю 20 пацієнтів з ХП із середньою тривалістю захворювання 7 років було зареєстровано значне покращення тремору через 6, 12 та 18 місяців при STN-ГСМ порівняно з ВМТ.

У проспективному, нерандомізованому та несліпому дослідженні [20] ефективність STN-ГСМ щодо тремору досліджували у 15 пацієнтів з еквівалентним типом ХП з руховими флюктуаціями. Тремор спокою покращився в середньому на 82%, а тремор дій – на 78% при оцінці через 1–12 місяців.

Більшість неконтрольованих довгострокових досліджень, що вивчають вплив STN-ГСМ на симптоми ХП, повідомляють про вплив на тремор спокою. При порівнянні післяопераційного та доопераційного стану повідомляється про середнє покращення на 78,3% у дослідженнях протягом 5 років та на 83,7% у дослідженнях протягом 8-10 років.

Немає досліджень ефективності GPi-ГСМ порівняно з ВМТ при треморі ХП.

Ефективність VIM-ГСМ при медикаментозно-резистентному треморі ХП досліджувалася лише в неконтрольованих дослідженнях. Існує п'ять досліджень [15], [16], [17], [18], [19] з періодами спостереження до 13 місяців. У всіх п'яти дослідженнях VIM-ГСМ було визнано ефективним у контролі тремору при ХП, зі значним покращенням тремору під час стимуляції. Повного контролю тремору було досягнуто у 31,6% - 88,5% пацієнтів з ХП, тоді як впливу на тремор не спостерігалось у 0%–4,2%. Ефект контролю тремору протягом 12 місяців був стійким [17], [19].

У чотирьох дослідженнях ефективність VIM-ГСМ щодо тремору при ХП спостерігалася від 1 до 21 року періоду спостереження [21], [22], [23], [24].

Усі дослідження показали значне покращення паркінсонічного тремору на стимульованій стороні тіла під час VIM-ГСМ з тривалим ефектом до 21 року.

При односторонній ГСМ описано покращення тремору на 67% через 1 рік [24], на 85% через 5 років [22], на 58% через 11–15 років [24] та на 63% через 16–21 рік [24]. При двосторонньому ГСМ повідомлялося про покращення тремору на 73% через 1 рік [24], на 71% через 2 роки [21], на 64% через 6-7 років [21], на 69% через 11-15 років [24] та на 60% через 16-21 рік [24].

Значне покращення інших рухових симптомів було описано при двосторонній VIM-ГСМ. Додаткове значне помірне покращення акінезії та ригідності було зареєстровано через 3 місяці (по 36%) та через 1 рік (на 34% та 16% відповідно) [19]. У відкритій оцінці між періодами стимуляції та без неї необхідно враховувати ефект плацебо. Було описано значне покращення рухових симптомів (UPDRS, частина III) на 28% через 1 рік, 15% через 6 років та 44% через 10 років, у кожному випадку лише за умови активності ГСМ. [23], [24]. Однак, суттєве покращення функціонального дефіциту в повсякденній діяльності було описано лише через 1 рік, але не через 5–6 років порівняно з показниками до ГСМ [23]. Тому VIM-ГСМ

використовували у пацієнтів з ХП вважається корисним лише тоді, коли тремор призводить до значного функціонального дефіциту. Відповідно до цього, в одному дослідженні повідомлялося, що еквівалентна доза леводопи на день не змінилася після 1 року використання VIM-ГСМ [24].

Побічні ефекти VIM-ГСМ здебільшого описувалися як легкі та пов'язані зі стимуляцією, що покращуються після коригування параметрів ГСМ. Вони трапляються переважно протягом першого післяопераційного року під час програмування ГСМ. До них належали дизестезія (до 45%), біль (до 41%), виникнення дизартрії (до 75%), порушення ходи та рівноваги (до 93%) та дистонія (до 0,9%). Хірургічні або пов'язані з використанням пристроїв ускладнення траплялися загалом рідше і також переважно протягом першого післяопераційного року. До них належали внутрішньомозкові крововиливи (до 1,9%), позамозкові крововиливи (до 4%), інфекції (до 3,8%) та проблеми з обладнанням (до 3,78%). Також були описані хірургічні ревізії (до 27%). Смертності, пов'язаної з хірургічним втручанням, не було, але це може бути пов'язано зі значно меншою кількістю опублікованих випадків порівняно зі стимуляцією STN.

VIM-ГСМ призводить до значного зменшення тремору у пацієнтів із ХП, причому ефект триває до 21 року. Оскільки суттєве покращення функціонального дефіциту в повсякденній діяльності відбувається лише протягом першого післяопераційного року, а довгостроковий вплив на тремор при ХП не був доведений проспективними дослідженнями, лише пацієнтам з ХП з функціонально інвалідизуючим тремором можна рекомендувати VIM-ГСМ.

Обґрунтування рекомендації

Докази ґрунтуються на двох рандомізованих контрольованих дослідженнях ефективності STN-ГСМ порівняно з ВМТ та на неконтрольованих обсерваційних дослідженнях ефективності VIM-ГСМ щодо тремору при ХП.

Рекомендація	Модифіковані положення (2023)
● STN-ГСМ слід пропонувати пацієнтам з ХП, які мають сильний тремор, що не піддається адекватному лікуванню медикаментами, враховуючи протипоказання, і бажано проводити його двосторонньо. ● Одно- або двостороння VIM-ГСМ та GPi-ГСМ ефективні при паркінсонічному треморі, який неможливо контролювати медикаментозно, можуть бути розглянуті у випадках протипоказань до STN-ГСМ. ● Лікування передбачає хірургічне втручання, а отже, особливі ризики, які необхідно індивідуально зважувати порівняно з перевагами терапії.	
Сила консенсусу: 92,3%, консенсус	

Запитання 171: Яка форма ГСМ (STN, GPi, VIM) є найефективнішою при лікуванні ХП з медикаментозно-резистентним тремором?

Передумови

ГСМ – це усталена процедура лікування пацієнтів із ХП, які мають рухові флюктуації з дискінезією та/або тремором, що не піддаються медикаментозному контролю (див. також розділ «Тремор»). Для більшості пацієнтів ГСМ імплантується в STN. Альтернативними анатомічними цільовими точками є GPi або VIM.

Доказова база

У систематичному огляді з мета-аналізом [25] порівнювали ефективність STN-ГСМ та GPi-ГСМ у лікуванні тремору при ХП. Було розглянуто п'ять рандомізованих контрольованих досліджень [26], [9], [27], [28], [29].

Рандомізованих контрольованих досліджень, що порівнюють ефективність STN-ГСМ та VIM-ГСМ, не існує.

Результат

У мета-аналізі [25] ефективність STN-ГСМ (N=263) та GPi-ГСМ (N=226) щодо тремору при ХП було проаналізовано у 489 пацієнтів з 5 рандомізованих досліджень [26], [9], [27], [28], [29] протягом періоду спостереження до 60 місяців. У 2 рандомізованих контрольованих дослідженнях [26], [9] додаткові неопубліковані дані були отримані від основних авторів та включені до аналізу. 5 РКД були піддані мета-аналізу моделі випадкових ефектів.

Для вивчення різниці між ефектами лікування STN-ГСМ та GPi-ГСМ було використано аналіз модераторних змінних. У загальному порівнянні ГСМ включений та ГСМ виключений було показано значну стандартизовану загальну різницю із середнім розміром ефекту 0,36, що вказує на те, що ГСМ зменшує паркінсонічний тремор із середнім розміром ефекту. Аналіз змінних-модераторів STN-ГСМ порівняно з GPi-ГСМ виявив два значущі стандартизовані розміри ефекту для STN-ГСМ (0,38) та GPi-ГСМ (0,35), які суттєво не відрізнялися, хоча в усіх 5 дослідженнях відсоток ефекту пригнічення тремору мав тенденцію до дещо сильнішого впливу при STN-ГСМ, ніж при GPi-ГСМ.

Таким чином, результати мета-аналізу показують, що немає статистично значущих відмінностей між двома цільовими мішенями імплантації щодо довгострокового покращення тремору при ХП.

Рандомізованих контрольованих досліджень, що порівнюють ефективність STN-ГСМ та VIM-ГСМ, не існує. Ефективність VIM-ГСМ при медикаментозно-резистентному треморі досліджувалася лише в неконтрольованих дослідженнях (див. питання 170).

Обґрунтування рекомендації

Щодо тремору при ХП, STN-ГСМ та GPi-ГСМ не вважаються такими, що мають різну ефективність, згідно з результатами систематичного огляду з мета-аналізом 5 РКД. Таким чином, вибір цільової області визначається факторами, відмінними від реакції на тремор. До них належать клінічно бажане зниження дофамінергічних препаратів, пов'язаних з STN-ГСМ (див. питання 169), індивідуальний профіль моторних та немоторних симптомів, а також значною мірою недостатня ефективність VIM-ГСМ щодо інших моторних симптомів ХП, окрім тремору.

Рекомендація	Нові положення (2023)
● STN-ГСМ та GPi-ГСМ однаково ефективні в лікуванні тремору, спричиненого хворобою Паркінсона, резистентною до лікарських засобів. Тому вибір цільової ділянки для пацієнтів з ХП та тремором при ХП, які неможливо контролювати медикаментозно, слід робити з урахуванням індивідуального профілю симптомів (див. питання 169). ● Одно- або двостороння VIM-ГСМ ефективна при паркінсонічному треморі, який неможливо контролювати медикаментозно, і може бути розглянута у випадках протипоказань до STN-ГСМ або GPi-ГСМ.	
Сила консенсусу: 96,2%, сильний консенсус	

Запитання 172: Наскільки ефективна ГСМ (STN, GPi) у лікуванні немоторних симптомів хвороби Паркінсона та їх флюктуацій (сон, біль, вегетативні симптоми (надмірне потовиділення, дизурія, шлунково-кишкові симптоми, ортостатична гіпотензія), нейропсихіатричні симптоми (апатія, депресія, тривога, розлад контролю імпульсів, пандінг, синдром дисрегуляції дофаміну)) порівняно зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією лікування ХП?

Передумови

Нейропсихіатричні флюктуації при ХП є поширеними та інвалідизуючими. Вони виникають майже систематично паралельно з руховими флюктуаціями, можуть проявлятися ізольовано або на передньому плані симптомів. Окрім рухових та когнітивних функцій, також флюктуюють вегетативні симптоми та сенсорні/больові симптоми [30], [31]. Незважаючи на їхню актуальність, нейропсихіатричні флюктуації рідко реєструються в повсякденній практиці, оскільки існує мало відповідних вимірювальних інструментів. При вираженій формі ХП з руховими ускладненнями ГСМ є варіантом лікування. Найпоширенішим методом терапії є STN-ГСМ [32], [33]. Кілька досліджень з використанням схеми ГСМ включення-виключення показали прямі психотропні ефекти [34], а також вплив на відчуття болю [35], спорожнення шлунка [36] та функцію сечового міхура [37], [38]. Інше дослідження, також з використанням дизайну ГСМ включення-виключення, не показало значного прямого впливу STN-ГСМ на частоту більшості немоторних симптомів, при цьому STN-ГСМ значно знизилася лише частота внутрішнього неспокою. У цьому дослідженні тяжкість більшості немоторних симптомів була полегшена за допомогою STN-ГСМ, при цьому незмінними залишалися лише тяжкість надмірного потовиділення, болю та запаморочення [39]. Не вдалося виявити жодних демографічних чи клінічних предикторів ефективності STN-ГСМ. Тому виникає питання, чи має хронічна STN-ГСМ якийсь вплив на немоторні симптоми порівняно з медикаментозною терапією, галузь, яка досі була відносно мало досліджена.

Доказова база

Для кращого розгляду огляд літератури було розділено на такі підрозділи

2. Депресія

Наявні рандомізовані контрольовані дослідження, що порівнюють STN-ГСМ з медикаментозною терапією [1], [3], [4], [5], [7], показують, що STN-ГСМ, ймовірно, не покращує і не погіршує депресію [33]. Згідно з мета-аналізом, у пацієнтів, які проходять STN-ГСМ, спостерігається підвищена кількість суїцидальних думок, а самогубства трапляються частіше порівняно із загальною популяцією хворих на ХП [13]. Однак у рандомізованих контрольованих дослідженнях рівень самогубств та суїцидальних думок не відрізнявся від популяцій порівняння, тому в попередньому дослідженні передбачається упередженість [12].

3. Апатія

Мета-аналіз показує погіршення апатії при STN-ГСМ порівняно з доопераційним станом та контрольною групою, яка приймала препарат. Однак було проведено лише 3 дослідження з контрольною групою [40]. Дрейпер та ін. повідомляють про погіршення апатії (шкала апатії Старкштейна) при STN-ГСМ (n=15). Пацієнтів не було рандомізовано. Контрольна група складалася з групи очікування, що була в списку на операцію. Апатія покращилася в контрольній групі. Еквівалентна доза леводопи для контрольної групи не вказана, тому неясно, чи була вона збільшена, що могло б пояснити покращення апатії [41]. Вальдеоріола та ін. порівняли апатію під час STN-ГСМ з групою, яка отримувала кишковий гель леводопи/карбідопи (LCIG), і не виявили різниці в апатії між групами (шкала оцінки апатії Лілля) у цьому нерандомізованому дослідженні [42].

В єдиному рандомізованому дослідженні ГСМ-STN порівняно з найкращою медикаментозною терапією ранніх флюктуацій (дослідження EARLY-STIM) не було виявлено суттєвої різниці для апатії, вимірюваної за шкалою апатії Старкштейна, у великій когорті (n=124 STN-ГСМ, n=127 медикаментозна терапія) після 2 років спостереження [43].

Штучне медикаментозне лікування для кращого розуміння апатії показало високу післяопераційну поширеність апатії з відстроченим початком, в середньому через 4 місяці після операції, коли прийом агоністів дофаміну був повністю припинений, а доза леводопи була максимально знижена [44]. Після повторного призначення агоніста дофаміну ця апатія

покращилася, що можна інтерпретувати як синдром відміни, коли дофамінергічну терапію занадто зменшують [45].

Правильне лікування апатії за допомогою дофамінергічної терапії є важливим, оскільки апатичні пацієнти з STN-ГСМ не відчують жодного покращення якості життя порівняно з пацієнтами з STN-ГСМ без апатії, навіть за такого ж покращення рухових функцій [31].

4. Нейропсихіатричні флюктуації

Рандомізоване контрольоване дослідження STN-ГСМ при ранніх рухових ускладненнях у порівнянні з медикаментозною терапією (дослідження EARLY-STIM) показало значне та релевантне покращення нейропсихіатричних коливань (шкала Ардуена для поведінкової фармакокінетики) [43], що підтверджує попереднє велике когортне дослідження [46].

5. Розлад контролю імпульсів (РКІ)

Рандомізоване контрольоване дослідження STN-ГСМ при ранніх рухових ускладненнях порівняно з медикаментозною терапією (дослідження EARLY-STIM) показало покращення гіпердофамінергічної поведінки (шкала Ардуена для ХП-поведінки) та апатії (шкала апатії Старкштейна) при STN-ГСМ порівняно з медикаментозною терапією. На момент включення було лише кілька тяжких РКІ, тому покращення клінічно значущого РКІ/синдрому дисрегуляції дофаміну/пандінгу не могло бути продемонстровано. З огляду на потенційно катастрофічний соціальний вплив РКІ, існує потреба в контрольованому дослідженні, яке включатиме лише пацієнтів з відповідними РКІ[43], особливо враховуючи те, що існують також переконливі великі когортні дослідження на цю тему з позитивним ефектом STN-ГСМ з паралельним зниженням прийому ліків, включаючи пандінг та дофамінергічний синдром дизрегуляції [46], [47]. Крім того, принципово було продемонстровано оборотність психостимулюючих ефектів леводопи [48].

Не всі дослідження повідомляють про покращення симптомів РКІ за допомогою STN-ГСМ. Нещодавнє дослідження не показало різниці в результатах зміни РКІ протягом 12 місяців спостереження при порівнянні двох проспективних когорт, одна з яких отримувала STN-ГСМ, а інша - медикаментозне лікування [49]. Тяжкість РКІ, виміряна за допомогою QUIP-RS, не була розподілена рівномірно; в середньому бал за шкалою QUIP-RS був вищим у групі STN-ГСМ. Контрольна група складалася з вибірки пацієнтів, які лікувалися в тих самих центрах, але не були кандидатами на хірургічне втручання та для яких оцінка рухових функцій була відсутня. У хірургічній групі дозу леводопи було лише незначно зменшено (~30%). В обох групах після операції виникла однакова кількість *de novo* РКІ.

6. Сон

Контрольоване дослідження (проспективне лонгітюдне дослідження STN-ГСМ проти контрольної групи, яка отримувала медикаменти) показало покращення сну та денної сонливості (шкала немоторних симптомів, піддомен «сон/втома») порівняно з вихідним рівнем та у псевдорандомізованій підгрупі з порівнянною тяжкістю та тривалістю захворювання та дофамінергічною терапією (еквівалентна доза леводопи) на початку захворювання також порівняно з контрольною групою, яка отримувала медикаменти. Ефект було описано як сильний [50].

Арнульф та ін. показали в лабораторії сну покращення архітектури сну (як результат STN-ГСМ) зі збільшенням часу сну на 49% у пацієнтів з ХП з порушеннями сну. Ці ефекти були інтерпретовані як вторинні по відношенню до покращення рухової функції (покращення нічної акінезії, пригнічення больової дистонії) [51].

Суб'єктивне покращення симптомів сну при двосторонній STN-ГСМ було показано в дослідженнях зі спостереженням до 3 років з використанням шкали немоторних симптомів [52] та шкали сну при хворобі Паркінсона (PDSS) [53], [54].

Розлади сну є багатофакторними (наприклад, нічна акінезія, депресія, гіпердопамінергічна нічна гіперактивність). Немає проспективних досліджень змін сну під час ГСМ залежно від причин.

7. Вегетативні симптоми

Контрольоване дослідження (проспективне лонгітюдне дослідження STN-ГСМ порівняно з КГ, яка отримувала медикаменти) показало покращення дизурії (Шкала немоторних симптомів (NMSS), піддомен для розладів сечового міхура) порівняно з вихідним рівнем та в псевдорандомізованій підгрупі з порівнянною тяжкістю, тривалістю та дофамінергічною терапією (еквівалентна доза леводопи на день) на початку захворювання також порівняно з КГ, яка отримувала медикаменти. Ефективність було зазначено як «велику» [50].

Оцінка за шкалою SCOPA-Aut значно покращилася на фоні STN-ГСМ для дисфункції сечового міхура та терморегуляції/надмірного потовиділення через 6 місяців після операції [55].

Інше дослідження показало прискорення шлункового транзиту під час STN-ГСМ, тоді як леводопа не продемонструвала жодного впливу на шлунковий транзит [36]. Клінічний ступінь впливу ще не визначений. Загалом, повідомлення про вплив STN-ГСМ на шлунково-кишкові симптоми є суперечливими [56].

Немає достовірних повідомлень про покращення ортостатичної гіпотензії за допомогою ГСМ.

8. Біль

Мета-аналіз 26 досліджень STN- або GPi-ГСМ відповідно до рекомендацій PRISMA показує середнє покращення показників болю на 40% порівняно з доопераційним вихідним рівнем [57].

Раннє дослідження STN-ГСМ показало разючий вплив ГСМ на больову дистонію [58]. Більш систематичні дослідження показали значне покращення передопераційного болю за допомогою спеціальних шкал, таких як Опитувальник болю Макгілла [59]. Це спонукало авторів дослідити, чи може STN-ГСМ як така впливати на невропатичний біль. Вони змогли показати, що ввімкнення STN-ГСМ підвищує суб'єктивний больовий поріг і, паралельно, зменшує індуковану больом церебральну активність у сенсомоторній корі [35]. Леводопа також покращує біль. Однак, порівняльних досліджень ефективності при ХП щодо болю немає.

Згідно з сучасними дослідженнями, механізми впливу STN-ГСМ на домен «біль» є неоднорідними. З одного боку, біль, ймовірно, полегшується виключно зменшенням моторних симптомів, а з іншого боку, є докази впливу STN-ГСМ на центральну обробку болю.

Обґрунтування рекомендації

STN-ГСМ не покращує психіатричні симптоми, такі як апатія або депресія. Ці симптоми можуть посилюватися після операції за наявності синдрому відміни агоністів дофаміну, що негативно впливає на якість життя, і тоді може знадобитися лікування шляхом корекції дофамінергічної терапії. Поточна тяжка депресія є протипоказанням до ГСМ. У літературі є дані, що STN-ГСМ може покращити такі немоторні симптоми: 1) нейропсихіатричні флюктуації, 2) біль, пов'язаний з періодами «виключення», 3) гіпердофамінергічні розлади поведінки або порушення контролю імпульсів, 4) розлади сну.

Однак немає досліджень, у яких немоторні симптоми були б основною терапевтичною метою. Наразі недостатньо доказів для того, щоб надавати перевагу STN-ГСМ з потенційно значущими хірургічними ускладненнями над оптимально скоригованою медикаментозною терапією через немоторні симптоми. У кращому випадку такі симптоми можна розглядати як додаткові аргументи при розгляді диференціальної терапії, якщо є показання, пов'язані з руховими ускладненнями.

Враховуючи значення немоторних симптомів для якості життя, корисними будуть майбутні рандомізовані контрольовані дослідження ГСМ, в яких інвалідизуючі немоторні симптоми будуть критерієм включення та основним показником результату.

Щодо нейропсихіатричних коливань та гіпердофамінергічної поведінки, існує одне рандомізоване контрольоване дослідження, але ці симптоми були вторинними критеріями [43].

Хоча розлади контролю імпульсів зазвичай покращуються при STN-ГСМ при паралельному зниженні дофамінергічної терапії, ці пацієнти потребують особливо ретельного післяопераційного догляду. Для покращення стану необхідно коригувати інтенсивність стимуляції та дофамінергічної терапії залежно від поведінки. Особливо в перші тижні після операції занадто швидке збільшення інтенсивності стимуляції може посилити гіпердофамінергічну поведінку та вимагати корекції терапії, подібної до тієї, що використовується при дискінезіях. У перші післяопераційні місяці, при дуже поступовій десенсибілізації, тривалий (в середньому через 4–6 місяців, в окремих випадках можлива затримка більше одного року) синдром відміни агоністів дофаміну з апатією, тривогою та депресією може вимагати повторного збільшення дофамінергічної терапії у вигляді індивідуально титрованого збільшення дози агоністів дофаміну. Оскільки ці гіподофамінергічні симптоми негативно впливають на якість життя, моніторинг цих симптомів за допомогою систематичного скринінгу слід проводити частіше протягом першого післяопераційного року, ніж у загальній популяції пацієнтів з ХП.

Нейропсихіатричні флюктуації, пов'язаний біль, гіпердофамінергічна поведінка або розлади контролю імпульсів та розлади сну загалом покращуються в проспективних дослідженнях з STN-ГСМ і в кращому випадку можуть бути використані як додатковий аргумент на користь хірургічного втручання, якщо є показання до ГСМ через рухові ускладнення або рефрактерний до терапії тремор.

Вегетативні розлади, типові для ХП, такі як імперативне бажання сечовипускання, яке частіше виникає у стані спокою, можуть покращитися за допомогою STN-ГСМ, але величина ефекту невелика, диференціація від супутніх, переважно урологічних, причин є складною, а прогностичних факторів покращення бракує. На цьому тлі вегетативні розлади не слід враховувати при встановленні показань.

Рекомендація	Нові положення (2023)
- Немоторні симптоми наразі не є встановленим показанням для STN-ГСМ або GPi-ГСМ. - Наявність немоторних коливань та/або порушень контролю імпульсів та/або порушень сну може додатковим позитивним елементом при визначенні показань до STN-ГСМ при ХП.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 173: Наскільки стійким є контроль клінічних симптомів, що досягається за допомогою ГСМ (STN, GPi, VIM) порівняно зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією при лікуванні РС з руховими флюктуаціями з дискінезією та без неї?

Передумови

Хвороба Паркінсона – це хронічне захворювання з клінічним прогресуванням симптомів, а також можливою зміною симптомів з часом (наприклад, порушення ходи, деменція) в контексті прогресуючої нейродегенерації різних функціональних систем. У цьому відношенні питання, яке слід розглянути, полягає в тому, як ГСМ (STN, GPi, VIM) слід оцінювати

порівняно з консервативною медикаментозною терапією при тривалому перебігу ХП з руховими флюктуаціями з дискінезією та без неї.

Доказова база

Наявні рандомізовані та контрольовані дослідження ефективності STN-ГСМ порівняно з консервативною медикаментозною терапією [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7] охоплюють період спостереження від 3 до 24 місяців. Існує низка відкритих довгострокових досліджень спостереження, які узагальнено в різних мета-аналізах STN-ГСМ [60], [61], [62]. Крім того, існує спостереження за 51 пацієнтом [63], яке ще не було там розглянуто. Однак ці відкриті дослідження подальшого спостереження порівнюють вплив STN-ГСМ з доопераційним станом без медикаментів, а не з групою порівняння, яка отримувала виключно медикаменти протягом періоду спостереження.

Для GPi-ГСМ можна визначити два відкриті довгострокові спостереження, які документують перебіг 5-6 років після операції [64], [65]. Для рандомізованих та контрольованих порівняльних досліджень STN-ГСМ та GPi-ГСМ [8], [9] існують відкриті спостереження протягом 3 років кожне [28], [66].

Для VIM-ГСМ було визначено неконтрольоване відкрите дослідження подальшого спостереження за участю 38 пацієнтів у довгостроковій перспективі, яке описує порівняння рухових функцій та активності повсякденного життя (за шкалою UPDRS II та Шваба та Інгленда) до операції та через 6 років після операції [23].

Результат

У двох зведених даних ідентичних досліджень відкритих довгострокових даних щодо ефективності STN-ГСМ [60], [61] було повідомлено про 8 досліджень STN-ГСМ з періодом спостереження 5 років (273 пацієнти) та 3 дослідження з періодом спостереження 8–10 років (52 пацієнти). Параметри UPDRS II (активність повсякденного життя) та III (сумарний бал рухових функцій, включаючи тремор), ригідність, брадикінезія, хода та дофамінергічна замісна терапія погіршувалися з часом на фоні терапії STN-ГСМ, але навіть через 8–10 років у цих дослідженнях вони все ще значно були кращими порівняно з доопераційним станом без медикаментів. Шкала UPDRS IV (дискінезія) була лише незначно гіршою, а тремор спокою був принаймні стабільним та контрольованим. Аксіальні симптоми стали гіршими після 8–10 років від стану доопераційного медикаментозного лікування, а функція «мовлення» погіршилася в середньому лише через 5 років.

В іншому нещодавньому мета-аналізі [62], окрім згаданих досліджень, було виявлено ще 7 досліджень із загальною кількістю 551 пацієнта з періодом спостереження 5 років. 93 пацієнти цієї когорти перебували під клінічним спостереженням протягом 8–11 років. З початкових 923 пацієнтів 372 пацієнти більше не були доступні для подальших обстежень з різних причин. 99 з цих пацієнтів померли (не внаслідок ГСМ), решта продовжували лікування в інших центрах або були обмежені іншими способами, щоб не давало змогу їх подальшої участі у подальших обстеженнях. Висновки цих досліджень показують, що STN-ГСМ може покращувати рухові функції при ХП протягом щонайменше 10 років. Дискінезії та рухові флюктуації теж стають менш вираженими, тоді як аксіальні симптоми та параметри якості життя погіршуються протягом перших 5 років, іноді нижче початкових значень. Щодо UPDRS II (активність повсякденного життя), протягом перших 5 років спостерігалися покращення порівняно з доопераційним періодом, хоча з роками ступінь покращення зменшувався. Довгострокові результати були більш мінливими, з деяким погіршенням порівняно з базовими значеннями.

В останньому огляді [62], на основі включених досліджень, були виділені можливі предиктори хорошого довгострокового ефекту: правильне розміщення електродів у сенсомоторній частині STN, молодий вік пацієнта на момент операції (<65 років), вищі значення UPDRS до операції у періоді «виключення», більш виражені рухові флюктуації та виражене порушення ходи у періоді «виключення». Вік пацієнта >65 років (особливо щодо

аксіально-моторних функцій) був визначений як предиктор гіршого довгострокового ефекту STN-ГСМ у ХП, а більша тривалість захворювання була пов'язана з гіршими показниками активності повсякденного життя при подальших обстеженнях. Молодший вік на момент операції, кращий доопераційний когнітивний статус (міні-тест психічного стану) та кращі бали за шкалами активності повсякденного життя в період «виключення» були описані як змінні, що впливають на самостійність у повсякденній діяльності після 5 років ГСМ у STN.

У ретроспективному дослідженні 51 пацієнта [63] середній період спостереження за методом лікування STN-ГСМ становив 17 років. Порівняно з доопераційним станом, час дискінезії скоротився на 75%, час у стані «виключення» рухової активності – на 58,7%, кількість дофамінергічних препаратів зменшилася на 50,6%, а якість життя покращилася на 13,8%, а емоційні та соціальні функції – на 13,6% та 29,9% відповідно.

Щодо ефективності GPi-ГСМ, кількість випадків у довгостроковому спостереженні дуже мала: 6 пацієнтів (початкова когорта 11 пацієнтів) [65] та 16 пацієнтів [64] відповідно, що дозволяє зробити лише дуже обмежені висновки. У першому дослідженні повідомлялося про стабільне зниження показника UPDRS III (моторна частина) на 43% при застосуванні GPi-ГСМ порівняно з доопераційним лікуванням без препаратів через три роки, зі стійким покращенням через 5 років лише для підпункту «вираженість». Дискінезії все ще були значно контрольовані навіть через 5 років. Четверо з перших 11 пацієнтів спочатку не мали користі від GPi-ГСМ, потім їх лікували STN-ГСМ. У другому дослідженні (відкритому, нерандомізованому проспективному багатоцентровому дослідженні) після 5–6 років спостереження спостерігалось зниження показника UPDRS III (ГСМ Off проти ГСМ On) в середньому на 20% (подвійне сліпе дослідження щодо ГСМ) або ГСМ проти доопераційного вимкнення препарату (несліпе дослідження) приблизно на 35%. Порівняно з пацієнтами, які отримували STN-ГСМ у тому ж дослідженні, у меншій кількості з них спостерігалися когнітивні порушення, дизартрія та порушення ходи.

Довгострокові дані, порівнянні з STN-ГСМ (наприклад, >10 років), для GPi-ГСМ недоступні.

Для 36-місячного спостереження в рамках порівняльних досліджень STN-ГСМ проти GPi-ГСМ [28], [66] результати були однаково неоднорідними. В одному з досліджень [66] моторні симптоми краще контролювалися в групі STN-ГСМ порівняно з медикаментозним лікуванням поза затвердженими показаннями, але не було виявлено відмінностей між цільовими точками в комбінованій шкалі оцінок когнітивних функцій, настрою та поведінки. Дофамінергічні препарати були суттєво знижені в групі STN-ГСМ. Не було виявлено жодної різниці в побічних ефектах, проте 8 пацієнтів з групи GPi-ГСМ в подальшому отримували лікування STN-ГСМ протягом дослідження порівняно з 1 пацієнтом з групи STN, якому було імплантовано GPi [66]. В іншому дослідженні [28] рухові функції не відрізнялися між цільовими точками після 36 місяців. Покращення за шкалою якості життя, що спостерігалися після 6 місяців, більше не виявлялися в обох цільових точках імплантації протягом 3 років, а когнітивні функції (шкала оцінки деменції MATTIS) погіршилися більше в групі STN.

Для VIM-ГСМ було показано покращення на 15% порівняно з доопераційним показником моторної недостатності за сумарною шкалою UPDRS-III у неконтрольованому відкритому дослідженні спостереження за участю 38 пацієнтів протягом періоду тривалістю 6 років. Для порівняння активностей повсякденного життя (UPDRS II та шкала Шваба та Інгланда) значні результати, виявлені після 1 року лікування, більше не виявлялися після 6 років [23].

Обґрунтування рекомендації

Докази на користь STN-ГСМ базуються на зведенні методологічно неоднорідних, відкритих та ретроспективних обсерваційних досліджень, кожне з яких, однак, дає подібні результати. Кількість пацієнтів досить невелика, особливо протягом тривалого періоду спостереження, що триває до 11 років, при цьому певна кількість пацієнтів з часом вибуває з досліджень. Це може призвести до включення до спостережень пацієнтів з хорошими

довгостроковими результатами. У довгостроковому спостереженні до 11 років STN-ГСМ може продовжувати бути ефективною при ХП, зокрема у покращенні дискінезії та рухових коливань, ригідності, тремору та зменшенні дофамінергічної замісної терапії. Акісальні симптоми та мовлення, а також параметри якості життя, як правило, погіршуються в довгостроковій перспективі, тоді як параметри повсякденної діяльності є неоднорідними. Щодо ефективності GPi-ГСМ щодо передопераційного стану, результати є неоднорідними у дуже невеликій кількості пацієнтів і не дозволяють робити будь-які рекомендації. Відкриті спостереження протягом 36 місяців у рамках порівняльних досліджень STN-ГСМ проти GPi-ГСМ були однаково неоднорідними, з кращим контролем рухових симптомів ХП в групі STN в одному дослідженні [66] та відсутністю різниці у рухових функціях в іншому дослідженні [28].

Рекомендація	Нові положення (2023)
● Згідно з сучасними даними, STN-ГСМ ефективно зменшує дискінезію, рухові флюктуації, ригідність та тремор, а також зменшує дофамінергічну замісну терапію у довгостроковій перспективі до 11 років. Немає доказів затримки появи симптомів, що пояснюються прогресуючою нейродегенерацією (наприклад, деменція, аксіальні симптоми, сегментарна акінезія). Порівняльні довгострокові дані (наприклад, >10 років) для GPi-ГСМ недоступні. ● Поточні дані не дозволяють зробити жодних висновків щодо порівняння цільових точок імплантації STN та GPi (до 36 місяців) при лікуванні рухових симптомів ХП. ● VIM-ГСМ не слід використовувати для лікування ХП з руховими флюктуаціями з дискінезією або без неї.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 174: Наскільки стійким є контроль клінічних симптомів за допомогою ГСМ (STN, GPi, VIM) порівняно зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією при лікуванні ХП з медикаментозно-резистентним тремором?

Передумови

ГСМ ефективний у лікуванні медикаментозно-резистентного тремору при ХП в цільових ділянках імплантації STN, GPi та VIM. Питання, яке тут потрібно з'ясувати, полягає в тому, наскільки стійким є цей клінічний контроль симптомів порівняно з медикаментозною терапією.

База доказів

Немає рандомізованих контрольованих довгострокових даних з цього питання. Щодо сталості ГСМ у цільових зонах імплантації STN, GPi та VIM, існують лише неконтрольовані спостереження, і немає порівнянь щодо стандартної медикаментозної терапії, а лише щодо тяжкості доопераційних симптомів при припиненні медикаментів (STN: [60], [61], [62]; GPi: [65], [64]), у порівнянні GPi-ГСМ проти STN-ГСМ [28], [66] та у порівнянні ГСМ On проти ГСМ Off, або щодо доопераційного клінічного стану (VIM: [21], [22], [23], [24]).

Результат

У двох зведених даних ідентичних відкритих довгострокових досліджень щодо ефективності STN-ГСМ [60], [61] було повідомлено про 8 досліджень з періодом спостереження 5 років (273 пацієнти) та 3 дослідження з періодом спостереження 8–10 років (52 пацієнти). Контроль тремору був стабільним протягом усього періоду спостереження та зменшився в середньому приблизно на 80% порівняно з доопераційним станом. В іншому

нещодавньому мета-аналізі [62], окрім згаданих досліджень, було виявлено ще п'ять, у яких тремор вказувався окремо в оцінці, загалом 477 пацієнтів із періодом спостереження 5 років. 93 пацієнти цієї когорти перебували під клінічним спостереженням протягом 8–11 років. У середньому спостерігалось зниження тяжкості тремору на 73% через 5 років та на 74% через 8–11 років у кожному випадку порівняно з доопераційним клінічним станом в умовах без дії медикаментів.

Щодо ефективності GPi-ГСМ, кількість випадків у довгостроковому спостереженні дуже мала: 6 пацієнтів (початкова когорта 11 пацієнтів) [65] та 16 пацієнтів [64] відповідно, що дозволяє зробити лише дуже обмежені висновки. У першому дослідженні не було повідомлено про значне зменшення тремору після трьох років (9 пацієнтів) або після п'яти років (6 пацієнтів) порівняно з ГСМ Off на момент дослідження. У другому дослідженні домен «тремор» у стані без препарату/під час ГСМ продовжував значно знижуватися через 5–6 років (покращення на 65,5%) порівняно з доопераційним станом у стані без препарату.

У порівняльних дослідженнях STN-ГСМ та GPi-ГСМ [28], [66] лише одне з досліджень окремо повідомляє про рухову сферу «тремор» [28]. Через 6 місяців не було виявлено різниці в контролі симптомів між цільовими точками STN та GPi у групі без препарату/з ГСМ, яка залишалася стабільною протягом періоду спостереження 36 місяців (сліпе дослідження для STN проти GPi, а не для груп без ГСМ та з ГСМ).

Для VIM-ГСМ було визначено чотири дослідження з відкритими періодами спостереження від 12 місяців до 21 року [21], [22], [23], [24]. У деяких випадках односторонній та двосторонній ГСМ були перераховані окремо у VIM, але відповідні ефекти пригнічення тремору були описані послідовно: односторонній: покращення на 67% через 1 рік, приблизно на 85% через 5 років, на 58% через 11–15 років та приблизно на 63% через 16–21 рік; двосторонній: після 1 року близько 73%, після 6–7 років 64%, після 11–15 років близько 69%, після 16–21 року близько 60%. Примітним є короточасне покращення повсякденної діяльності лише приблизно через 1 рік після операції. Побічні ефекти, пов'язані зі стимуляцією, були зумовлені положенням електродів у цільовій ділянці (дизестезія до 45%, біль до 41%, дизартрія до 75%, порушення ходи та рівноваги до 93%) і часто були транзиторними в наслідок перепрограмування параметрів ГСМ. Досвід показав, що збалансоване програмування стимуляції часто необхідне в області VIM та задньої субталамічної області (PSA), які чутливі до контролю тремору, щоб досягти максимально повного пригнічення тремору без побічних ефектів, безпосередньо пов'язаних з цільовою ділянкою (атаксія, дизартрія, парестезії та дизестезії).

Обґрунтування рекомендації

Докази базуються виключно на неконтрольованих лонгitudних спостереженнях в дуже різних дослідженнях за дизайном, клінічній оцінці симптомів, хірургічних процедурах (включаючи визначення цільової точки імплантації) та післяопераційному програмуванні стимуляції. Когорти дослідження також мали досить невелику кількість пацієнтів.

З огляду на ці обмеження, можна припустити сталий та релевантний контроль тремору як для ГСМ у STN, так і для ГСМ у VIM. Для ГСМ у GPi також можна припустити сталий контроль тремору, з обмеженням щодо невеликої кумулятивної кількості пацієнтів.

Рекомендація	Нові положення (2023)
● STN-ГСМ також ефективний у довгостроковій перспективі протягом щонайменше 10 років при медикаментозно-резистентному паркінсонічному треморі та повинен бути запропонований пацієнтам з медикаментозно-резистентним тремором, враховуючи протипоказання, і бажано імплантувати двосторонньо. ● Контроль симптомів тремору при хворобі Паркінсона за допомогою GPi-ГСМ є сталим. Вибір цільової ділянки для імплантації у пацієнтів з ХП та тремором при хворобі	

Паркінсона, які неможливо контролювати медикаментозно, слід робити з урахуванням індивідуального профілю симптомів (див. питання 176).

- Одно- або двостороння VIM-ГСМ ефективна для тривалого лікування тремору при хворобі Паркінсона, який неможливо контролювати медикаментозно, і може бути розглянута у випадках протипоказань до STN-ГСМ або GPi-ГСМ.

Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус

Література

1. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2006;355(9):896-908
2. Schüpbach WM, Maltête D, Houeto JL, du Montcel ST, Mallet L, Welter ML, et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2007;68(4):267-71
3. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, Jr., et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Jama*. 2009;301(1):63-73
4. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(6):581-91
5. Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, Jagid J, Foote KD, Revilla FJ, et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(2):140-9
6. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013;368(7):610-22
7. Vitek JL, Jain R, Chen L, Tröster AI, Schrock LE, House PA, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation with a multiple independent constant current-controlled device in Parkinson's disease (INTREPID): a multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled study. *Lancet Neurol*. 2020;19(6):491-501
8. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(22):2077-91
9. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CF, Nijssen PC, 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
10. Schuepbach WMM, Tonder L, Schnitzler A, Krack P, Rau J, Hartmann A, et al. Quality of life predicts outcome of deep brain stimulation in early Parkinson disease. *Neurology*. 2019;92(10):e1109-e20
11. Deuschl G, Follett KA, Luo P, Rau J, Weaver FM, Paschen S, et al. Comparing two randomized deep brain stimulation trials for Parkinson's disease. *J Neurosurg*. 2019;132(5):1376-84
12. Weintraub D, Duda JE, Carlson K, Luo P, Sagher O, Stern M, et al. Suicide ideation and behaviours after STN and GPi ГСМ surgery for Parkinson's disease: results from a randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(10):1113-8
13. Xu Y, Yang B, Zhou C, Gu M, Long J, Wang F, et al. Suicide and suicide attempts after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2021;42(1):267-74
14. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006;21 Suppl 14:S290-304

15. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*. 1991;337(8738):403-6
16. Hubble JP, Busenbark KL, Wilkinson S, Pahwa R, Paulson GW, Lyons K, Koller WC. Effects of thalamic deep brain stimulation based on tremor type and diagnosis. *Mov Disord*. 1997;12(3):337-41
17. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, Hubble J, Wilkinson S, Lang A, et al. High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol*. 1997;42(3):292-9
18. Ondo W, Jankovic J, Schwartz K, Almaguer M, Simpson RK. Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. *Neurology*. 1998;51(4):1063-9
19. 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):289-96
20. Krack P, Benazzouz A, Pollak P, Limousin P, Piallat B, Hoffmann D, et al. Treatment of tremor in Parkinson's disease by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord*. 1998;13(6):907-14
21. Rehncrona S, Johnels B, Widner H, Törnqvist AL, Hariz M, Sydow O. Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. *Mov Disord*. 2003;18(2):163-70
22. Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Simpson RK, Jr., Ondo WG, Tarsy D, et al. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J Neurosurg*. 2006;104(4):506-12
23. Hariz MI, Krack P, Alesch F, Augustinsson LE, Bosch A, Ekberg R, et al. Multicentre European study of thalamic stimulation for parkinsonian tremor: a 6 year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(6):694-9
24. Cury RG, Fraix V, Castrioto A, Pérez Fernández MA, Krack P, Chabardes S, et al. Thalamic deep brain stimulation for tremor in Parkinson disease, essential tremor, and dystonia. *Neurology*. 2017;89(13):1416-23
25. Wong JK, Cauraugh JH, Ho KWD, Broderick M, Ramirez-Zamora A, Almeida L, et al. STN vs. GPi deep brain stimulation for tremor suppression in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;58:56-62
26. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Ann Neurol*. 2009;65(5):586-95
27. Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2005;62(4):554-60
28. Weaver FM, Follett KA, Stern M, Luo P, Harris CL, Hur K, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology*. 2012;79(1):55-65
29. Obeso JA, Olanow CW, Rodriguez-Oroz MC, Krack P, Kumar R, Lang AE. 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):956-63
30. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology*. 2002;59(3):408-13
31. Martinez-Fernandez R, Pelissier P, Quesada JL, Klinger H, Lhommée E, Schmitt E, et al. Postoperative apathy can neutralise benefits in quality of life after subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(3):311-8
32. Lachenmayer ML, Mürset M, Antih N, Debove I, Muellner J, Bompert M, et al. Subthalamic and pallidal deep brain stimulation for Parkinson's disease-meta-analysis of outcomes. *NPJ Parkinsons Dis*. 2021;7(1):77
33. Deuschl G, Antonini A, Costa J, Śmiłowska K, Berg D, Corvol JC, et al. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies. *Mov Disord*. 2022;37(7):1360-74

34. Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P, Fraix V, Van Blercom N, Xie J, et al. Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003;18(5):524-30
35. Dellapina E, Ory-Magne F, Regragui W, Thalamas C, Lazorthes Y, Rascol O, et al. Effect of subthalamic deep brain stimulation on pain in Parkinson's disease. *Pain.* 2012;153(11):2267-73
36. Arai E, Arai M, Uchiyama T, Higuchi Y, Aoyagi K, Yamanaka Y, et al. Subthalamic deep brain stimulation can improve gastric emptying in Parkinson's disease. *Brain.* 2012;135(Pt 5):1478-85
37. Seif C, Herzog J, van der Horst C, Schrader B, Volkmann J, Deuschl G, et al. Effect of subthalamic deep brain stimulation on the function of the urinary bladder. *Ann Neurol.* 2004;55(1):118-20
38. Sartori AM, Kiss B, Mordasini L, Pollo C, Schüpbach M, Burkhard FC, et al. Effects of Deep Brain Stimulation on Lower Urinary Tract Function in Neurological Patients. *Eur Urol Focus.* 2022;8(6):1775-82
39. Wolz M, Hauschild J, Koy J, Fauser M, Klingelhöfer L, Schackert G, et al. Immediate effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(8):994-7
40. Zoon TJC, van Rooijen G, Balm G, Bergfeld IO, Daams JG, Krack P, et al. Apathy Induced by Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Mov Disord.* 2021;36(2):317-26
41. Drapier D, Drapier S, Sauleau P, Haegelen C, Raoul S, Biseul I, et al. Does subthalamic nucleus stimulation induce apathy in Parkinson's disease? *J Neurol.* 2006;253(8):1083-91
42. Valldeoriola F, Santacruz P, Ríos J, Compta Y, Rumià J, Muñoz JE, et al. L-Dopa/carbidopa intestinal gel and subthalamic nucleus stimulation: Effects on cognition and behavior. *Brain Behav.* 2017;7(11):e00848
43. Lhommée E, Wojtecki L, Czernecki V, Witt K, Maier F, Tonder L, et al. Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):223-31
44. Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, Klinger H, Lagrange C, Xie J, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain.* 2010;133(Pt 4):1111-27
45. Thobois S, Lhommée E, Klinger H, Ardouin C, Schmitt E, Bichon A, et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. *Brain.* 2013;136(Pt 5):1568-77
46. Lhommée E, Klinger H, Thobois S, Schmitt E, Ardouin C, Bichon A, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain.* 2012;135(Pt 5):1463-77
47. Eusebio A, Witjas T, Cohen J, Fluchère F, Jouve E, Régis J, Azulay JP. Subthalamic nucleus stimulation and compulsive use of dopaminergic medication in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(8):868-74
48. Castrioto A, Kistner A, Klinger H, Lhommée E, Schmitt E, Fraix V, et al. Psychostimulant effect of levodopa: reversing sensitisation is possible. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(1):18-22
49. Hernandez-Con P, Lin I, Mamikonyan E, Deeb W, Feldman R, Althouse A, et al. Course of Impulse Control Disorder Symptoms in Parkinson's Disease: Deep Brain Stimulation Versus Medications. *Mov Disord Clin Pract.* 2023;10(6):903-13
50. Jost ST, Sauerbier A, Visser-Vandewalle V, Ashkan K, Silverdale M, Evans J, et al. A prospective, controlled study of non-motor effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: results at the 36-month follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(7):687-94
51. Arnulf I, Bejjani BP, Garma L, Bonnet AM, Houeto JL, Damier P, et al. Improvement of sleep architecture in PD with subthalamic nucleus stimulation. *Neurology.* 2000;55(11):1732-4

52. Dafsari HS, Martinez-Martin P, Rizos A, Trost M, Dos Santos Ghilardi MG, Reddy P, et al. EuroInf 2: Subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2019;34(3):353-65
53. Choi JH, Kim HJ, Lee JY, Yoo D, Im JH, Paek SH, Jeon B. Long-term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on sleep in patients with Parkinson's disease. *PLoS One.* 2019;14(8):e0221219
54. Dafsari HS, Ray-Chaudhuri K, Ashkan K, Sachse L, Mahlstedt P, Silverdale M, et al. Beneficial effect of 24-month bilateral subthalamic stimulation on quality of sleep in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2020;267(6):1830-41
55. Zhang F, Wang F, Li CH, Wang JW, Han CL, Fan SY, et al. Subthalamic nucleus-deep brain stimulation improves autonomic dysfunctions in Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2022;22(1):124
56. Krack P, Volkmann J, Tinkhauser G, Deuschl G. Deep Brain Stimulation in Movement Disorders: From Experimental Surgery to Evidence-Based Therapy. *Mov Disord.* 2019;34(12):1795-810
57. Flouty O, Yamamoto K, Germann J, Harmsen IE, Jung HH, Cheyuo C, et al. Idiopathic Parkinson's disease and chronic pain in the era of deep brain stimulation: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2022;137(6):1821-30
58. Krack P, Pollak P, Limousin P, Benazzouz A, Deuschl G, Benabid AL. From off-period dystonia to peak-dose chorea. The clinical spectrum of varying subthalamic nucleus activity. *Brain.* 1999;122 (Pt 6):1133-46
59. Pellaprat J, Ory-Magne F, Canivet C, Simonetta-Moreau M, Lotterie JA, Radji F, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves pain in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(6):662-4
60. Deuschl G, Agid Y. Subthalamic neurostimulation for Parkinson's disease with early fluctuations: balancing the risks and benefits. *Lancet Neurol.* 2013;12(10):1025-34
61. Deuschl G, Paschen S, Witt K. Clinical outcome of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol.* 2013;116:107-28
62. Limousin P, Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(4):234-42
63. Bove F, Mulas D, Cavallieri F, Castrioto A, Chabardès S, Meoni S, et al. Long-term Outcomes (15 Years) After Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Patients With Parkinson Disease. *Neurology.* 2021
64. Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehncrona S, Volkmann J, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(5):578-86
65. Volkmann J, Allert N, Voges J, Sturm V, Schnitzler A, Freund HJ. Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2004;55(6):871-5
66. Odekerken VJ, Boel JA, Schmand BA, de Haan RJ, Figee M, van den Munckhof P, et al. GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: Three-year follow-up. *Neurology.* 2016;86(8):755-61
67. Deuschl G., Schwingenschuh P. et al., Tremor, S2k-Leitlinie, 2022; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien

3.21 Аблятивна терапія

Автори: Thomas Köglspberger, Günter Deuschl

Передумови

Під абляційними процедурами розуміються втручання, що створюють обмежені ураження в одній із цільових структур головного мозку, що, як відомо, є ефективними при ХП, а саме: вентромедіолатеральному таламусі (nucleus ventralis intermedius, VIM), субталамічному ядрі (STN) або внутрішньому блідому шарі (globus pallidus internus, GPi) [1], [2]. Найстарішою процедурою є радіочастотна термодеструкція за допомогою спеціального електрода, що вводиться через трепанаційний отвір. Пізніше була додана стереотаксична радіохірургічна гамма-ніж деструкція. Вже кілька років як доступна третя процедура - сфокусоване ультразвукове деструкція під контролем магнітного резонансу (MRgFUS). Високоенергетичний ультразвук використовується в стереотаксичному режимі для індукції термічного ураження. Першу процедуру досі опанували лише кілька спеціалістів у Європі, радіохірургічна деструкція пропонується лише в одному місці в німецькомовних країнах, тоді як MRgFUS зараз пропонується клініками, кількість яких швидко зростає. Основною причиною зниження популярності радіочастотної та радіохірургічної деструкції є вища частота побічних ефектів порівняно з ГСМ. Додатковою складністю радіохірургічної деструкції є те, що вплив ураження неможливо перевірити заздалегідь.

MRgFUS схвалений для лікування есенціального тремору протягом останніх 10 років, проводиться двосторонньо з 9-місячним інтервалом між двома втручаннями. Нещодавно FDA та ЕМА схвалили одностороннє лікування паркінсонічного тремору в ділянці VIM. Також новим є схвалення FDA палідотомії MRgFUS, але поки що це не деструкція STN (див. нижче). MPT-навігація забезпечує точну локалізацію та моніторинг температури в режимі реального часу. У цільовій точці об'єднано до 1024 ультразвукових зондів; Перетворюючи звукову енергію на теплову, стає можливою обмежена коагуляція в міліметровому діапазоні. При незначному підвищенні температури приблизно до 50 градусів функціональне порушення залишається оборотним, тому можливе проведення тесту на ефект перед остаточною коагуляцією. Нелінійні від дози побічні ефекти радіохірургічних процедур (такі як тимчасовий набряк білої речовини) [3], [4], [5] не очікуються при застосуванні MRgFUS. MRgFUS потенційно може покращити якість життя (QoL) та активність повсякденного життя (ADL), а також, ймовірно, покращити рухові симптоми [6], [7]. Більшість побічних ефектів, пов'язаних з MRgFUS, були легкими та тимчасовими. Незважаючи на відсутність розрізу, ця процедура передбачає методику пошкодження.

Запитання 175: Наскільки ефективними та безпечними є абляційні процедури (термокоагуляція, гамма/кіберніж, сфокусований ультразвук) порівняно зі стандартною пероральною/трансдермальною терапією при лікуванні ХП, враховуючи короткостроковий та середньостроковий вплив лікування на рухливість та якість життя?

Доказова база

На відміну від ГСМ, для якої існують порівняльні дослідження [8], [9], [10], існує мало або взагалі немає рандомізованих досліджень, що порівнюють медикаментозну терапію зі старими абляційними процедурами. Щодо палідотомії доступні два сліпих, рандомізованих контрольованих дослідження за участю 36 та 37 пацієнтів [11], [12]. Немає рандомізованих досліджень таламо- або субталамотомії з використанням радіочастотної абляції. Таламотомія під контролем MRgFUS досліджувалася в контрольованому дослідженні [13] та серії випадків [14], [15] при тремор-домінантній ХП. Наразі проводиться рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження як для одностороннього ураження STN під контролем MRgFUS, так і для односторонньої палідотомії при односторонньо-акцентованій ХП [6], [16].

Результат

Дослідження показують, що радіочастотна палідотомія може покращити якість життя, а також симптоми ADL (UPDRS II) та рухові симптоми (UPDRS III). Палідотомія, ймовірно, зменшує ускладнення медикаментозної терапії (UPDRS IV). Палідотомія часто призводить до побічних ефектів. Чи покращує палідотомія немоторні симптоми, такі як депресія або порушення ходи, залишається незрозумілим. Довгострокові дані цих досліджень не були опубліковані, але серії випадків палідотомії повідомляли про позитивні довгострокові дані протягом періоду до 5 років [17], [18], [19], [20]. Побічні ефекти більш виражені, ніж при ГСМ, і лікування можна проводити лише з одного боку.

Дослідження таламотомії є серіями випадків з минулого століття, і немає останніх детальних звітів про побічні ефекти чи довгострокові наслідки. Порівняно з медикаментозною терапією, рівень ускладнень високий. При двосторонньому застосуванні дизартрії спостерігається у 40% випадків [21], тому двостороння таламотомія не рекомендується. У контрольованому дослідженні було показано більшу кількість побічних ефектів від радіочастотної терапії порівняно з таламічним ГСМ при односторонніх та особливо двосторонніх процедурах [22].

Лікування паркінсонічного тремору за допомогою MRgFUS досліджували в контрольованому дослідженні з імітацією та продемонстрували хорошу ефективність. Хоча це показання вже було схвалено FDA та ЕМА, чинні рекомендації рекомендують обережність, оскільки дослідження включало занадто мало пацієнтів [23]. Зокрема, довгострокові результати ще належить побачити. Також були проведені початкові дослідження щодо використання одностороннього лікування MRgFUS при ХП з одностороннім домінуванням симптомів. Після початкового пілотного дослідження [7] одностороннє пошкодження STN тепер було протестовано в РКД тривалістю 3 місяці [6], і для цієї когорти вже існує 3-річне спостереження [24]. Процедура зменшила дискінезії, флюктуації та стан у періоді «виключення» контралатеральної сторони, а також якість життя. Побічні ефекти операції були частими, легкими або помірними, але здебільшого тимчасовими. Через 1 рік дискінезія зберігалася у 2 пацієнтів. Через три роки симптоми ХП все ще значно були кращими, але якість життя повернулася до доопераційного рівня. Для односторонньої палідотомії MRgFUS також було спочатку опубліковано пілотне дослідження з позитивним впливом на дискінезію, флюктуації та рухливість [25]. Подальше контрольоване дослідження з імітацією показало, що прояви періоду «виключення», флюктуації та дискінезії можна покращити [16], але це покращення є незначним, і близько 30% пацієнтів, які отримували лікування, не мали терапевтичного ефекту. Якість життя не досліджувалася. Обидва втручання не дозволяють зменшити дозу L-допи.

Обґрунтування рекомендації

На основі перелічених досліджень пропонується наступна рекомендація.

Рекомендація	Нові положення (2023)
● Палідотомію можна розглядати при вираженій ХП, якщо флюктуації ефективності важко контролювати медикаментозно, і водночас лікування за допомогою ГСМ або терапії за допомогою помпи не є можливим. ● Таламо- та субталамотомію з використанням радіочастотної абляції не слід проводити при ХП. ● Лікування за допомогою радіохірургічних процедур (гамма-ніж, кібер-ніж) не рекомендується через брак досліджень та потенційно високий ризик ускладнень. ● Наразі проводяться необхідні дослідження щодо використання MRgFUS у лікуванні ХП. Для лікування тремору при хворобі Паркінсона за допомогою одностороннього MRgFUS в Європі вже існує схвалення для всіх основних областей (VIM, STN, GPi). Однак, це втручання наразі слід проводити в рамках досліджень або реєстрів.	

- Усі абляційні процедури, рекомендовані в цій інструкції, слід використовувати лише односторонньо.

Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус

Запитання 176: Наскільки ефективними та безпечними є абляційні процедури (термокоагуляція, гамма/кіберніж, сфокусований ультразвук) порівняно з ГСМ при лікуванні ХП, враховуючи короткострокові (наприклад, UPDRS) та середньострокові (наприклад, якість життя) ефекти лікування?

Передумова

Хоча абляційні процедури історично часто використовувалися для лікування вираженої ХП, їх використання стало рідкісним з моменту появи ГСМ [26]. MRgFUS – це перспективна нова терапія, але вона все ще потребує численних досліджень перед її впровадженням. MRgFUS ще занадто свіжа процедура і не використовується широко.

Доказова база

Дослідження, які безпосередньо порівнюють ГСМ з абляційними процедурами, трапляються рідко. Дослідження Шурмана та ін. показали, що VIM-ГСМ та таламотомія однаково ефективні у лікуванні медикаментозно-резистентного тремору, але VIM-ГСМ має менше побічних ефектів та призводить до більшого функціонального покращення [27]. Що стосується палідотомії та субталамотомії, то немає достовірних даних щодо ефективності та безпеки порівняно з ГСМ.

Результат

Через брак достовірних досліджень наразі важко порівняти безпеку та ефективність MRgFUS з ГСМ. Радіочастотна термічна терапія явно поступається ГСМ, зокрема через більшу частоту та вираженість і побічних ефектів.

Обґрунтування рекомендації

На основі перелічених досліджень пропонується наступна рекомендація.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Використання MRgFUS є перспективним, але через обмеженість даних щодо цього нового методу лікування ХП поза клінічними випробуваннями, його наразі не можна рекомендувати.	
Сила консенсусу: 95,8%, сильний консенсус	

Запитання 177: Які пацієнти з хворобою Паркінсона підходять для застосування абляційних процедур порівняно з ГСМ?

Передумови

ГСМ та абляційні процедури, ймовірно, працюють через функціональне (ГСМ) або структурне (термокоагуляція, MRgFUS) гальмування цільових ділянок головного мозку. Отже, можна припустити, що існує порівнянний нейрофізіологічний вплив на локальну та мережеву функції. Однак ефект стимуляції можна змінити, регулюючи стимуляцію навіть через роки після процедури. Незрозуміло, чи є підвищена схильність до кровотеч (наприклад, лікування пероральними антикоагулянтами або гемофілія) менш актуальною проблемою при

аблятивних процедурах. Особливо для пацієнтів, для яких ГСМ не є варіантом, MRgFUS можна розглядати для лікування важких симптомів.

База доказів

Немає даних досліджень, які б підтверджували перевагу абляційної процедури у певних пацієнтів. Завдяки кращій контрольованості та точнішому знанню ефектів і побічних ефектів [8], [9], [10], ГСМ є кращою за старі абляційні процедури (радіочастотне ураження та радіохірургія) при ХП. Остаточне порівняння з MRgFUS поки що неможливе через брак даних.

Результат

Немає жодних доказових диференціальних ознак. Індивідуальні рішення щодо абляційної терапії залишаються незмінними.

Обґрунтування рекомендації

На основі перелічених досліджень пропонується наступна рекомендація.

Рекомендація	Нові положення (2023)
● На відміну від ГСМ, для якої існують високоякісні порівняльні дослідження, існує мало або взагалі немає рандомізованих досліджень аблятивних процедур. За відсутності чітких протипоказань, ГСМ наразі слід рекомендувати як основний варіант. ● Диференціальні показання повинні враховувати як побажання пацієнта, так і протипоказання або супутні діагнози. Наприклад, терапія імуносупресантами може погіршити загоєння ран і тому теоретично може надавати перевагу абляційним втручанням (наприклад, MRgFUS). Рішення має прийматися в кожному конкретному випадку.	
Сила консенсусу: 96%, сильний консенсус	

Запитання 178: Які цільові мішені слід обирати для аблятивних процедур або які є ефективними при ХП (VIM проти STN проти альтернативних цільових точок)?

Передумови

Тих самих цілей можна досягти за допомогою аблятивних процедур, як і за допомогою ГСМ. В принципі, для лікування симптомів ХП доступні STN, GPi та, у випадку домінування тремору, VIM. Хоча для цільових симптомів ригідності та брадикінезії можливі або GPi, або STN, таламус теоретично можливий для лікування тремору.

Доказова база

Нещодавній мета-аналіз показує порівнянні ефекти пригнічення тремору для всіх мішеней [28]. Існує по одному контрольованому рандомізованому дослідженню щодо абляції STN та GPi за допомогою MRgFUS [6], [16].

Результат

Таламотомія за допомогою VIM видається так само ефективною, як і субталамотомія, у лікуванні тремору. Абляція GPi не показала позитивного ефекту у третини пацієнтів, які отримували лікування, порівняно з BMT.

Обґрунтування рекомендації

На основі перелічених досліджень пропонується наступна рекомендація.

Рекомендація	Нові положення (2023)
● Використання радіочастотної таламотомії або субталамотомії не рекомендується. ● Радіохірургія з використанням гамма-променів загалом не рекомендується. ● Радіочастотну палідотомію слід розглядати лише тоді, коли ГСМ або терапія за допомогою помпи протипоказані. ● Показання до абляції MRgFUS-VIM при паркінсонічному треморі слід робити з обережністю, оскільки хорошого пригнічення тремору, ймовірно, можна досягти за допомогою лікування STN, а також тому, що спочатку тремор-домінантні синдроми паркінсонізму можуть з часом змінитися на інший тип; однак у цьому випадку лікування брадикінетичних симптомів або флюктуацій ефективності за допомогою VIM-абляції буде неможливим. ● Лікування за допомогою MRgFUS у STN або GPi наразі слід проводити в рамках досліджень або реєстрів.	
Сила консенсусу: 95,8%, сильний консенсус	

Література

1. Spiegel EA, Wycis HT. Effect of thalamic and pallidal lesions upon involuntary movements in choreoathetosis. *Trans Am Neurol Assoc.* 1950;51:234-7
2. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. *Science.* 1947;106(2754):349-50
3. Higuchi Y, Matsuda S, Serizawa T. Gamma knife radiosurgery in movement disorders: Indications and limitations. *Mov Disord.* 2017;32(1):28-35
4. Ohye C, Higuchi Y, Shibasaki T, Hashimoto T, Koyama T, Hirai T, et al. Gamma knife thalamotomy for Parkinson disease and essential tremor: a prospective multicenter study. *Neurosurgery.* 2012;70(3):526-35; discussion 35-6
5. Okun MS, Stover NP, Subramanian T, Gearing M, Wainer BH, Holder CA, et al. Complications of gamma knife surgery for Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2001;58(12):1995-2002
6. Martínez-Fernández R, Máñez-Miró JU, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, Shah BB, Hernández-Fernández F, et al. Randomized Trial of Focused Ultrasound Subthalamotomy for Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(26):2501-13
7. Martínez-Fernández R, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, Hernández-Fernández F, Pineda-Pardo JA, Dileone M, et al. Focused ultrasound subthalamotomy in patients with asymmetric Parkinson's disease: a pilot study. *Lancet Neurol.* 2018;17(1):54-63
8. Deuschl G, Follett KA, Luo P, Rau J, Weaver FM, Paschen S, et al. Comparing two randomized deep brain stimulation trials for Parkinson's disease. *J Neurosurg.* 2019;132(5):1376-84
9. Weaver F, Follett K, Hur K, Ippolito D, Stern M. Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes. *J Neurosurg.* 2005;103(6):956-67
10. Weaver FM, Follett KA, Stern M, Luo P, Harris CL, Hur K, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology.* 2012;79(1):55-65
11. de Bie RM, de Haan RJ, Nijssen PC, Rutgers AW, Beute GN, Bosch DA, et al. Unilateral pallidotomy in Parkinson's disease: a randomised, single-blind, multicentre trial. *Lancet.* 1999;354(9191):1665-9
12. Vitek JL, Bakay RA, Freeman A, Evatt M, Green J, McDonald W, et al. Randomized trial of pallidotomy versus medical therapy for Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2003;53(5):558-69
13. Bond AE, Shah BB, Huss DS, Dallapiazza RF, Warren A, Harrison MB, et al. Safety and Efficacy of Focused Ultrasound Thalamotomy for Patients With Medication-Refractory, Tremor-Dominant Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017;74(12):1412-8

14. Schlesinger I, Sinai A, Zaaroor M. Assessing Tremor and Adverse Events in Patients With Tremor-Dominant Parkinson Disease Undergoing Focused Ultrasound Thalamotomy. *JAMA Neurol.* 2018;75(5):632-3
15. Jung NY, Chang JW. Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound in Neurosurgery: Taking Lessons from the Past to Inform the Future. *J Korean Med Sci.* 2018;33(44):e279
16. Krishna V, Fishman PS, Eisenberg HM, Kaplitt M, Baltuch G, Chang JW, et al. Trial of Globus Pallidus Focused Ultrasound Ablation in Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(8):683-93
17. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Ventroposterolateral pallidotomy can abolish all parkinsonian symptoms. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1992;58(1-4):14-21
18. Baron MS, Vitek JL, Bakay RA, Green J, McDonald WM, Cole SA, DeLong MR. Treatment of advanced Parkinson's disease by unilateral posterior GPi pallidotomy: 4-year results of a pilot study. *Mov Disord.* 2000;15(2):230-7
19. Strutt AM, Lai EC, Jankovic J, Atassi F, Soety EM, Levin HS, et al. Five-year follow-up of unilateral posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease. *Surg Neurol.* 2009;71(5):551-8
20. Kleiner-Fisman G, Lozano A, Moro E, Poon YY, Lang AE. Long-term effect of unilateral pallidotomy on levodopa-induced dyskinesia. *Mov Disord.* 2010;25(10):1496-8
21. 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;32(1):53-63
22. Schuurman PR, Bosch DA, Merkus MP, Speelman JD. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Mov Disord.* 2008;23(8):1146-53
23. Deuschl G, Antonini A, Costa J, Śmiłowska K, Berg D, Corvol JC, et al. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society - European Section guideline on the treatment of Parkinson's disease: I. Invasive therapies. *Eur J Neurol.* 2022;29(9):2580-95
24. Martínez-Fernández R, Natera-Villalba E, Máñez Miró JU, Rodríguez-Rojas R, Marta Del Álamo M, Pineda-Pardo J, et al. Prospective Long-term Follow-up of Focused Ultrasound Unilateral Subthalamotomy for Parkinson Disease. *Neurology.* 2023;100(13):e1395-e405
25. Eisenberg HM, Krishna V, Elias WJ, Cosgrove GR, Gandhi D, Aldrich CE, Fishman PS. MR-guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson's disease: safety and feasibility. *J Neurosurg.* 2020;135(3):792-8
26. Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, Brown P, Chabardes S, Chang JW, et al. Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(3):148-60
27. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med.* 2000;342(7):461-8
28. Lin F, Wu D, Yu J, Weng H, Chen L, Meng F, et al. Comparison of efficacy of deep brain stimulation and focused ultrasound in parkinsonian tremor: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021

3.22 Диференційний підхід до інвазивної терапії

Автори: Томас Кегльспергер, Рене Різ, Гюнтер Дойшль, Крістоф Шрадер

У цьому розділі розглядаються питання, що мають велике значення для практики, на які, на жаль, можна відповісти лише за допомогою відкритих досліджень або навіть виключно на основі експертного консенсусу, оскільки рандомізованих, проспективних порівняльних досліджень різних інвазивних втручань бракує. Показання вимагають спеціального досвіду з варіантами лікування та зазвичай проводяться у спеціалізованих клініках. Таким чином, ця настанова в першу чергу відповідає на питання, коли слід розглядати використання різних методів, а коли слід звертатися до спеціалізованих клінік. Ці втручання можуть значно покращити якість життя у відповідних пацієнтів порівняно з пероральним/транскутанним лікуванням, тому їх використання не слід розглядати як крайній засіб, а радше на ранній стадії, коли виникають перші рухові ускладнення (флюктуації, дискінезії).

Запитання 179: Які існують диференціальні показання та протипоказання/критерії виключення для інвазивної терапії (терапії за допомогою помпи, глибокої стимуляції мозку, абляційних процедур) при лікуванні ХП?

Передумови

Для вираженої форми ХП характерна основна проблема рухових ускладнень (гіпер- та гіпокінетичні рухові флюктуації та дискінезії). Вони супроводжуються не менш важливими немоторними симптомами, включаючи широкий спектр психіатричних проявів або вегетативних симптомів, а також зниженням якості життя, зростанням психосоціального стресу, поліморбідністю, поліпрагмацією та багатьма іншими. Для лікування рухових ускладнень можна розглянути різні форми лікування. До них належать глибока стимуляція мозку (ГМС), терапія за допомогою помпи та так звана абляційна терапія, а саме радіочастотна термокоагуляція таламуса та внутрішнього блідого кулі (GPi), а також абляція під контролем МРТ за допомогою сфокусованого ультразвуку (MRgFUS).

Абляційні методи лікування спочатку використовувалися через брак ефективних ліків для лікування брадикінезії та тремору. Однак, з появою леводопи у 1970-х роках, операції на пошкодженнях були значною мірою припинені, за винятком кількох односторонніх палідотомій при дискінезії/акінезії/феномені «застигання» та таламотомій при треморі. Виникнення рухових флюктуацій/дискінезій під час дофамінергічної терапії у 1980-х роках відродило пошук ефективних втручань. Спочатку палідотомії були перевідкриті, особливо в США, а згодом ГСМ, розроблена на початку 1990-х років, пережила швидке зростання. Через сприятливіший профіль побічних ефектів ГСМ, порівняно зі старими абляційними процедурами [1], стала найчастіше виконуваною інвазивною процедурою. Фактично, класичні абляційні методи лікування більше не є актуальними в лікуванні ХП і тому в цьому розділі далі не обговорюються. Вони можуть бути замінені в майбутньому шляхом впровадження MRgFUS. Це безрозрізна, але травматична терапія, яка була випробувана переважно при есенціальному треморі. Дослідження її при ХП тільки починаються. Ця методика зараз використовується в ділянці таламусу, але нещодавно також повідомлялося про абляцію STN та GPi [2], [3]. Для отримання детального опису та рекомендацій, будь ласка, зверніться до розділу «Аблятивна терапія».

Крім того, наразі доступні три фармакологічні варіанти лікування рухових ускладнень шляхом безперервної подачі дофамінергічних речовин через насосні системи, а саме: безперервна підшкірна інфузія апоморфіну (БПА) [4], постійна перкутанна інфузія кишкового гелю леводопи/карбідопи (LCIG) [5] та інфузія кишкового гелю леводопи/ентакапону/карбідопи (LECIG), при якій гелі вводяться безпосередньо в порожнину тонкої кишки через перкутанну ендоскопічну стому (PEG-J), а також, нещодавно, безперервна підшкірна інфузія фослеводопи/фоскарбідопи (БПФ) [6], яка, як очікується, буде доступна

найближчим часом (ймовірно, у 2023 році). Тому для останнього існують лише обмежені середньострокові або довгострокові дані чи клініко-практичний досвід [6a].

Усі перелічені вище процедури, особливо ГСМ та процедури з використанням помпи, схвалені для лікування рухових флюктуацій, які неможливо адекватно лікувати пероральними/транскутанними препаратами. Сузір'я немоторних симптомів можуть значно відрізнятися на пізній стадії ХП з моторними флюктуаціями, деякі з них навіть є критерієм виключення для певної інвазивної процедури; Таким чином, профілі пацієнтів, які можуть отримати користь від певного лікування, не завжди ідентичні. Тому цей розділ має на меті представити докази щодо різних показань та протипоказань/критеріїв виключення різних інвазивних методів лікування.

Коментар робочої групи: На момент розробки клінічної настанови лікарський засіб фослеводопа/фоскарбідона в Україні не зареєстровано.

Доказова база

Існує кілька контрольованих рандомізованих досліджень для оцінки ГСМ порівняно зі стандартним (медикаментозним) лікуванням [7], [8], [9]. Для оцінки ефективності терапії LCIG існують два рандомізовані контрольовані дослідження порівняно зі стандартним лікуванням (Best Medical Treatment, BMT), одне з яких (DYSCOVER) було опубліковано лише в Clinical Trials [10]. Існує обсерваційне дослідження терапії LECIG [11]. Щодо терапії БПФ, існує контрольоване рандомізоване дослідження в порівнянні з BMT [6], яке показує зменшення рухових флюктуацій/дискінезій на рівні з ГСМ. Для прямого порівняння терапій з використанням помпи між собою та з ГСМ існують лише відкриті дослідження [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18]. Для порівняння LCIG та ГСМ доступні лише відкриті дослідження [13], [14], [19], [20]: Існують нерандомізовані проспективні обсерваційні дослідження, що порівнюють LCIG з БПА [21] та порівнюють LCIG, БПА та ГСМ [12]. Крім того, існує рандомізоване, відкрите, перехресне дослідження, що порівнює LCIG та БПА [22].

Результат

Загальні або специфічні для процедури аспекти: у кожному окремому випадку необхідно прийняти рішення про те, яка процедура є найбільш підходящою, тобто найефективнішою та найтолерантнішою. У цьому відношенні можуть бути доречними загальні або специфічні для процесу аспекти. Наприклад, інфузійна терапія ефективна лише протягом періоду введення препаратів, яке зазвичай припиняється на ніч (за винятком БПФ), тоді як ГСМ та абляційні процедури ефективні протягом усього дня. Крім того, звичайно, слід враховувати уподобання пацієнта.

Фундаментальним аспектом вибору лікування є питання про те, чи відіграє передозування дофамінергічними препаратами значну роль у симптоматичному констеляції пацієнта (наприклад, психіатричні побічні ефекти дофамінергічної терапії). Єдиною інвазивною терапією, яка дозволяє зменшити кількість ліків, є STN-ГСМ, тому в цьому випадку ГСМ може бути кращою. З іншого боку, слід зазначити, що галюцинації, наприклад, часто пов'язані зі зниженою функцією лобових відділів мозку, що, своєю чергою, вважається негативним предиктором хорошого довгострокового результату після ГСМ [23].

БПА та LCIG, ймовірно, мають таку ж ефективність, як і ГСМ щодо рухових симптомів, за винятком тремору, який, ймовірно, краще реагує на ГСМ [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18]. Загалом, докази, включаючи довгострокові дані, щодо ГСМ наразі є найповнішими [24]. Окрім ефективності щодо рухових симптомів, важливою є оцінка немоторних симптомів, оскільки всі процедури можуть впливати на немоторні симптоми дещо різною мірою [12], [25] (таблиця 23).

Таблиця 23: Вплив різних втручань на важливі міжвимірні параметри результату та на рухові симптоми

Елемент	Домен	БПА	LCIG	LECIG	CSFLI	ГCM	MRgFUS (одностороння)
Якість життя (PDQ-39; PDQ-8)	QOL	- [26] [27]	+ [28]	?	?	++ [29] [30]	++ [3]
Повсякденна діяльність (ADL; UPDRS II)	ADL	+ [31]	+ [32]	?	++ [6]	++ [33] [34] [35] [36] [37]	++ [3] (STN) n.s. [38] (GPi)
Рухова функція в Off; MED-Off; (UPDRS III); Off-Час	MS	++ [39] + [40]	++ [10]	+ [11]	++ [6]	++ [33] [34] [35] [36] [37]	++ [3] (STN) [38] (Gpi) [41] (VIM)
Дискінезії та флюктуації (UPDRS IV)	MS	++ [39] + [40]	++ [10]	+ [11]-	++ [6]	++ [33] [34] [35] [36]	++ [38] (Gpi)
Серцево-судинні захворювання (включаючи падіння/ортостаз)	NMS ³	+/- [21] [27]	+ [42]	?	?	-	?
Сон/Втома	NMS	++ [43] + [12] [27] [21]	+/- [12] [44] [45] [46] [47] [48] [21] [49]	?	?	+ [50] [51] [12] [52] [53]	?
Настрій/Когнітивні функції	NMS	+ [12] [27] [21]	+/- [12] [48] [21] [49]	?	?	++ [54]	?
Проблеми зі сприйняттям/Галюцинації ²	NMS	+ [12] [27]	+/- [48] [21]	?	?	+ [12]	?

Елемент	Домен	БПА	LCIG	LECIG	CSFLI	ГСМ	MRgFUS (одностороння)
		[55] [21]	[49]				
Увага/ пам'ять	NMS	+ [12] [27] [21]	+/- [48] [21] [49]	?	?	+ [7] [8] [9]	?
Функції шлунково- кишкового тракту	NMS	+ [27] [21]	+/- [12]	?	?	+ [56] [52] [7] [8] [9]	?
Сечостатеві функції	NMS	+ [57] [58] [27] [21]	+/- [48] [21] [49]	?	?	+ [12] [52] [7] [8] [9]	?
Статеві функції	NMS	- [27] [21]	+/- [48] [21] [49]	?	?	+ [12] [7] [8] [9]	?
Різне	NMS	+ [12] [27]	+/- [12]	?	?	+ [12] [7] [8] [9]	?

QOL=якість життя, *ADL*=активність повсякденного життя, *MS*=рухові симптоми, *NMS*=немоторні симптоми; *БПА*=безперервна підшкірна інфузія апоморфіну; *LCIG*=леводопа/карбидопа кишковий гель; *LECIG*=кишковий гель леводопа/ентакапон/карбидопа; *БПФ*=безперервна підшкірна інфузія фоскарбидопи/фослеводопи; *ГСМ*=Глибока стимуляція мозку; *MRgFUS*=сфокусоване ультразвукове пошкодження під контролем МРТ.

«-» - відсутність ефективності або погіршення у відкритих або контрольованих дослідженнях.

«?» - немає досліджень або позитивної експертної думки.

«+» - покращення відповідно до думки експертів або відкритих досліджень.

«++» - покращилося згідно з контрольованими дослідженнями.

¹- *MRgFUS* у *VIM* наразі може бути рекомендований обмежено для одностороннього синдрому паркінсонізму з переважанням тремору. Однак показання до абляції *VIM* при *XPI* слід робити з обережністю, оскільки хорошого пригнічення тремору також можна досягти за допомогою *ГСМ* або ураження *STN*, а також тому, що спочатку тремор-домінантні синдроми паркінсонізму поступово змінюються на інший тип; однак у цьому випадку лікування бради-/гіпокінетичних симптомів або флюктуацій, що виникають під час абляції

VIM, не буде гарантовано. Наразі незрозуміло, чи забезпечує MRgFUS STN достатнє та тривале покращення тремору, пов'язаного з паркінсонізмом, порівняно з ГСМ.

²- у випадку галюцинацій слід враховувати, чи є симптоми викликаними L-допою, чи незалежними.

³- немоторні симптоми (NMS) відображають категорії шкали немоторних симптомів (NMSS), яка зазвичай використовується для оцінки немоторних симптомів у дослідженнях [59].

Моторні симптоми

Було показано, що ГСМ перевершує інші методи лікування леводопа-рефрактерного тремору, при цьому STN та GPi ГСМ виявляються однаково ефективними у пригніченні тремору [9]. Для всіх інших пацієнтів немає контрольованих рандомізованих досліджень, які б порівнювали ГСМ з терапією з використанням помпи або між різними терапіями з використанням помпи [21], [12], [22], [13], [14], [15], [16], [17], [19], [20]). Загалом, усі досліджувані процедури добре покращили рухові флюктуації/дискінезії, хоча LCIG та ГСМ, здається, мають дещо сильніший вплив на час періоду «виключення» в порівнянні з БПА, якщо зважувати доступні відкриті дослідження [28]. У деяких випадках порівнювали когорти різного складу та розміру. У дослідженні EuroInf2 групи суттєво відрізнялися за віком на початку лікування (ГСМ $61,5 \pm 9,5$, LCIG $65,4 \pm 8,8$, БПА $61,6 \pm 9,7$ років), тривалістю захворювання на початку лікування (ГСМ $10,7 \pm 4,8$, LCIG $14,6 \pm 5,3$, БПА $13,6 \pm 5,6$ років) та тяжкістю немоторних симптомів, виміряних за шкалою немоторних симптомів (ГСМ $55,8 \pm 32,5$, LCIG $84,6 \pm 45,1$, БПА $75,8 \pm 53,6$), що свідчить про те, що тривалість захворювання та ступінь немоторних симптомів відіграють вирішальну роль у відборі пацієнтів [12]. Усі методи терапії за допомогою помпи потребують інтенсивного догляду та нагляду у випадках когнітивних порушень.

Немоторні симптоми

Усі процедури мають переважно позитивний вплив на немоторні симптоми, хоча проспективні нерандомізовані дослідження подальшого спостереження вказують на деякі незначні відмінності щодо впливу процедур на немоторні симптоми. Наприклад, у дослідженні EuroInf-2 порівняння LCIG, БПА та ГСМ дало наступні результати щодо немоторних симптомів: у групі STN-ГСМ було виявлено значний позитивний вплив на сон/втому, настрої/когнітивні функції, проблеми сприйняття/галюцинації, уrogenітальні симптоми, сексуальні функції та «іншу» сферу. В останній групі спостерігався позитивний вплив на біль, розлади нюху та смаку, а також надмірне потовиділення. У групі LCIG спостерігалось значне покращення сну, настрою/когнітивних функцій, шлунково-кишкових симптомів та в «іншому» аспекті, що було пов'язано з порушеннями нюху та смаку. У групі БПА спостерігалось значне покращення настрою/когнітивних функцій, проблем сприйняття/галюцинацій, уваги/пам'яті, а також в «іншій» області (пітливість) [12]. При ГСМ тип та ступінь немоторних ефектів залежать, серед іншого, від положення електрода та параметрів стимуляції [60].

Окрім цих даних, існують деякі високоякісні дані про специфічний вплив процедури на немоторні симптоми. У обсерваційному дослідженні БПА покращив не лише рухові симптоми та якість життя, але й, зокрема, сон, настрої, шлунково-кишкові та уrogenітальні симптоми, а також втому, причому вплив на сон та якість життя вважався вираженим [27]. Зараз також проводиться рандомізоване контрольоване дослідження впливу нічного БПА, яке демонструє позитивний вплив на нічний сон на основі шкали сну при хворобі Паркінсона (PDSS) у пацієнтів з вираженою формою ХП [43], і ця оцінка підтверджується подальшими відкритими дослідженнями [61], [62], [63], [64]. Відкриті дослідження давно вказують на позитивний вплив БПА на уrogenітальну функцію при ХП [57], [58], [27]. Також існують відкриті дослідження LCIG, які свідчать про ефективність терапії для розладів сну [44], [45], [46], [47], [48].

Констеляції симптомів, які говорять або можуть говорити проти втручання (абсолютні/відносні протипоказання):

Вплив процедур на рухові та нерухові симптоми може слугувати допомогою у прийнятті рішень; лише кілька критеріїв вимагають виключення процедури. Певні синдроми можуть забороняти внутрішньомозкове або внутрішньочеревне втручання. Це може включати тяжку церебральну атрофію або тяжкий діабет із частими системними інфекціями. В окремих випадках необхідно досягти міждисциплінарного консенсусу, для чого виявилися корисними міждисциплінарні конференції з питань показань.

Вік

У минулому для використання інвазивних методів лікування, особливо для ГСМ, були сформульовані фіксовані вікові обмеження. Звичайно, це недоречно і має бути замінено індивідуальним розглядом операційної можливості, терапевтичної необхідності та очікувань успіху.

Когніція

Когнітивні розлади є поширеними у цій групі пацієнтів, і для встановлення показань потрібне нейропсихологічне обстеження. Граничні значення оцінювальних шкал (наприклад, МоСА, MMSE; шкала деменції Маттіса) постулювалися в минулому, але не підтверджуються даними. В принципі, перспективи покращення моторики загалом не гірші у випадках когнітивних порушень; Рішення залежить від тяжкості симптомів та втручання [65]. Короткострокові та довгострокові дані щодо когнітивних функцій після ГСМ є суперечливими; Деякі автори припускають певний негативний вплив ГСМ на когнітивні функції [66], [67], [68], особливо в сферах виконавчої функції та вербальної швидкості, тоді як інші не бачать жодного [69], [70], [71] або навіть позитивний вплив [72]. Ретроспективне дослідження типу «випадок-контроль» виявило порівняно хороші ефекти на моторику у пацієнтів з помірними когнітивними порушеннями порівняно з пацієнтами без когнітивних порушень [73]. Контрольовані рандомізовані дослідження не виявили погіршення когнітивних функцій, окрім зниження вербальної швидкості, у звичайній досліджуваній популяції когнітивно здорових пацієнтів протягом періоду до 2 років. Відкриті дослідження не показують послідовної картини післяопераційного погіршення. При природному перебігу захворювання виникнення деменції є настільки поширеним явищем, що відповідні групи порівняння є важливими. Тому оцінка для окремих випадків є кращою за загальну відмову від процедури [65]. Здається, що немає жодних відмінностей у цільових точках імплантації [74]. Фактично, поширеність та захворюваність на деменцію у пацієнтів з ГСМ значно варіюються між центрами через відсутність довгострокових досліджень з великими популяціями та контрольними групами [75]. Вплив ГСМ на когнітивні функції не є чітким у обсерваційних та когортних дослідженнях, і, якщо взагалі присутній, то обмежений кількома окремими доменами (див. [76], [77], [78]), для яких також є дані контрольованих рандомізованих досліджень [68]. Зрештою, залишається незрозумілим, чи існують потенційні фактори, що підвищують ризик деменції після ГСМ, і чи залежать вони від ГСМ чи від основної патології. Однак загалом ГСМ слід уникати при загальній констеляції деменції. Діагностичні критерії МКХ/DSM можна використовувати як орієнтир, оскільки конкретні порогові значення відсутні. Хоча когнітивним функціям приділялося більше уваги за показаннями до ГСМ, когнітивна функція також має значення для терапії за допомогою помпи; Зокрема, безперервна інфузійна терапія може бути недоцільною для пацієнтів з деменцією або сплутаною свідомістю. У разі сумнівів слід оцінити підтримку, яку надає соціальне середовище (опікуни). У клінічній практиці всі альтернативні методи лікування слід регулярно розглядати для кожного окремого пацієнта(ів).

Психічні розлади

Те саме стосується (важких або рецидивуючих) психічних розладів. Тяжка депресія, суїцидальні думки або психоз повинні й надалі вважатися критеріями виключення для ГСМ [79]. Однак даних з цього питання немає; оцінка базується на експертній думці. При розладі контролю імпульсів (РКІ) контрольоване дослідження [80] свідчить про корисний ефект, опосередкований зменшенням дофамінергічних препаратів. Це дослідження показало, що гіпердопамінергічні та гіподопамінергічні флюктуації значно покращилися. Зменшення кількості РКІ було незначним, оскільки пацієнтів з РКІ було занадто мало включено у дослідження. Загалом, враховуючи наявні обсерваційні дослідження, ГСМ, здається, має позитивний вплив на РКІ [81], [54]. Обсерваційні дослідження також свідчать про позитивний вплив на РКІ терапією LCIG [82], [83]. Терапія за допомогою БПА видається безпечною при РКІ [21], хоча в інших порівнянних умовах LCIG видається більш корисною [84].

Порушення ходи та рівноваги

У випадку порушень ходи та рівноваги для ГСМ критично важливо визначити, чи є симптоми чутливими до леводопи. Якщо існують леводопа-незалежні розлади ходи та рівноваги, їх не можна лікувати за допомогою ГСМ [85], [86]. В принципі, це також стосується терапії за допомогою помпи.

Обґрунтування рекомендації

Немає рандомізованих контрольованих досліджень щодо диференціальних показань. Таким чином, рекомендації щодо диференціальних показань ґрунтуються, з одного боку, на даних рандомізованих контрольованих досліджень щодо ефективності відповідних процедур у порівнянні з пероральною/трансдермальною терапією, а з іншого боку, на результатах відкритих досліджень, які порівнюють різні процедури одна з одною. Однак в обох випадках когорти пацієнтів можна порівняти лише частково (серед іншого, через відмінності в тривалості захворювання, віці на початку терапії та критеріях відбору). У минулому вже були розроблені консенсусні критерії [87], [88], [89], [25], які можна використовувати для диференціальної індикації. Ця рекомендація ґрунтується на перехресному порівнянні рандомізованих контрольованих досліджень, відкритих порівняльних досліджень та експертній думці.

Рекомендація	Нові положення (2023)
● В принципі, інвазивні процедури слід розглядати, особливо коли виникають інвалідизуючі рухові флюктуації, залежні від леводопи, які неможливо достатньо покращити шляхом оптимізації пероральної/трансдермальної терапії. ● Рішення щодо конкретної процедури повинно враховувати не лише ефективність щодо моторних симптомів, але й немоторних симптомів та характеристики пацієнта, а також індивідуальні уподобання пацієнта (Таблиця 23). Фактори слід зважувати в кожному окремому випадку та розглядати на міждисциплінарному консилиумі разом з пацієнтом.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 180: Який часовий проміжок є доцільним для диференціальних показань до інвазивної терапії (терапії за допомогою помпи, глибокої стимуляції мозку, абляційних процедур) у клінічному перебігу ХП?

Передумови

На ранній фазі ХП пероральні/трансдермальні терапевтичні стратегії зазвичай ефективні для забезпечення постійного контролю симптомів. Розвиток рухових коливань також можна тимчасово компенсувати різними заходами (агоністи дофаміну тривалої дії, інгібування

КОМТ та МАО-В, фракціонування леводопи), але з прогресуванням захворювання ці заходи стають дедалі менш ефективними в контролі рухових та немоторних флюктуацій, а також дискінезій. На цій пізній стадії захворювання важливо направити таких пацієнтів до спеціаліста, перш ніж якість життя погіршиться та розвинуться ускладнення внаслідок запущеної хвороби [90]. Особливе місце займає тремор, резистентний до медикаментів. Інвазивні процедури БПА, LCIG, LECIG та ГСМ схвалені для лікування рухових флюктуацій, які неможливо адекватно лікувати консервативно. Очікується, що ПБІФ буде доступний у четвертому кварталі 2023 року. У цьому розділі буде обговорено, на якому етапі прогресування захворювання інвазивну терапевтичну процедуру слід розглядати як ескалацію.

Доказова база

Пошук літератури з цього питання виявив:

- 0 рандомізованих контрольованих досліджень
- 1 поздовжнє велике масштабне когортне дослідження
- 2 експертних консенсусів за методом Дельфі.

Результат

Контрольованих досліджень з цієї теми немає. Існує лише два дослідження з рекомендаціями експертів, визначеними за допомогою методу Дельфі, та одне когортне дослідження, яке вивчало консенсусні рекомендації щодо терапевтичної реальності. Програма NAVIGATE PD була створена у 2012 році для доповнення існуючих рекомендацій та розробки рекомендацій щодо лікування ХП на стадії, коли пероральна/трансдермальна терапія більше не є достатньо ефективною. Програма опитала 103 європейських експертів за методом Дельфі щодо відповідного часу, коли слід розглядати інвазивну терапевтичну процедуру.

Неінвазивні терапевтичні заходи можуть вважатися неадекватними, якщо якість життя погіршується через рухові флюктуації з дискінезією або без неї, і як лікар, так і пацієнт погоджуються, що неінвазивне лікування більше неефективне. Адекватна спроба неінвазивного лікування повинна включати леводопу та, якщо немає протипоказань, агоністи дофаміну, інгібітори МАО-Б та КОМТ. Якщо леводопи потрібна більше 5 разів на день (що приблизно відповідає інтервалам між дозами <3 годин), слід розглянути необхідність направлення до спеціаліста для проведення інвазивних процедур, хоча кількість доз не має значення, якщо пацієнт її переносить і досягнуто адекватного скорочення часу періодів «виключення». Пацієнтів, у яких спостерігаються періоди «виключення» тривалістю більше 1-2 годин протягом дня, незважаючи на оптимізоване пероральне/трансдермальне лікування, слід розглядати як кандидатів на інвазивні терапевтичні процедури. Окрім інтервалів між прийомами, як показники слід враховувати (больову) дистонію та переривання прийому препарату. Також слід враховувати немоторні флюктуації, залежні від леводопи.

Тяжкість та якість періодів «виключення» однаково важливі. Пацієнтам з тяжкими проявами періодів «виключення» слід розглядати можливість інвазивної терапії, навіть якщо загальний (кумулятивний) час періодів «виключення» на день видається прийнятним, якщо симптоми залишаються резистентними або розвиваються нестерпні побічні ефекти, пероральна/трансдермальна терапія також виявляється неефективною, і подальше коригування препарату навряд чи буде ефективним. Рухові флюктуації, що супроводжуються надокучливими дискінезіями, які не можна лікувати додатковим амантадином (100-400 мг/добу), також зазвичай вважаються показанням до інвазивного лікування. Якщо пацієнти відповідають цим критеріям, слід розглянути питання про направлення, навіть якщо тривалість захворювання менше 4 років [87].

У 2014/2015 роках відбулася подальше вдосконалення консенсусу серед 17 міжнародних фахівців з рухових розладів у рамках процесу Дельфі, метою якого була розробка клінічних показників для виявлення та лікування вираженої ХП.

Були сформовані наступні консенсусні рекомендації: рухові флюктуації, немоторні симптоми та функціональні порушення визначають (окремо або в поєднанні) виражену ХП та є необхідною умовою для оцінки необхідності апаратно-асистованої процедури. Ключовими показниками вираженої ХП були 1) рухові порушення (помірно виражені моторні флюктуації, ≥ 1 година надокучливої дискінезії на день, ≥ 2 години періоду «виключення» на день та ≥ 5 доз леводопи/день – «критерії 5-2-1»); 2) немоторні симптоми (легка деменція, постійні турбуючі галюцинації; 3) функціональні порушення (повторні падіння, незважаючи на оптимальне лікування, порушення якості повсякденного життя). Пацієнти з хорошою відповіддю на леводопу, добрими когнітивними функціями та віком < 70 років можуть бути ефективно ліковані всіма інвазивними процедурами. Пацієнти з надокучливими дискінезіями вважаються хорошими кандидатами для LCIG або ГСМ. Пацієнти з тремором, резистентним до медикаментозної терапії, вважаються хорошими кандидатами для ГСМ [88].

Критерії 5-2-1 відображають реальність лікування за допомогою LCIG: з 139 пацієнтів, які отримували LCIG протягом 6 місяців у дослідженні DUOGLOBE, 98% ретроспективно відповідали принаймні 1, а 68% – 2–3 критеріям [91]. Аналіз критеріїв 5-2-1 для показань до лікування за допомогою ГСМ та БПА поки що не існує.

Обґрунтування рекомендації

Рекомендація ґрунтується на двох консенсусних статтях та когортному дослідженні, в якому критерії лікування були ретроспективно перевірені в реальних умовах лікування.

Рекомендація	Нові положення (2023)
● Пацієнтів з хворобою Паркінсона слід проінформувати про можливість інвазивного лікування не пізніше появи перших ознак флюктуацій. ● У пацієнтів із хворобою Паркінсона та принаймні одним із наступних критеріїв слід розглянути показання до інвазивної процедури: ○ ≥ 5 доз леводопи/день (що відповідає інтервалам між дозами < 3 год) ○ ≥ 2 год періодів «виключення»/день ○ ≥ 1 год інвалідизуючої дискінезії/день ● Оцінки активності повсякденного життя (ADL) та якості життя (QOL, наприклад, PDQ-39) слід регулярно враховувати при прийнятті рішення «за» чи «проти» інвазивної терапії. ● Попередня адекватна терапія леводопою в комбінації з агоністами дофамінових рецепторів, інгібітором MAO-B та інгібітором КОМТ має бути визначена, як неефективна. ● Ці критерії не є ні необхідними, ні достатніми для прийняття рішення, але надають певну індикацію.	
Сила консенсусу: 95,2%, сильний консенсус	

Запитання 181: Які диференціальні показання та протипоказання для комбінації інвазивних методів лікування (терапія за допомогою помпи, глибока стимуляція мозку, абляційні процедури) при лікуванні ХП?

Передумова

Передумовою ефективності інвазивної процедури є реакція відповідного цільового симптому на леводопу. Процедури різняться за ефективністю контролю рухових флюктуацій, тому в деяких випадках кілька інвазивних процедур виконуються послідовно одна за одною. У деяких ситуаціях може бути необхідним поєднання інвазивних процедур (наприклад, у разі рецидиву коливань або дискінезій під час певної процедури). Цей розділ має на меті оцінити докази щодо комбінації інвазивних методів лікування.

Доказова база

Для цього розділу огляд літератури виявив:

- 5 серій випадків.

Результат**Комбінація апоморфіну та ГСМ**

В іспанському дослідженні розглянуто ретроспективні дані 71 пацієнта, який отримувач БПА та ГСМ. Когорту було розділено на чотири групи лікування: комбінація БПА та ГСМ скоротила час вимкнення з $3,9 \pm 2,6$ до $2,2 \pm 1,3$ години після одного року лікування. Однак протягом цього року спостерігалось помітне зниження когнітивних функцій [92].

Поєднання LCIG та ГСМ

У ретроспективному дослідженні, проведеному у Словенії та Ізраїлі, було обстежено 505 пацієнтів, які отримували інвазивні процедури, такі як БПА, LCIG та ГСМ. Загалом 30 пацієнтів (6%) або змінили схему лікування (24 пацієнти, 4,8%), або отримали комбіноване лікування (6 пацієнтів, 1%). Причинами цього поєднання були постійні або повторювані рухові флюктуації, а також індивідуальні проблеми, такі як феномен «застигання» та дисфагія. Ефекти комбінації були зареєстровані лише як покращення в загальній оцінці [93]. Іспанське проспективне дослідження за участю 40 пацієнтів (21 з LCIG, 19 з ГСМ) показало, що додаткове лікування LCIG мало значний вплив на рухові флюктуації з переважно аксіальними симптомами в середньому через 7,8 років [94]. Невелика канадська колекція випадків із 7 пацієнтів, які отримували ГСМ в середньому протягом $5,1 \pm 3,5$ років, показала згладжуючий ефект додаткового LCIG на рухові флюктуації [95]. У грецькій колекції випадків із 70 пацієнтів (25 з ГСМ, 39 з LCIG, 6 з апоморфіном) 8 пацієнтів (11%) отримували комбіновану терапію, і комбінація мала адитивний ефект у всіх пацієнтів [96].

Комбінація LCIG та апоморфіну

Для цієї комбінації не знайдено даних.

Поєднання LCIG та аблятивних процедур

Для цієї комбінації не знайдено даних.

Поєднання апоморфіну та абляційних процедур

Для цієї комбінації не знайдено даних.

Поєднання ГСМ та аблятивних процедур

Для цієї комбінації не знайдено даних.

Обґрунтування рекомендації

Докази ґрунтуються на 5 переважно ретроспективних серіях випадків, які стосуються виключно поєднання ГСМ з помповою терапією. Проспективних або контрольованих досліджень не існує.

Рекомендація	Нові положення (2023)
● Якщо рухові флюктуації повторюються під час інвазивної процедури, першочерговим завданням є з'ясування їх причини. В окремих випадках може розглядатися поєднання з іншою інвазивною процедурою або перехід на іншу інвазивну форму терапії. ● Вибір наступної процедури має ґрунтуватися на індивідуальному профілі пацієнта на момент прийняття рішення про повторну процедуру.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Література

1. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med.* 2000;342(7):461-8
2. Meng Y, Hynynen K, Lipsman N. Applications of focused ultrasound in the brain: from thermoablation to drug delivery. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(1):7-22
3. Martínez-Fernández R, Máñez-Miró JU, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, Shah BB, Hernández-Fernández F, et al. Randomized Trial of Focused Ultrasound Subthalamotomy for Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(26):2501-13
4. Stibe C, Lees A, Stern G. Subcutaneous infusion of apomorphine and lisuride in the treatment of parkinsonian on-off fluctuations. *Lancet.* 1987;1(8537):871
5. Nilsson D, Hansson LE, Johansson K, Nyström C, Paalzow L, Aquilonius SM. Long-term intraduodenal infusion of a water based levodopa-carbidopa dispersion in very advanced Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 1998;97(3):175-83
6. Soileau MJ, Aldred J, Budur K, Fisseha N, Fung VS, Jeong A, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(12):1099-109
- 6.a Aldred J, Freire-Alvarez E, Amelin AV, Antonini A, Bergmans B, Bergquist F, Bouchard M, Budur K, Carroll C, Chaudhuri KR, Criswell SR, Danielsen EH, Gandor F, Jia J, Kimber TE, Mochizuki H, Robieson WZ, Spiegel AM, Standaert DG, Talapala S, Facheris MF, Fung VSC. Continuous subcutaneous foslevodopa/foscarbidopa in Parkinson's disease: safety and efficacy results from a 12-month, single-arm, open-label, phase 3 study. *Neurol Ther* 2023; online ahead of print
7. Deuschl G, Follett KA, Luo P, Rau J, Weaver FM, Paschen S, et al. Comparing two randomized deep brain stimulation trials for Parkinson's disease. *J Neurosurg.* 2019;132(5):1376-84
8. Weaver F, Follett K, Hur K, Ippolito D, Stern M. Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes. *J Neurosurg.* 2005;103(6):956-67
9. Weaver FM, Follett KA, Stern M, Luo P, Harris CL, Hur K, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology.* 2012;79(1):55-65
10. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* 2014;13(2):141-9
11. Senek M, Nielsen EI, Nyholm D. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: A randomized crossover study. *Mov Disord.* 2017;32(2):283-6
12. Dafsari HS, Martinez-Martin P, Rizos A, Trost M, Dos Santos Ghilardi MG, Reddy P, et al. EuroInf 2: Subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2019;34(3):353-65
13. Merola A, Zibetti M, Angrisano S, Rizzi L, Lanotte M, Lopiano L. Comparison of subthalamic nucleus deep brain stimulation and Duodopa in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(4):664-70
14. Elia AE, Dollenz C, Soliveri P, Albanese A. Motor features and response to oral levodopa in patients with Parkinson's disease under continuous dopaminergic infusion or deep brain stimulation. *Eur J Neurol.* 2012;19(1):76-83
15. Antonini A, Isaias IU, Rodolfi G, Landi A, Natuzzi F, Siri C, Pezzoli G. A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. *J Neurol.* 2011;258(4):579-85
16. De Gaspari D, Siri C, Landi A, Cilia R, Bonetti A, Natuzzi F, et al. Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(4):450-3

17. Alegret M, Valldeoriola F, Martí M, Pilleri M, Junqué C, Rumià J, Tolosa E. Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous continuous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004;19(12):1463-9
18. Liu XD, Bao Y, Liu GJ. Comparison Between Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Infusion and Subthalamic Nucleus Deep-Brain Stimulation for Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2019;10:934
19. Merola A, Espay AJ, Romagnolo A, Bernardini A, Rizzi L, Rosso M, et al. Advanced therapies in Parkinson's disease: Long-term retrospective study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;29:104-8
20. Valldeoriola F, Santacruz P, Ríos J, Compta Y, Rumià J, Muñoz JE, et al. l-Dopa/carbidopa intestinal gel and subthalamic nucleus stimulation: Effects on cognition and behavior. *Brain Behav.* 2017;7(11):e00848
21. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P, et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(4):510-6
22. Rosebraugh M, Stodtman S, Liu W, Facheris MF. Foslevodopa/foscarbidopa subcutaneous infusion maintains equivalent levodopa exposure to levodopa-carbidopa intestinal gel delivered to the jejunum. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022;97:68-72
23. Cavallieri F, Fraix V, Bove F, Mulas D, Tondelli M, Castrioto A, et al. Predictors of Long-Term Outcome of Subthalamic Stimulation in Parkinson Disease. *Ann Neurol.* 2021;89(3):587-97
24. Deuschl G, Antonini A, Costa J, Śmiłowska K, Berg D, Corvol JC, et al. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies. *Mov Disord.* 2022;37(7):1360-74
25. Leta V, Dafsari HS, Sauerbier A, Metta V, Titova N, Timmermann L, et al. Personalised Advanced Therapies in Parkinson's Disease: The Role of Non-Motor Symptoms Profile. *J Pers Med.* 2021;11(8)
26. Drapier S, Eusebio A, Degos B, Vérin M, Durif F, Azulay JP, et al. Quality of life in Parkinson's disease improved by apomorphine pump: the OPTIPUMP cohort study. *J Neurol.* 2016;263(6):1111-9
27. Martinez-Martin P, Reddy P, Antonini A, Henriksen T, Katzenschlager R, Odin P, et al. Chronic subcutaneous infusion therapy with apomorphine in advanced Parkinson's disease compared to conventional therapy: a real life study of non motor effect. *J Parkinsons Dis.* 2011;1(2):197-203
28. Antonini A, Pahwa R, Odin P, Isaacson SH, Merola A, Wang L, et al. Comparative Effectiveness of Device-Aided Therapies on Quality of Life and Off-Time in Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *CNS Drugs.* 2022;36(12):1269-83
29. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013;368(7):610-22
30. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2006;355(9):896-908
31. Pieroni MA. Investigation of apomorphine during sleep in Parkinson's: Improvement in UPDRS Scores. *Neurol Int.* 2019;11(4):8207
32. Poewe W, Bergmann L, Kukreja P, Robieson WZ, Antonini A. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Monotherapy: GLORIA Registry Demographics, Efficacy, and Safety. *J Parkinsons Dis.* 2019;9(3):531-41
33. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1925-34
34. Krause M, Fogel W, Mayer P, Kloss M, Tronnier V. Chronic inhibition of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2004;219(1-2):119-24

35. Davis JT, Lyons KE, Pahwa R. Freezing of gait after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108(5):461-4
36. Li J, Zhang Y, Li Y. Long-term follow-up of bilateral subthalamic nucleus stimulation in Chinese Parkinson's disease patients. *Br J Neurosurg.* 2015;29(3):329-33
37. Kim R, Yoo D, Jung YJ, Lee WW, Ehm G, Yun JY, et al. Determinants of Functional Independence or Its Loss following Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2019;97(2):106-12
38. Krishna V, Fishman PS, Eisenberg HM, Kaplitt M, Baltuch G, Chang JW, et al. Trial of Globus Pallidus Focused Ultrasound Ablation in Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(8):683-93
39. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):749-59
40. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, et al. Long-term safety and efficacy of apomorphine infusion in Parkinson's disease patients with persistent motor fluctuations: Results of the open-label phase of the TOLEDO study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021;83:79-85
41. Bond AE, Shah BB, Huss DS, Dallapiazza RF, Warren A, Harrison MB, et al. Safety and Efficacy of Focused Ultrasound Thalamotomy for Patients With Medication-Refractory, Tremor-Dominant Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017;74(12):1412-8
42. Stanková S, Straka I, Košutzká Z, Valkovič P, Minár M. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Improves Symptoms of Orthostatic Hypotension in Patients with Parkinson's Disease-Prospective Pilot Interventional Study. *J Pers Med.* 2022;12(5)
43. De Cock VC, Dodet P, Leu-Semenescu S, Aerts C, Castelnovo G, Abril B, et al. Safety and efficacy of subcutaneous night-time only apomorphine infusion to treat insomnia in patients with Parkinson's disease (APOMORPHEE): a multicentre, randomised, controlled, double-blind crossover study. *Lancet Neurol.* 2022;21(5):428-37
44. Standaert DG, Aldred J, Anca-Herschkovitsch M, Bourgeois P, Cubo E, Davis TL, et al. DUOGLOBE: One-Year Outcomes in a Real-World Study of Levodopa Carbidopa Intestinal Gel for Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2021;8(7):1061-74
45. Diaconu Ș, Irincu L, Țînt D, Falup-Pecurariu C. Long-term effects of intrajejunal levodopa infusion on sleep in people with advanced Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2023;14:1105650
46. Ricciardi L, Bove F, Espay KJ, Lena F, Modugno N, Poon YY, et al. 24-Hour infusion of levodopa/carbidopa intestinal gel for nocturnal akinesia in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016;31(4):597-8
47. Antonini A, Poewe W, Chaudhuri KR, Jech R, Pickut B, Pírtóšek Z, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;45:13-20
48. Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, Forgacs I, Faye GC, Fox T, et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord.* 2009;24(10):1468-74
49. Reddy P, Martinez-Martin P, Rizos A, Martin A, Faye GC, Forgacs I, et al. Intrajejunal levodopa versus conventional therapy in Parkinson disease: motor and nonmotor effects. *Clin Neuropharmacol.* 2012;35(5):205-7
50. Jost ST, Ray Chaudhuri K, Ashkan K, Loehrer PA, Silverdale M, Rizos A, et al. Subthalamic Stimulation Improves Quality of Sleep in Parkinson Disease: A 36-Month Controlled Study. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(1):323-35
51. Baumann-Vogel H, Imbach LL, Sürücü O, Stieglitz L, Waldvogel D, Baumann CR, Werth E. The Impact of Subthalamic Deep Brain Stimulation on Sleep-Wake Behavior: A Prospective Electrophysiological Study in 50 Parkinson Patients. *Sleep.* 2017;40(5)

52. Dafsari HS, Reddy P, Herchenbach C, Wawro S, Petry-Schmelzer JN, Visser-Vandewalle V, et al. Beneficial Effects of Bilateral Subthalamic Stimulation on Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Brain Stimul.* 2016;9(1):78-85
53. Lyons KE, Pahwa R. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on sleep, daytime sleepiness, and early morning dystonia in patients with Parkinson disease. *J Neurosurg.* 2006;104(4):502-5
54. Lhommée E, Klinger H, Thobois S, Schmitt E, Ardouin C, Bichon A, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain.* 2012;135(Pt 5):1463-77
55. van Laar T, Postma AG, Drent M. Continuous subcutaneous infusion of apomorphine can be used safely in patients with Parkinson's disease and pre-existing visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(1):71-2
56. Zibetti M, Torre E, Cinquepalmi A, Rosso M, Ducati A, Bergamasco B, et al. Motor and nonmotor symptom follow-up in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Eur Neurol.* 2007;58(4):218-23
57. Christmas TJ, Kempster PA, Chapple CR, Frankel JP, Lees AJ, Stern GM, Milroy EJ. Role of subcutaneous apomorphine in parkinsonian voiding dysfunction. *Lancet.* 1988;2(8626-8627):1451-3
58. Todorova A, Ray Chaudhuri K. Subcutaneous apomorphine and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(12):1073-8
59. Storch A, Schneider CB, Klingelhöfer L, Odin P, Fuchs G, Jost WH, et al. Quantitative assessment of non-motor fluctuations in Parkinson's disease using the Non-Motor Symptoms Scale (NMSS). *J Neural Transm (Vienna).* 2015;122(12):1673-84
60. Petry-Schmelzer JN, Krause M, Dembek TA, Horn A, Evans J, Ashkan K, et al. Non-motor outcomes depend on location of neurostimulation in Parkinson's disease. *Brain.* 2019;142(11):3592-604
61. Bhidayasiri R, Sringean J, Anan C, Boonpang K, Thanawattano C, Ray Chaudhuri K. Quantitative demonstration of the efficacy of night-time apomorphine infusion to treat nocturnal hypokinesia in Parkinson's disease using wearable sensors. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;33 Suppl 1:S36-s41
62. Fernández-Pajarín G, Sesar Á, Ares B, Jiménez-Martín I, Gelabert M, Arán-Echabe E, et al. Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion before Subthalamic Deep Brain Stimulation: A Prospective, Comparative Study in 20 Patients. *Mov Disord Clin Pract.* 2021;8(8):1216-24
63. Reuter I, Ellis CM, Ray Chaudhuri K. Nocturnal subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand.* 1999;100(3):163-7
64. Borgemeester RW, Drent M, van Laar T. Motor and non-motor outcomes of continuous apomorphine infusion in 125 Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;23:17-22
65. Abboud H, Floden D, Thompson NR, Genc G, Oravivattanakul S, Alsallom F, et al. Impact of mild cognitive impairment on outcome following deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(3):249-53
66. Saint-Cyr JA, Trépanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain.* 2000;123 (Pt 10):2091-108
67. Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Tröster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2006;5(7):578-88
68. Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2008;7(7):605-14
69. Brodie HJ. The Function of the Cups of *Polyporus conchifer*. *Science.* 1951;114(2972):636

70. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2010;9(6):581-91
71. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klinger H, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(6):834-9
72. Herold BC, McArdle P, Stagnaro-Green A. Translational medicine in the first year: integrative cores. *Acad Med.* 2002;77(11):1171
73. Block CK, Patel M, Risk BB, Staikova E, Loring D, Esper CD, et al. Patients with Cognitive Impairment in Parkinson's Disease Benefit from Deep Brain Stimulation: A Case-Control Study. *Mov Disord Clin Pract.* 2023;10(3):382-91
74. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CF, Nijssen PC, 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
75. Bang Henriksen M, Johnsen EL, Sunde N, Vase A, Gjelstrup MC, Østergaard K. Surviving 10 years with deep brain stimulation for Parkinson's disease--a follow-up of 79 patients. *Eur J Neurol.* 2016;23(1):53-61
76. Barboza EBEN, Fichman HC. How is cognition in subthalamic nucleus deep brain stimulation Parkinson's disease patients? *Dement Neuropsychol.* 2019;13(4):367-77
77. Xie H, Zhang Q, Jiang Y, Bai Y, Zhang J. Parkinson's disease with mild cognitive impairment may has a lower risk of cognitive decline after subthalamic nucl
78. Bove F, Fraix V, Cavallieri F, Schmitt E, Lhommée E, Bichon A, et al. Dementia and subthalamic deep brain stimulation in Parkinson disease: A long-term overview. *Neurology.* 2020;95(4):e384-e92
79. Moro E, Lang AE. Criteria for deep-brain stimulation in Parkinson's disease: review and analysis. *Expert Rev Neurother.* 2006;6(11):1695-705
80. Lhommée E, Wojtecki L, Czernecki V, Witt K, Maier F, Tonder L, et al. Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):223-31
81. Healy S, Shepherd H, Mooney N, Da Costa A, Osman-Farah J, Macerollo A. The effect of deep brain stimulation on impulse control related disorders in Parkinson's disease - A 10-year retrospective study of 137 patients. *J Neurol Sci.* 2022;440:120339
82. Catalan MJ, Molina-Arjona JA, Mir P, Cubo E, Arbelo JM, Martinez-Martin P. Improvement of impulse control disorders associated with levodopa-carbidopa intestinal gel treatment in advanced Parkinson's disease. *J Neurol.* 2018;265(6):1279-87
83. Lopiano L, Modugno N, Marano P, Sensi M, Meco G, Solla P, et al. Motor and non-motor outcomes in patients with advanced Parkinson's disease treated with levodopa/carbidopa intestinal gel: final results of the GREENFIELD observational study. *J Neurol.* 2019;266(9):2164-76
84. Todorova A, Samuel M, Brown RG, Chaudhuri KR. Infusion Therapies and Development of Impulse Control Disorders in Advanced Parkinson Disease: Clinical Experience After 3 Years' Follow-up. *Clin Neuropharmacol.* 2015;38(4):132-4
85. Fujimiya M, Ataka K, Asakawa A, Chen CY, Kato I, Inui A. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin on the gastrointestinal motility. *Peptides.* 2011;32(11):2348-51
86. Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, Albanese A. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain.* 2010;133(9):2664-76
87. Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, Volkmann J, Dietrichs E, Martinez-Martin P, et al. Collective physician perspectives on non-oral medication approAcetylcholinesterase-Hemmer for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(10):1133-44

88. Antonini A, Stoessl AJ, Kleinman LS, Skalicky AM, Marshall TS, Sail KR, et al. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(12):2063-73
89. Timpka J, Henriksen T, Odin P. Non-oral Continuous Drug Delivery Techniques in Parkinson's Disease: For Whom, When, and How? *Mov Disord Clin Pract.* 2016;3(3):221-9
90. Worth PF. When the going gets tough: how to select patients with Parkinson's disease for advanced therapies. *Pract Neurol.* 2013;13(3):140-52
91. Aldred J, Anca-Herschkovitsch M, Antonini A, Bajenaru O, Bergmann L, Bourgeois P, et al. Application of the '5-2-1' screening criteria in advanced Parkinson's disease: interim analysis of DUOGLOBE. *Neurodegener Dis Manag.* 2020;10(5):309-23
92. Sesar Á, Fernández-Pajarín G, Ares B, Relova JL, Arán E, Rivas MT, et al. Continuous subcutaneous apomorphine in advanced Parkinson's disease patients treated with deep brain stimulation. *J Neurol.* 2019;266(3):659-66
93. Georgiev D, Delalić S, Zupančič Križnar N, Socher A, Gurevich T, Trošt M. Switching and Combining Device-Aided Therapies in Advanced Parkinson's Disease: A Double Centre Retrospective Study. *Brain Sci.* 2022;12(3)
94. Regidor I, Benita V, Del Álamo de Pedro M, Ley L, Martinez Castrillo JC. Duodenal Levodopa Infusion for Long-Term Deep Brain Stimulation-Refractory Symptoms in Advanced Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol.* 2017;40(3):103-7
95. Kumar N, Murgai A, Naranian T, Jog M, Fasano A. Levodopa-carbidopa intestinal gel therapy after deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2018;33(2):334-5
96. Boura I, Haliasos N, Giannopoulou I A, Karabetsos D, Spanaki C. Combining Device-Aided Therapies in Parkinson's Disease: A Case Series and a Literature Review. *Mov Disord Clin Pract.* 2021;8(5):750-7

3.23 Активізуєча (фізична) терапії

Автори: Тобіас Вехтер, Крістіан Вінклер, Георг Еберсбах, Андрес Себальос-Бауман

Запитання 182: Наскільки ефективна фізична терапія порівняно зі стандартною медикаментозною терапією або плацебо при лікуванні ХП? Яка тривалість та інтенсивність фізичної терапії потрібна пацієнтам з ХП?

Передумови

Мета фізичної терапії — допомогти пацієнтам із ХП для підвищення сили, координації, гнучкості, витривалості, рівноваги та стабільності корпусу, а також стабільності стояння та ходьби, і таким чином для покращення моторних навичок та особливо мобільності. Це піднімає питання про те, чи має фізична терапія позитивний ефект у лікуванні рухових порушень, і протягом якого періоду та з якою інтенсивністю можна рекомендувати терапію.

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed дав 3511 досліджень за термінами «хвороба Паркінсона ТА фізіотерапія». Після перегляду анотацій та змісту, з літературних джерел було вилучено додаткові дослідження, і зрештою було відібрано 23 дослідження, які були включені до цієї настанови. З них 16 були рандомізованими контрольованими дослідженнями, а 7 – оглядовими статтями/метааналізами.

Результат

Різні методи терапії

Мета-аналіз [1] 191 дослідження за участю 7998 пацієнтів з ХП показує значне покращення рухових симптомів, ходи та якості життя завдяки класичній фізичній терапії. Силові тренування та тренування на біговій доріжці покращують ходу, стратегічні тренування зміцнюють рівновагу та ходу. Танці, скандинавська ходьба, тренування рівноваги, ходи та бойові мистецтва позитивно впливають на рухові симптоми, рівновагу та ходу. Згідно з цим систематичним оглядом, фізичні вправи покращують рівновагу та якість життя, водна терапія покращує лише рівновагу, тоді як тренування з двома завданнями не призвели до жодного значного покращення.

Численні інші системні огляди з метааналізами показують покращення

- сила ніг за допомогою силових тренувань [2]
- розвиток рухових навичок (UPDRS) через водну аеробіку [3], фізичну терапію [4], тренування на витривалість [5] та фізичні вправи [6]
- координація та контроль тулуба за допомогою фізичної терапії [4] та водної гімнастики [7]
- баланс за допомогою тайцзи [8], силових тренувань [2] та тренувань на витривалість [9]
- здатність ходити за допомогою водної аеробіки [10], фізичної терапії [4], тренувань на витривалість [9], тренувань на біговій доріжці [11] та фізичних вправ [12]
- кількість падінь внаслідок тренувань [12]
- феномену «застигання» за допомогою тренувань на біговій доріжці [11] та фізичній терапії [13].

Ці систематичні огляди також показують, що рухові симптоми ХП не покращуються чистими тренуваннями на витривалість [9] або скандинавською ходьбою [14], звичайна фізична терапія не впливає на падіння або якість життя [4], а чисті силові тренування не покращують ходу [15], [2].

Цей огляд показує, що вплив тренувань на витривалість та рухові навички та вплив класичної фізичної терапії на здатність до ходьби не можуть бути послідовно продемонстровані навіть у мета-аналізах.

Окремі рандомізовані контрольовані дослідження також демонструють покращення якості життя завдяки водній терапії (Ай-Чі) [16] або силовим тренуванням [17], зменшення болю завдяки водній терапії [18] та покращення контролю тулуба та симетрії тіла завдяки сенсомоторному тренуванню [19] та тренуванню стабільності тулуба [20]. Фізична терапія також може зменшити страх падіння у пацієнтів з ХП [21]. Однак значення цих окремих досліджень обмежене через досить невелику кількість випадків, що охоплюють менше 50 суб'єктів.

Складність терапії

Кілька рандомізованих та контрольованих досліджень показують, що складні підходи у фізичній терапії (наприклад, терапія, спрямована на виконання конкретних завдань або координацію) є значно ефективнішими, ніж простіші методи лікування [22], [23], [24], [25], [26] [27]. Це стосується, зокрема, тренування ходьби та запобігання падінням [22], [23], [25]. Цей висновок, можливо, пояснює різні результати дослідження впливу тренувань на витривалість на рухові навички або класичної фізичної терапії на здатність до ходьби, що також показано в метааналізах (див. вище).

Тривалість та інтенсивність терапії

Фізична терапія менше одного сеансу на тиждень неефективна. Це було продемонстровано в кількох рандомізованих контрольованих дослідженнях, в яких взяли участь сотні пацієнтів з ХП, що не виявили значного ефекту фізичної терапії з частотою одне тренування/14 днів [28], [29], [30]. Рандомізоване контрольоване дослідження з визначення дози показує дозозалежний вплив фізичної терапії на покращення рухових функцій у пацієнтів із ХП [31].

У систематичному огляді [10], заснованому на мета-аналізі 14 досліджень та 472 пацієнтів, зроблено висновок, що для досягнення клінічно значущої користі необхідна щільність терапії щонайменше три сеанси терапії на тиждень.

Більшість цитованих досліджень з позитивними ефектами тестують терапевтичні підходи з інтенсивністю щонайменше 3 години терапії на тиждень протягом періоду 4–12 тижнів. 24-місячне дослідження також продемонструвало позитивний ефект від 2 сеансів терапії на тиждень протягом цього тривалого періоду [32]. Це показує, що нижча інтенсивність також може бути ефективною в довгостроковій перспективі.

Мета-аналіз [33] та кілька контрольованих досліджень [17], [34], [35] показують, що міждисциплінарні реабілітаційні заходи з дуже високою інтенсивністю (до 17 годин на тиждень) протягом кількох тижнів мають значний вплив на моторні навички, координацію, контроль тулуба, здатність ходити та якість життя пацієнтів з ХП протягом до 18 місяців після реабілітаційного заходу [17]. Це свідчить про те, що комплексні, високоінтенсивні методи терапії забезпечують значні та тривалі переваги.

Вже для пацієнтів хворих на хворобу Паркінсона з легкими та помірними симптомами на ранній стадії корисна інтенсивна фізіотерапія, особливо якщо терапія адаптована до працездатності пацієнта [10], [31], [33].

Побічні ефекти

У систематичному огляді [4] побічні ефекти описані як рідкісні. Однак, побічні ефекти зазвичай не згадуються в дослідженнях.

Обґрунтування рекомендації

На основі наведених вище доказів надаються наступні рекомендації щодо лікування пацієнтів з хворобою Паркінсона за допомогою фізичної терапії.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Щодо ефективності, тривалості лікування та інтенсивності фізичної терапії у пацієнтів з хворобою Паркінсона можна надати такі рекомендації: 1. Пацієнти з ХП та порушеннями рухових функцій, що впливають на повсякденне життя, повинні мати доступ до фізичної терапії. 2. Фізична терапія повинна бути зосереджена на рухових порушеннях пацієнта. 3. Фізичну терапію слід проводити з використанням комплексних терапевтичних підходів та адаптувати до симптомів (можливо кількох, наприклад, координації та сили), а також до фізичних можливостей пацієнта. 4. Фізичну терапію слід проводити щонайменше 3 години на тиждень. Якщо таку інтенсивність неможливо підтримувати постійно, наприклад, з організаційних причин, і пацієнт має змогу це робити, частину терапії можна проводити як самотренінг.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 183: Наскільки ефективна трудотерапія (ерготерапія) порівняно зі стандартною медикаментозною терапією або плацебо при лікуванні ХП?

Запитання 184: Яка тривалість та інтенсивність трудотерапії (ерготерапії) потрібна пацієнтам з ХП?

Вступ

Ерготерапія використовується для лікування пацієнтів, які обмежені у своїх можливостях діяти або перебувають у групі ризику обмеження. Мета полягає в тому, щоб надати їм можливість здійснювати змістовну діяльність у сферах самообслуговування, роботи та дозвілля у своєму особистому середовищі. Конкретні види діяльності, адаптація до навколишнього середовища та консультування допомагають людям діяти у повсякденному житті, брати участь у житті суспільства та працювати, а також покращувати якість свого життя.

У ерготерапії використовуються різні терапевтичні підходи для підтримки здатності працювати та брати участь:

- Зміни факторів навколишнього середовища (наприклад, адаптація житлового простору, адаптація на робочому місці, забезпечення допоміжними засобами, консультування родичів)
- Розробка альтернативних або компенсаційних стратегій (наприклад, управління часом, енергією та втомою, а також методи, запобігання падінням, навчання користуванню допоміжними пристроями, консультування та підтримка в процесах психосоціальної адаптації (подолання труднощів) та управління захворюваннями)
- Навчання з мовлення на власному досвіді (ADL), заходи, пов'язані з роботою, підготовчі заходи безпосередньо на робочому місці та навчання іншим важливим видам діяльності (наприклад, навчання мобільності, навчання письму, забезпечення участі у дозвіллі, наприклад, навчання садівництву)
- Заходи, що враховують певні порушення, на рівні функцій та структури тіла (наприклад, дрібна моторика, рівновага, чутливість, міміка та силові тренування)

Відповідь на питання: Наскільки ефективна трудотерапія (ерготерапія) порівняно зі стандартною медикаментозною терапією або плацебо при лікуванні ХП?

Доказова база

Було виявлено одне велике рандомізоване дослідження, в якому порівнювали ерготерапію з неактивною контрольною групою (стандартна терапія) [36]. Три рандомізовані

дослідження вивчали вплив навчання письму на здатність писати від руки [37], [38], [39]. У систематичному огляді [40] було проаналізовано загалом 10 досліджень з даними 1343 осіб із ХП. Були включені лише дослідження, в яких частка трудотерапії перевищувала 50%. Дослідження міждисциплінарних реабілітаційних програм, у яких втручання з ерготерапії становили меншу частку від загального втручання, що підлягало оцінці, були виключені.

Немає порівнянь з інтервенціями активного контролю або плацебо. Два подальші огляди стосувалися впливу трудотерапії на інструментальні види діяльності повсякденного життя (ADL, [41]) або впливу трудотерапії на якість життя [42]. В усіх оглядах спостерігався збіг змісту втручання з втручаннями, що обговорювалися в інших місцях (заходи арт-терапії, когнітивний тренінг, заходи фізичної терапії).

Результат

У контрольованому рандомізованому дослідженні за участю 191 пацієнта [36] 10-тижнева амбулаторна програма трудотерапії призвела до значного покращення самооцінки виконання значущої професійної діяльності (ADL), задоволеності виконанням щоденних справ та участі в різних ADL (оцінених за допомогою Канадської шкали оцінки професійної ефективності) порівняно з неактивною контрольною групою. Огляд Велсбі та ін. У 2019 році понад 10 досліджень, у яких ерготерапія становила понад 50% втручання, дійшли висновку, що ерготерапія, зосереджена на індивідуально значущій діяльності, підвищила сприйняту ефективність діяльності (професійну продуктивність). Програми терапії верхніх кінцівок покращують їх функцію, хоча довгострокові ефекти незрозумілі. Загалом, автори роблять висновок, що домашня трудотерапія, спрямована на змістовну діяльність, є найперспективнішим підходом до покращення результатів діяльності, і трудотерапевти повинні забезпечити, щоб їхні втручання були спрямовані на симптоми, що мають найбільше індивідуальне значення (наприклад, сон, втома, падіння, порушення харчування, сенсорні порушення, порушення зору та знижений настрій) та їхні функціональні наслідки.

Втручання для покращення почерку мали різні компоненти лікування (наприклад, вправи для рук, тренування письма за допомогою зовнішніх підказок) та відрізнялися за інтенсивністю, частотою та тривалістю. В усіх трьох дослідженнях спостерігалось значне покращення почерку (пункт 2.7 за шкалою UPDRS, амплітуда письма).

Рекомендація	Нові положення (2023)
Ерготерапію слід призначати людям із хворобою Паркінсона, які страждають від обмежень у повсякденній діяльності, участі в професійній діяльності або дисфункції верхніх кінцівок, включаючи порушення почерку.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Відповідь на питання: Яка тривалість та інтенсивність трудотерапії (ерготерапії) потрібна пацієнтам з ХП?

База доказів

Було виявлено одне велике рандомізоване дослідження, в якому порівнювали ерготерапію з неактивною контрольною групою (стандартна терапія) [36]. У систематичному огляді [40] проаналізовано загалом 10 досліджень з даними 1343 осіб із ХП, які пройшли втручання, що склалися з більш ніж 50% трудотерапії.

Результат

У РКД за участю 191 пацієнта програма амбулаторної трудотерапії складалася з 16 терапевтичних сеансів (кожен тривалістю 1 годину) протягом 10 тижнів. Порівняно з

неактивною контрольною групою, це призвело до значного покращення самооцінки ефективності змістовного навчання професійній діяльності (ADL), задоволеності виконанням щоденних справ та участі в різних ADL (оцінено за допомогою Канадської шкали оцінки професійної ефективності). У рандомізованому британському багатоцентровому дослідженні за участю 762 учасників [28] не було зареєстровано жодної переваги в якості життя та розвитку дефіциту уваги в групі активної терапії (фізична терапія та трудотерапія протягом 3 місяців) порівняно з неактивною контрольною групою. Критичним аспектом цього дослідження є низька доза досліджуваних методів терапії (середня кількість становила 4 сеанси ерготерапії та фізичної терапії протягом 3 місяців). Велсбі та ін. [40] у своєму систематичному огляді дійшли висновку, що періодичні короткі інтервали терапії високої інтенсивності, які одночасно спрямовані на функції верхніх кінцівок та ADL, ймовірно, є найбільш підходящими для людей з ХП.

Рекомендація	Нові положення (2023)
● Інтенсивність та тривалість цільових втручань з ерготерапії повинні становити щонайменше 16 годин протягом 10 тижнів. ● У випадках стійких обмежень функціональних здібностей, які потенційно можна лікувати за допомогою трудотерапії (ерготерапії), слід забезпечити регулярну та довготривалу трудотерапію (ерготерапію).	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 185: Наскільки ефективні арт-терапії порівняно зі стандартною медикаментозною терапією або плацебо при лікуванні ХП?

Передумови

Як і інші активізуючі терапії, художні терапії (наприклад, музика, танці, мистецтво, театр) спрямовані на покращення якості життя, максимально можливу незалежність у повсякденній діяльності та самостійну участь у соціальному житті. Окрім підтримки або покращення сенсомоторних функцій, художня терапія спрямована на покращення настрою, самооцінки та ініціативності. Оскільки тайцзи розглядається в науковій літературі як фізична терапія, так і танцювальна терапія, тайцзи також включено до художньої терапії.

Доказова база

Дослідження різних художніх терапій різняться. Порівняння досліджень подібних арт-терапій часто буває складним через різні дизайни досліджень. Контрольні групи часто включають неактивний колектив пацієнтів (стандарт медичної допомоги). Тому оцінка переваг арт-терапії базувалася переважно на оглядових статтях/мета-аналізах.

Результат

У мета-аналізах зокрема розглядаються та зазвичай оцінюються разом художня терапія з танцювальною терапією, тайцзи та ритмічним тренуванням ходи з музичною підтримкою. У танцювальній терапії танцюють як танго, так і вальс/фокстрот. Частота терапії зазвичай становила двічі на тиждень, а тривалість терапії зазвичай становила три місяці або більше.

Спостерігалися загальні покращення мобільності та рівноваги [43], а також у шкалах UPDRS, шкалі рівноваги Берга та тесті «Встань і йди з визначенням часу» [44], [45], [46], [1]. Ефекти здебільшого описувалися як помірні. У деяких випадках враховувалися параметри ходи, які показали збільшення швидкості ходи, але не суттєву зміну довжини кроку або феномену «застигання» під час ходи [45], [46], [1], [47]. Зміни якості життя за допомогою PDQ-39 показали варіабельні результати з покращенням [44] або відсутністю статистичної різниці порівняно з контрольними групами [45], [47]. Когнітивні функції частково покращилися ([46]; MoCA) або не покращилися [44], [47].

Відповідно, художня терапія може призвести до покращення рухових функцій, включаючи рівновагу, водночас були показані неоднозначні результати з точки зору якості життя та когнітивних функцій.

Обґрунтування рекомендації

На основі наведених вище доказів надаються такі рекомендації щодо призначення арт-терапії.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Щодо ефективності художньої терапії у пацієнтів з хворобою Паркінсона можна надати наступну рекомендацію: Пацієнт з хворобою Паркінсона повинен мати доступ до арт-терапії.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Література

1. Radder DLM, Lígia Silva de Lima A, Domingos J, Keus SHJ, van Nimwegen M, Bloem BR, de Vries NM. Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Present Treatment Modalities. *Neurorehabil Neural Repair*. 2020;34(10):871-80
2. Peek AL, Stevens ML. Resistance training for people with Parkinson's disease (PEDro synthesis). *Br J Sports Med*. 2016;50(18):1158
3. Cugusi L, Manca A, Bergamin M, Di Blasio A, Monticone M, Deriu F, Mercurio G. Aquatic exercise improves motor impairments in people with Parkinson's disease, with similar or greater benefits than land-based exercise: a systematic review. *J Physiother*. 2019;65(2):65-74
4. 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;2013(9):Cd002817
5. Flach A, Jaegers L, Krieger M, Bixler E, Kelly P, Weiss EP, Ahmad SO. Endurance exercise improves function in individuals with Parkinson's disease: A meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2017;659:115-9
6. Garcia-Agundez A, Folkerts AK, Konrad R, Caserman P, Tregel T, Goosses M, et al. Recent advances in rehabilitation for Parkinson's Disease with Exergames: A Systematic Review. *J Neuroeng Rehabil*. 2019;16(1):17
7. Volpe D, Giantin MG, Manuela P, Filippetto C, Pelosin E, Abbruzzese G, Antonini A. Water-based vs. non-water-based physiotherapy for rehabilitation of postural deformities in Parkinson's disease: a randomized controlled pilot study. *Clin Rehabil*. 2017;31(8):1107-15
8. Ćwiękała-Lewis KJ, Gallek M, Taylor-Piliae RE. The effects of Tai Chi on physical function and well-being among persons with Parkinson's Disease: A systematic review. *J Bodyw Mov Ther*. 2017;21(2):414-21
9. Li Y, Song H, Shen L, Wang Y. The efficacy and safety of moderate aerobic exercise for patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med*. 2021;10(3):2638-49
10. Carroll LM, Morris ME, O'Connor WT, Clifford AM. Is Aquatic Therapy Optimally Prescribed for Parkinson's Disease? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Parkinsons Dis*. 2020;10(1):59-76
11. Rutz DG, Benninger DH. Physical Therapy for Freezing of Gait and Gait Impairments in Parkinson Disease: A Systematic Review. *Pm r*. 2020;12(11):1140-56
12. Shen X, Wong-Yu IS, Mak MK. Effects of Exercise on Falls, Balance, and Gait Ability in Parkinson's Disease: A Meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016;30(6):512-27
13. Cosentino C, Baccini M, Putzolu M, Ristori D, Avanzino L, Pelosin E. Effectiveness of Physiotherapy on Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Mov Disord*. 2020;35(4):523-36

14. Bombieri F, Schena F, Pellegrini B, Barone P, Tinazzi M, Erro R. Walking on four limbs: A systematic review of Nordic Walking in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;38:8-12
15. Saltychev M, Bärlund E, Paltamaa J, Katajapuu N, Laimi K. Progressive resistance training in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(1):e008756
16. Kurt EE, Büyükturan B, Büyükturan Ö, Erdem HR, Tuncay F. Effects of Ai Chi on balance, quality of life, functional mobility, and motor impairment in patients with Parkinson's disease. *Disabil Rehabil*. 2018;40(7):791-7
17. Santos L, Fernandez-Rio J, Winge K, Barragán-Pérez B, González-Gómez L, Rodríguez-Pérez V, et al. Effects of progressive resistance exercise in akinetic-rigid Parkinson's disease patients: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017;53(5):651-63
18. Pérez de la Cruz S. Effectiveness of aquatic therapy for the control of pain and increased functionality in people with Parkinson's disease: a randomized clinical trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017;53(6):825-32
19. Gandolfi M, Tinazzi M, Magrinelli F, Busselli G, Dimitrova E, Polo N, et al. Four-week trunk-specific exercise program decreases forward trunk flexion in Parkinson's disease: A single-blinded, randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;64:268-74
20. Hubble RP, Naughton G, Silburn PA, Cole MH. Trunk Exercises Improve Gait Symmetry in Parkinson Disease: A Blind Phase II Randomized Controlled Trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2018;97(3):151-9
21. Silva-Batista C, Corcos DM, Kanegusuku H, Piemonte MEP, Gobbi LTB, de Lima-Pardini AC, et al. Balance and fear of falling in subjects with Parkinson's disease is improved after exercises with motor complexity. *Gait Posture*. 2018;61:90-7
22. Strouwen C, Molenaar E, Müns L, Broeder S, Ginis P, Bloem BR, et al. Determinants of Dual-Task Training Effect Size in Parkinson Disease: Who Will Benefit Most? *J Neurol Phys Ther*. 2019;43(1):3-11
23. Geroïn C, Nonnekes J, de Vries NM, Strouwen C, Smania N, Tinazzi M, et al. Does dual-task training improve spatiotemporal gait parameters in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;55:86-91
24. Soke F, Guclu-Gunduz A, Kocer B, Fidan I, Keskinoglu P. Task-oriented circuit training combined with aerobic training improves motor performance and balance in people with Parkinson's Disease. *Acta Neurol Belg*. 2021;121(2):535-43
25. Sparrow D, DeAngelis TR, Hendron K, Thomas CA, Saint-Hilaire M, Ellis T. Highly Challenging Balance Program Reduces Fall Rate in Parkinson Disease. *J Neurol Phys Ther*. 2016;40(1):24-30
26. Silva-Batista C, Corcos DM, Barroso R, David FJ, Kanegusuku H, Forjaz C, et al. Instability Resistance Training Improves Neuromuscular Outcome in Parkinson's Disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2017;49(4):652-60
27. Silva-Batista C, Corcos DM, Roschel H, Kanegusuku H, Gobbi LT, Piemonte ME, et al. Resistance Training with Instability for Patients with Parkinson's Disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48(9):1678-87
28. Clarke CE, Patel S, Ives N, Rick CE, Dowling F, Woolley R, et al. Physiotherapy and Occupational Therapy vs No Therapy in Mild to Moderate Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2016;73(3):291-9
29. Clarke CE, Patel S, Ives N, Rick CE, Woolley R, Wheatley K, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of physiotherapy and occupational therapy versus no therapy in mild to moderate Parkinson's disease: a large pragmatic randomised controlled trial (PD REHAB). *Health Technol Assess*. 2016;20(63):1-96
30. Ashburn A, Pickering R, McIntosh E, Hulbert S, Rochester L, Roberts HC, et al. Exercise- and strategy-based physiotherapy-delivered intervention for preventing repeat falls in people with Parkinson's: the PDSAFE RCT. *Health Technol Assess*. 2019;23(36):1-150

31. Schenkman M, Moore CG, Kohrt WM, Hall DA, Delitto A, Comella CL, et al. Effect of High-Intensity Treadmill Exercise on Motor Symptoms in Patients With De Novo Parkinson Disease: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018;75(2):219-26
32. Rafferty MR, Prodoehl J, Robichaud JA, David FJ, Poon C, Goelz LC, et al. Effects of 2 Years of Exercise on Gait Impairment in People With Parkinson Disease: The PRET-PD Randomized Trial. *J Neurol Phys Ther.* 2017;41(1):21-30
33. Cascaes da Silva F, Iop Rda R, Domingos Dos Santos P, Aguiar Bezerra de Melo LM, Barbosa Gutierrez Filho PJ, da Silva R. Effects of Physical-Exercise-Based Rehabilitation Programs on the Quality of Life of Patients With Parkinson's Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Aging Phys Act.* 2016;24(3):484-96
34. Marumoto K, Yokoyama K, Inoue T, Yamamoto H, Kawami Y, Nakatani A, et al. Inpatient Enhanced Multidisciplinary Care Effects on the Quality of Life for Parkinson Disease: A Quasi-Randomized Controlled Trial. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2019;32(4):186-94
35. Stożek J, Rudzińska M, Pustulka-Piwnik U, Szczudlik A. The effect of the rehabilitation program on balance, gait, physical performance and trunk rotation in Parkinson's disease. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(6):1169-77
36. Sturkenboom IH, Graff MJ, Hendriks JC, Veenhuizen Y, Munneke M, Bloem BR, Nijhuis-van der Sanden MW. Efficacy of occupational therapy for patients with Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):557-66
37. Collett J, Franssen M, Winward C, Izadi H, Meaney A, Mahmoud W, et al. A long-term self-managed handwriting intervention for people with Parkinson's disease: results from the control group of a phase II randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2017;31(12):1636-45
38. Nackaerts E, Heremans E, Vervoort G, Smits-Engelsman BC, Swinnen SP, Vandenberghe W, et al. Relearning of Writing Skills in Parkinson's Disease After Intensive Amplitude Training. *Mov Disord.* 2016;31(8):1209-16
39. Ziliotto A, Cersosimo MG, Micheli FE. Handwriting Rehabilitation in Parkinson Disease: A Pilot Study. *Ann Rehabil Med.* 2015;39(4):586-91
40. Welsby E, Berrigan S, Laver K. Effectiveness of occupational therapy intervention for people with Parkinson's disease: Systematic review. *Aust Occup Ther J.* 2019;66(6):731-8
41. Foster ER, Carson LG, Archer J, Hunter EG. Occupational Therapy Interventions for Instrumental Activities of Daily Living for Adults With Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Am J Occup Ther.* 2021;75(3):7503190030p1-p24
42. Tofani M, Ranieri A, Fabbrini G, Berardi A, Pelosin E, Valente D, et al. Efficacy of Occupational Therapy Interventions on Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov Disord Clin Pract.* 2020;7(8):891-901
43. Zhang M, Li F, Wang D, Ba X, Liu Z. Exercise sustains motor function in Parkinson's disease: Evidence from 109 randomized controlled trials on over 4,600 patients. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1071803
44. Zhang S, Liu D, Ye D, Li H, Chen F. Can music-based movement therapy improve motor dysfunction in patients with Parkinson's disease? Systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2017;38(9):1629-36
45. Dos Santos Delabary M, Komeroski IG, Monteiro EP, Costa RR, Haas AN. Effects of dance practice on functional mobility, motor symptoms and quality of life in people with Parkinson's disease: a systematic review with meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2018;30(7):727-35
46. Kalyani HHN, Sullivan K, Moyle G, Brauer S, Jeffrey ER, Roeder L, et al. Effects of Dance on Gait, Cognition, and Dual-Tasking in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Parkinsons Dis.* 2019;9(2):335-49
47. Lee H, Ko B. Effects of Music-Based Interventions on Motor and Non-Motor Symptoms in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(2)

3.24 Хворобомодифікуюча терапія

Автори: Matthias Höllerhage, Thomas Köglsperger, Paul Lingor, Mathias Bähr

Запитання 186: Чи є докази того, що препарати, схвалені для симптоматичного лікування ХП, можуть знизити швидкість прогресування ХП?

Передумови

Лікування ХП наразі є виключно симптоматичним [1]. У майбутньому однією з терапевтичних цілей має бути зупинка або принаймні уповільнення прогресування ХП. Таким чином, препарати, схвалені для ХП, також досліджувалися в минулому на предмет їхньої модифікуючої дії.

Доказова база

Існує низка досліджень, які вивчали можливий вплив препаратів, схвалених для ХП, на модифікацію перебігу захворювання. Жодне дослідження не продемонструвало ефекту, що модифікує перебіг захворювання. Результати найважливіших сучасних досліджень представлені нижче.

Результат

Агоністи дофамінових рецепторів: у 2000-х роках обговорювався нейропротекторний ефект агоністів дофамінових рецепторів. На початку 2000-х років праміпексол (CALM-PD) та ропінірол (REAL-PET) порівнювали з леводопою у візуалізаційних дослідженнях, було виявлено позитивну тенденцію до уповільнення дофамінергічної дегенерації при терапії агоністами дофамінових рецепторів, але це не відобразилося клінічно [2]. Немає останніх досліджень, що вивчають можливий нейропротекторний ефект агоністів дофамінових рецепторів. Таким чином, немає жодних доказів того, що агоністи дофаміну мають нейропротекторний ефект.

Леводоба: Дослідження ELLDOPA 2004 року показало, що у пацієнтів, які отримували леводопу, спостерігалася повільніше прогресування захворювання [3]. Пізніше дослідження 2019 року не змогло підтвердити цей ефект [4]. Таким чином, немає жодних доказів того, що леводоба має нейропротекторний ефект.

Інгібітори MAO-B: Питання про можливий нейропротекторний або модифікуючий перебіг захворювання ефект інгібіторів MAO-B ще остаточно не з'ясовано. Нейропротекторний або модифікуючий перебіг захворювання ефект інгібіторів MAO-B ніколи не був чітко продемонстрований. У дослідженні TEMPO брав участь 371 пацієнт з ХП, яких спочатку лікували протягом 6 місяців разагіліном 1 мг або 2 мг (ранній початок) або плацебо. Групу плацебо також лікували 2 мг разагіліну через 6 місяців (відкладений початок). Було показано, що група пацієнтів, які отримували разагілін з самого початку, мала менший клінічний вплив після подальших 6 місяців, ніж група пацієнтів, які отримували разагілін лише через 6 місяців, що можна інтерпретувати як можливий ефект модифікації перебігу захворювання [5].

У дослідженні ADAGIO взяли участь 1176 пацієнтів із ХП, що були рандомізовано розподілені для отримання негайного (ранній початок) або відкладеного (відкладений початок) лікування разагіліном у дозі 1 мг або 2 мг. При порівнянні груп пацієнтів, які отримували 1 мг (ранній початок проти відкладеного початку), спостерігалися ознаки повільнішого перебігу захворювання після 72 тижнів, ніж у пацієнтів, які отримували разагілін від початку. Цікаво, що цей ефект не був виявлений у групах, які приймали 2 мг [6], що зрештою означало, що результати дослідження TEMPO неможливо було відтворити. Вторинний аналіз дослідження, опублікованого в 2017 році, свідчить про те, що більша тривалість лікування інгібіторами MAO-B призводить до менш тяжкого клінічного погіршення [7]. Зрештою, досі немає чітких доказів нейропротекторного ефекту інгібіторів MAO-B.

Інгібітори КОМТ: Немає досліджень, що вивчали б потенційний вплив інгібіторів КОМТ на модифікацію перебігу захворювання.

Обґрунтування рекомендації

На основі вищезазначеної доказової бази пропонується наступна рекомендація.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Препарати, схвалені для симптоматичного лікування ХП, не слід пропонувати з показаннями щодо зниження темпів прогресування.	
Сила консенсусу: 96,2%, сильний консенсус	

Запитання 187: Чи є докази того, що препарати, схвалені для лікування інших захворювань, можуть знизити швидкість прогресування ХП?

Передумови

Перепрофілювання ліків, тобто використання вже схвалених препаратів за новим показанням, є, поряд зі схваленням абсолютно нових речовин, важливим елементом у розробці нових терапевтичних варіантів [8]. Тому в минулому численні речовини, вже схвалені для інших показань у пацієнтів, досліджувалися на предмет їхньої ефективності в уповільненні темпів прогресування ХП [9].

Доказова база

Немає жодного рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, яке б показало, що препарат, не схвалений для ХП, має вплив на ХП, що модифікує перебіг іншого захворювання. Як приклади тут обрано досліджувану ситуацію, що стосується трьох визначних прикладів.

Результат

Амброксол: Мутації гена глюкоцереброзидази, GBA1, є найважливішим генетичним фактором ризику розвитку ХП. Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що амброксол, схвалений відхаркувальний засіб, підвищує активність ферменту β-глюкоцереброзидази (GCase) і таким чином знижує рівень α-синуклеїну. На основі цих спостережень амброксол використовували як засіб, що модифікує перебіг захворювання, у пацієнтів із ХП. У моноцентричному, відкритому, неплацебо-контрольованому дослідженні взяли участь 18 пацієнтів, які отримували до 1,26 г амброксолу на добу протягом 186 днів. Терапія була безпечною та добре переносилася. Твердження щодо ефективності не може бути зроблено через відсутність групи плацебо [10]. Для достовірного твердження необхідні проспективні, багатоцентрові, плацебо-контрольовані дослідження.

Ізрадинін: У експериментах на тваринах було показано, що дигідропіридиновий інгібітор кальцієвих каналів ізрадинін зменшує ексайтотоксичний приплив позаклітинного кальцію і таким чином чинить нейропротекторний ефект. Ізрадинін вже схвалений як антигіпертензивний засіб. У багатоцентровому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні 336 пацієнтів отримували 5 мг ізрадиніну або плацебо протягом 36 місяців. Препарат був безпечним і загалом добре переносився. Аналіз первинної кінцевої точки, зміни загального балу за шкалою UPDRS між початковим рівнем та 36 місяцями (середнє значення найменших квадратів), не показав суттєвої різниці між двома групами лікування (2,99 проти 3,26, $P=0,85$) [11].

Деферипрон: вміст заліза в чорній субстанції пацієнтів з ХП підвищується і може сприяти патофізіології захворювання. Хелатор заліза деферипрон зміг знизити вміст заліза в

чорній субстанції у пацієнтів з ХП [12]. У багатоцентровому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні 372 пацієнти з ХП отримували деферипрон у дозі 15 мг/кг або плацебо двічі на день протягом 36 тижнів. Аналіз первинної кінцевої точки, зміни загального балу за шкалою UPDRS між початковим рівнем та 36 тижнями, показав значне погіршення показників у групі деферипрону порівняно з групою плацебо (15,6 проти 6,3 балів, $P < 0,001$) [13].

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами ізрадипін та деферипрон в Україні не зареєстровано.

Обґрунтування рекомендації

На основі вищезазначеної доказової бази пропонується наступна рекомендація.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Препарати, схвалені для лікування інших захворювань, не слід пропонувати для зниження темпів прогресування ХП.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 188: Чи є докази того, що харчові добавки або речовини, не схвалені як лікарські засоби, можуть уповільнити швидкість прогресування ХП?

Передумови

Існує ряд харчових добавок, які можуть впливати на швидкість прогресування ХП. З одного боку, патофізіологічні міркування відіграють певну роль, тому були досліджені речовини, які можуть позитивно впливати на патофізіологію ХП. З іншого боку, є епідеміологічні спостереження, які свідчать про можливий вплив певних речовин (особливо кофеїну та нікотину), що модифікує перебіг захворювання.

Доказова база

У минулому було проведено низку доклінічних та клінічних досліджень, у яких досліджували різні харчові добавки або нелікарські речовини на предмет можливого нейропротекторного впливу на ХП. Дані щодо окремих дієтичних добавок або речовин коротко представлені нижче.

Результат

Вітамін Е (альфа-токоферол): Вітамін Е (токоферол), жиророзчинний антиоксидант, окремо або в комбінації не має клінічного впливу на ХП [9]. Таким чином, рекомендація щодо застосування вітаміну Е з метою зниження швидкості прогресування ХП не може бути надана.

Ніацин (вітамін В3): ніацин є попередником NADH (nicotinamide adenine dinucleotide). У доклінічних моделях токсинів ніацин був здатний захищати нейрони чорної субстанції [14]. Клінічних даних щодо застосування ніацину при ХП немає, тому рекомендації щодо клінічного застосування не можуть бути надані.

Нікотин: Епідеміологічні дані свідчать про те, що споживання нікотину призводить до зниження рівня ХП [15]. Крім того, доклінічні дані свідчать про те, що нікотин може уповільнювати прогресування захворювання [14]. Зовсім недавно було проведено клінічне дослідження (NIC-PD), в якому *de novo* пацієнтів з ХП лікували нікотиновими пластирами (N=79) або плацебо (N=83) протягом 18 місяців. На відміну від очікуваного ефекту меншого

прогресування захворювання в групі, яка отримувала нікотин, у цій групі були дані про прискорене прогресування захворювання [16].

Підсумовуючи, немає жодних доказів того, що нікотин може зменшувати швидкість прогресування ХП. Навпаки, є докази потенційно симптоматичного негативного ефекту.

Коензим Q10: Коензим Q10 є коензимом комплексу І дихального ланцюга. Оскільки в клітинах пацієнтів з ХП було виміряно низьку активність комплексу І дихального ланцюга, є обґрунтування для заміни коензиму Q10. Однак у клінічних дослідженнях не спостерігалось жодного впливу на швидкість прогресування ХП при заміщенні коензимом Q10 окремо або в комбінації з вітаміном Е [9], [15]. Підсумовуючи, не можна дати рекомендацій щодо використання коензиму Q10 з метою зниження швидкості прогресування фармакокінетики.

Вітамін С: Вітамін С є антиоксидантом. У доклінічних моделях вітамін С впливає на агрегацію альфа-синуклеїну. Рівень вітаміну С у сироватці крові не відрізняється у пацієнтів з ХП та здорових людей контрольної групи. Кілька досліджень не виявили, що збільшення споживання вітаміну С знижує ризик розвитку ХП. У клінічних дослідженнях з дуже невеликою кількістю пацієнтів було виявлено, що прийом великої кількості вітаміну С та вітаміну Е призвів до затримки прийому леводопи на 2,5 роки. Таким чином, немає даних, які б доводили, що вітамін С знижує швидкість прогресування ХП [17].

Глутатіон: Глутатіон – це антиоксидант, який продемонстрував захисну дію як кофактор у доклінічних моделях ХП [14]. Дані клінічних досліджень у пацієнтів з ХП не існують, тому не можна давати рекомендації щодо використання глутатіону з метою зниження швидкості прогресування ХП.

Сироватковий протеїн: Пілотне дослідження показало, що сироватковий протеїн впливає на рівень глутатіону в плазмі. Однак цей ефект не вплинув на клінічні результати у пацієнтів з ХП. [18]. Рекомендацію щодо використання сироваткового протеїну з метою зниження швидкості прогресування ХП дати не можна.

Кофеїн: Існують епідеміологічні дані щодо кофеїну, які свідчать про те, що його споживання пацієнтами з ХП нижче, ніж у здорових осіб, хоча це стосується лише чоловіків, а не жінок [15], [19]. Також існують епідеміологічні дані, які свідчать про те, що у пацієнтів із ХП з підвищеним споживанням кофеїну терапія леводопою стає необхідною пізніше, ніж у пацієнтів, які споживають мало або взагалі не споживають кофеїну [20]. Однак клінічне дослідження, в якому 60 пацієнтів з ХП приймали кофеїн, а 61 – плацебо, не показало позитивного клінічного ефекту кофеїну [21]. Нещодавній мета-аналіз підтвердив, що споживачі кофеїну мають нижчий ризик розвитку ХП [22].

Підсумовуючи, на сьогоднішній день немає доказів того, що кофеїн може уповільнити швидкість прогресування ХП. Епідеміологічні дослідження показують, що кофеїн може мати захисний ефект від ХП. Однак, до цих зв'язків слід ставитися з обережністю, оскільки такі фактори, як первинна особистість, адиктивна поведінка тощо, які не пов'язані з модифікуючим перебіг захворювання ефектом, впливають на зв'язок між споживанням кофеїну та виникненням ХП.

Куркумін: Куркумін – це поліфенол, отриманий з куркуми (*Curcuma longa*). Кажуть, що засіб має антиоксидантні та протизапальні властивості. Однак молекулярні механізми, що лежать в основі цього, значною мірою невідомі. У клітинних та тваринних моделях куркумін продемонстрував нейропротекторні властивості. Дослідження, що показують нейропротекторний ефект у пацієнтів з ХП показати, відсутні [23]. Таким чином, наразі не можна рекомендувати використання куркуміну з метою зниження швидкості прогресування ХП.

Омега-3 жирні кислоти: Епідеміологічні дослідження показали, що високе споживання ненасичених жирних кислот пов'язане з нижчим ризиком розвитку ХП. Існує лише кілька контрольованих досліджень, що вивчають вплив омега-3 жирних кислот при ХП, жодне з яких не показало жодного ефекту [24].

Пробіотики: Нещодавно було опубліковано огляд впливу пробіотиків на ХП. Підсумовуючи, пробіотики можуть відігравати певну роль у лікуванні ХП у майбутньому.

Наразі ситуація з дослідженням залишається неясною, також через загальну дуже високу мінливість кишкового мікробіома, і необхідні подальші дослідження, щоб мати змогу оцінити питання використання пробіотиків при ХП в майбутньому [25].

Підсумовуючи, немає достатніх доказів того, що харчові добавки або речовини, не схвалені як ліки, можуть зменшувати швидкість прогресування ХП.

Обґрунтування рекомендації

На основі наведених вище доказів пропонується наступна рекомендація.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Дієтичні добавки або речовини, не схвалені як ліки, не повинні пропонуватися з метою зниження темпів прогресування хвороби Паркінсона.	
Сила консенсусу: 96,6%, сильний консенсус	

Запитання 189: Чи є докази того, що фізична терапія/фізичні процедури можуть знизити швидкість прогресування ХП?

Передумови

Протягом останніх двох десятиліть дослідження показали, що фізична терапія з різними підходами до вправ є ефективною в реабілітації пацієнтів з ХП [26]. Перше європейське керівництво з фізичної терапії для лікування ХП, засноване на доказах, рекомендує фізичну терапію як втручання для покращення рівноваги, ходи, м'язової сили, аеробної здатності та функціональної мобільності [27].

База доказів

Для багатьох процедур фізичної терапії існують рандомізовані контрольовані дослідження протягом періоду спостереження від тижнів до місяців. Більш довготривалі періоди спостереження не досліджувалися, за деякими винятками [28].

Результат

Фізичні вправи та фізична терапія можуть допомогти пацієнтам із ХП полегшити рухові симптоми, покращити м'язову силу, рівновагу, аеробну здатність та фізичну функцію. Кокрейнівський мета-аналіз виявив позитивний вплив фізичних вправ порівняно з пасивними контрольними групами на тяжкість рухових симптомів та якість життя [29], [30]. Різниця між різними видами фізичної активності була невеликою. Деякі дослідження показують, що також існують довгострокові наслідки, які можуть впливати на перебіг ХП [31], [32]. Скандинавська ходьба, високоінтенсивні тренування на біговій доріжці, дослідження прогресивного силового тренування [28] та танго як форма танцювальної терапії показали позитивні результати [33].

Обґрунтування рекомендації

На основі наведених вище доказів пропонується наступна рекомендація.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Процедури фізичної терапії при ХП, ймовірно, покращать рухові симптоми, ходу, рівновагу та, можливо, якість життя у короткостроковій перспективі, а також можуть запобігти вторинним проблемам опорно-рухового апарату. Незрозуміло, чи це суттєво змінює прогресування ХП.	
Тому процедури фізичної терапії не слід пропонувати з метою зниження темпів	

прогресування ХП.

Сила консенсусу: 96,8%, сильний консенсус

Запитання 190: Чи є докази того, що інтервенційні процедури (наприклад, глибока стимуляція мозку) можуть знизити швидкість прогресування ХП?

Передумови

Глибока стимуляція мозку (ГМС) є перевіреною та ефективною симптоматичною терапією для лікування ХП. Різні дослідження показують, що рухові симптоми можна покращити за допомогою ГМС протягом тривалого періоду до 16 років. У MED Off значення балів знижуються на 30%-50% у довгостроковій перспективі, а рухові ускладнення, викликані леїодопою, значно покращуються [34], [35], [36]. Отже, можна припустити, що ГМС є ефективним у довгостроковій перспективі. Однак, незрозуміло, чи змінює ГМС, окрім симптоматичного покращення, також перебіг ХП у вужчому сенсі (тобто, чи здатна ГМС позитивно впливати на перебіг захворювання, що виходить за рамки його симптоматичних ефектів).

Доказова база

Немає проспективних контрольованих рандомізованих досліджень щодо питання про те, чи змінює ГМС прогресування захворювання ХП.

Результат

Підсумовуючи, існують теоретичні та експериментальні моделі на тваринах, які вказують на те, що ГМС може мати захисний ефект [37], [38], [39], [40], [41]. Поздовжні когортні дослідження пацієнтів з STN-ГМС показали, що щорічний рівень погіршення за шкалою UPDRS III становить у середньому 1,0 бал на рік, що дещо менше, ніж у пацієнтів, які отримують традиційне (медикаментозне) лікування (1,4–2,6 бала/рік) [35], [42], [43], [44], [45], [46]. Однак, валідність цих досліджень обмежена їхнім неконтрольованим дизайном досліджень та високим рівнем відсіву пацієнтів через тривалий період спостереження. Деякі дослідження показали, що пацієнти з ГМС мають знижений ризик перебування в будинку для людей похилого віку, знижений ризик падінь та меншу ймовірність психозу через уповільнення прогресування захворювання [47], [48], [49]. Дослідження синдрому відміни ГМС спростовують клінічно значущі ефекти, що модифікують перебіг захворювання [50]. У кількох дослідженнях вивчали біомаркери прогресування захворювання у пацієнтів з ХП, які отримували ГМС, але не було виявлено жодних доказів потенційного впливу на модифікацію перебігу захворювання [51]. Загалом, немає клінічних досліджень, які б свідчили про вплив на модифікацію патології або захворювання у вузькому сенсі, хоча ГМС, здається, дещо подовжує середній час виживання [48], [52] [53], [54].

Обґрунтування рекомендації

На основі наведених вище доказів пропонується наступна рекомендація.

Рекомендація	Нові положення (2023)
STN-ГМС може затримувати деякі клінічно важливі віхи, такі як падіння, психоз та потреба в довгостроковому догляді, а також може подовжувати медіану виживання, але навряд чи матиме патофізіологічний або перебіг-модифікуючий ефект захворювання у строгому розумінні його сенсу при ХП. Таким чином, ГМС не слід пропонувати з показаннями щодо зниження темпів прогресування ХП.	

Сила консенсусу: Результат голосування 93,1%, консенсус

Запитання 191: Чи є докази того, що клітинна/генна терапія може знизити швидкість прогресування ХП?

Передумови

При ХП втрата клітин дофамінергічних нейронів відбувається в чорній субстраті. Заміщувати втрату клітин або запобігти її втраті можна шляхом застосування нейротрофічних факторів, використовуючи клітинні або генні методи терапії. Антитіла проти альфа-синуклеїну можна використовувати для запобігання поширенню патології альфа-синуклеїну з клітини в клітину.

Доказова база

Існує небагато досліджень з питання процедур клітинної/генної терапії. Поточна ситуація з даними представлена нижче.

Результат

У кількох дослідженнях фази 1/фази 1/2 потенційну симптоматичну ефективність трансплантації стовбурових клітин (переважно ембріонального походження) було продемонстровано у невеликій кількості пацієнтів з ХП. На сьогоднішній день немає досліджень, які б продемонстрували вплив на швидкість прогресування [55]. Нові дослідження вивчатимуть ефективність індукованих плюрипотентних стовбурових клітин людини.

У дослідженнях фази 1/2, в яких різні гени (ароматичної амінодекарбоксилази (AADC), гліального нейротрофічного фактора (GDNF)) були введені за допомогою методів генної терапії на основі аденоасоційованого вірусу, симптоматичної ефективності та нейропротекторних ефектів не спостерігалось [56].

У двох нещодавно опублікованих дослідженнях, що вивчали ефективність терапії антитілами, що зв'язуються з альфа-синуклеїном, не спостерігалось жодного ефекту, що знижує швидкість прогресування [57], [58].

Обґрунтування рекомендації

На основі наведених вище доказів пропонується наступна рекомендація.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Процедури клітинної/генної терапії не повинні пропонуватися для зниження темпів прогресування ХП.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Література

1. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *Jama*. 2020;323(6):548-60
2. Salamon A, Zádori D, Szpisjak L, Klivényi P, Vécsei L. Neuroprotection in Parkinson's disease: facts and hopes. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127(5):821-9
3. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2498-508
4. Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, Post B, Bloem BR, van Hilten JJ, et al. Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(4):315-24
5. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2004;61(4):561-6

6. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1268-78
7. Hauser RA, Li R, Pérez A, Ren X, Weintraub D, Elm J, et al. Longer Duration of MAO-B Hemmer Exposure is Associated with Less Clinical Decline in Parkinson's Disease: An Analysis of NET-PD LS1. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(1):117-27
8. McFarthing K, Rafaloff G, Baptista M, Mursaleen L, Fuest R, Wyse RK, Stott SRW. Parkinson's Disease Drug Therapies in the Clinical Trial Pipeline: 2022 Update. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(4):1073-82
9. Hung AY, Schwarzschild MA. Approaching Acetylcholinesterase-Hemmer to Disease Modification for Parkinson's Disease: Clinical Trials and Lessons Learned. *Neurotherapeutics*. 2020;17(4):1393-405
10. Mullin S, Smith L, Lee K, D'Souza G, Woodgate P, Elflein J, et al. Ambroxol for the Treatment of Patients With Parkinson Disease With and Without Glucocerebrosidase Gene Mutations: A Nonrandomized, Noncontrolled Trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(4):427-34
11. Isradipine Versus Placebo in Early Parkinson Disease: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):591-8
12. Bergsland N, Tavazzi E, Schweser F, Jakimovski D, Hagemeyer J, Dwyer MG, Zivadinov R. Targeting Iron Dyshomeostasis for Treatment of Neurodegenerative Disorders. *CNS Drugs*. 2019;33(11):1073-86
13. Devos D, Labreuche J, Rascol O, Corvol JC, Duhamel A, Guyon Delannoy P, et al. Trial of Deferiprone in Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2022;387(22):2045-55
14. Aaseth J, Dusek P, Roos PM. Prevention of progression in Parkinson's disease. *Biometals*. 2018;31(5):737-47
15. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*. 2016;15(12):1257-72
16. Oertel W, Müller H, Schade-Brittinger C, Kamp C, Balthasar K, Articus K, et al. The NIC-PD-study –A randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-centre trial to assess the disease-modifying potential of transdermal nicotine in early Parkinson's disease in Germany and N. America [abstract]. *Mov Disord*. 2018;33:28.03.2023
17. Moretti M, Fraga DB, Rodrigues ALS. Preventive and therapeutic potential of ascorbic acid in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther*. 2017;23(12):921-9
18. Tosukhowong P, Boonla C, Dissayabuttra T, Kaewwilai L, Muensri S, Chotipanich C, et al. Biochemical and clinical effects of Whey protein supplementation in Parkinson's disease: A pilot study. *J Neurol Sci*. 2016;367:162-70
19. Bakshi R, Macklin EA, Hung AY, Hayes MT, Hyman BT, Wills AM, et al. Associations of Lower Caffeine Intake and Plasma Urate Levels with Idiopathic Parkinson's Disease in the Harvard Biomarkers Study. *J Parkinsons Dis*. 2020;10(2):505-10
20. Moccia M, Erro R, Picillo M, Vitale C, Longo K, Amboni M, et al. Caffeine consumption and the 4-year progression of de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;32:116-9
21. Postuma RB, Anang J, Pelletier A, Joseph L, Moscovich M, Grimes D, et al. Caffeine as symptomatic treatment for Parkinson disease (Café-PD): A randomized trial. *Neurology*. 2017;89(17):1795-803
22. Hong CT, Chan L, Bai CH. The Effect of Caffeine on the Risk and Progression of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(6)
23. Nebrisi EE. Neuroprotective Activities of Curcumin in Parkinson's Disease: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20)
24. Avallone R, Vitale G, Bertolotti M. Omega-3 Fatty Acids and Neurodegenerative Diseases: New Evidence in Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17)
25. Mirzaei H, Sedighi S, Kouchaki E, Barati E, Dadgostar E, Aschner M, Tamtaji OR. Probiotics and the Treatment of Parkinson's Disease: An Update. *Cell Mol Neurobiol*. 2022;42(8):2449-57

26. Mak MKY, Wong-Yu ISK. Exercise for Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2019;147:1-44
27. Domingos J, Keus SHJ, Dean J, de Vries NM, Ferreira JJ, Bloem BR. The European Physiotherapy Guideline for Parkinson's Disease: Implications for Neurologists. *J Parkinsons Dis*. 2018;8(4):499-502
28. Corcos DM, Robichaud JA, David FJ, Leurgans SE, Vaillancourt DE, Poon C, et al. A two-year randomized controlled trial of progressive resistance exercise for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(9):1230-40
29. Ernst M, Folkerts AK, Gollan R, Lieker E, Caro-Valenzuela J, Adams A, et al. Physical exercise for people with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;1(1):Cd013856
30. 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;2013(9):Cd002817
31. van Eijkeren FJ, Reijmers RS, Kleinveld MJ, Minten A, Bruggen JP, Bloem BR. Nordic walking improves mobility in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(15):2239-43
32. Schenkman M, Moore CG, Kohrt WM, Hall DA, Delitto A, Comella CL, et al. Effect of High-Intensity Treadmill Exercise on Motor Symptoms in Patients With De Novo Parkinson Disease: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018;75(2):219-26
33. Duncan RP, Earhart GM. Randomized controlled trial of community-based dancing to modify disease progression in Parkinson disease. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(2):132-43
34. Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, Albanese A. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain*. 2010;133(9):2664-76
35. Volonté MA, Clarizio G, Galantucci S, Scamarcia PG, Cardamone R, Barzaghi LR, et al. Long term follow-up in advanced Parkinson's disease treated with DBS of the subthalamic nucleus. *J Neurol*. 2021;268(8):2821-30
36. Zibetti M, Merola A, Rizzi L, Ricchi V, Angrisano S, Azzaro C, et al. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(13):2327-34
37. Jakobs M, Fomenko A, Lozano AM, Kiening KL. Cellular, molecular, and clinical mechanisms of action of deep brain stimulation-a systematic review on established indications and outlook on future developments. *EMBO Mol Med*. 2019;11(4)
38. Knorr S, Musacchio T, Paulat R, Matthies C, Endres H, Wenger N, et al. Experimental deep brain stimulation in rodent models of movement disorders. *Exp Neurol*. 2022;348:113926
39. Spieles-Engemann AL, Behbehani MM, Collier TJ, Wohlgenant SL, Steece-Collier K, Paumier K, et al. Stimulation of the rat subthalamic nucleus is neuroprotective following significant nigral dopamine neuron loss. *Neurobiol Dis*. 2010;39(1):105-15
40. Wallace BA, Ashkan K, Heise CE, Foote KD, Torres N, Mitrofanis J, Benabid AL. Survival of midbrain dopaminergic cells after lesion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated monkeys. *Brain*. 2007;130(Pt 8):2129-45
41. Musacchio T, Rebenstorff M, Fluri F, Brotchie JM, Volkmann J, Koprach JB, Ip CW. Subthalamic nucleus deep brain stimulation is neuroprotective in the A53T α -synuclein Parkinson's disease rat model. *Ann Neurol*. 2017;81(6):825-36
42. Merola A, Romagnolo A, Bernardini A, Rizzi L, Artusi CA, Lanotte M, et al. Earlier versus later subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(8):972-5
43. Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Arch Neurol*. 2011;68(12):1550-6

44. Lau B, Meier N, Serra G, Czernecki V, Schuepbach M, Navarro S, et al. Axial symptoms predict mortality in patients with Parkinson disease and subthalamic stimulation. *Neurology*. 2019;92(22):e2559-e70
45. Cilia R, Cereda E, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Laryea R, et al. Natural history of motor symptoms in Parkinson's disease and the long-duration response to levodopa. *Brain*. 2020;143(8):2490-501
46. Mahlknecht P, Foltynie T, Limousin P, Poewe W. How Does Deep Brain Stimulation Change the Course of Parkinson's Disease? *Mov Disord*. 2022;37(8):1581-92
47. Ngoga D, Mitchell R, Kausar J, Hodson J, Harries A, Pall H. Deep brain stimulation improves survival in severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(1):17-22
48. Scelzo E, Beghi E, Rosa M, Angrisano S, Antonini A, Bagella C, et al. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: A multicentric, long-term, observational pilot study. *J Neurol Sci*. 2019;405:116411
49. Mahlknecht P, Peball M, Mair K, Werkmann M, Nocker M, Wolf E, et al. Has Deep Brain Stimulation Changed the Very Long-Term Outcome of Parkinson's Disease? A Controlled Longitudinal Study. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;7(7):782-7
50. Reuter S, Deuschl G, Falk D, Mehdorn M, Witt K. Uncoupling of dopaminergic and subthalamic stimulation: Life-threatening DBS withdrawal syndrome. *Mov Disord*. 2015;30(10):1407-13
51. Hilker R, Thomas AV, Klein JC, Weisenbach S, Kalbe E, Burghaus L, et al. Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology*. 2005;65(11):1716-22
52. Pal GD, Ouyang B, Serrano G, Shill HA, Goetz C, Stebbins G, et al. Comparison of neuropathology in Parkinson's disease subjects with and without deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2017;32(2):274-7
53. Pal G, Ouyang B, Verhagen L, Serrano G, Shill HA, Adler CH, et al. Probing the striatal dopamine system for a putative neuroprotective effect of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(4):652-4
54. Weaver FM, Stroupe KT, Smith B, Gonzalez B, Huo Z, Cao L, et al. Survival in patients with Parkinson's disease after deep brain stimulation or medical management. *Mov Disord*. 2017;32(12):1756-63
55. Cha Y, Park TY, Leblanc P, Kim KS. Current Status and Future Perspectives on Stem Cell-Based Therapies for Parkinson's Disease. *J Mov Disord*. 2023;16(1):22-41
56. Deverman BE, Ravina BM, Bankiewicz KS, Paul SM, Sah DWY. Gene therapy for neurological disorders: progress and prospects. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(9):641-59
57. Lang AE, Siderowf AD, Macklin EA, Poewe W, Brooks DJ, Fernandez HH, et al. Trial of Cinpanemab in Early Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2022;387(5):408-20
58. Pagano G, Taylor KI, Anzures-Cabrera J, Marchesi M, Simuni T, Marek K, et al. Trial of Prasinezumab in Early-Stage Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2022;387(5):421-32

3.25 Придатність до керування автомобілем

Автори: Гюнтер Хьоглінгер, Карстен Буманн, Бруно Фім

Запитання 192: У яких пацієнтів з ХП знижена здатність до керування транспортними засобами?

Передумова

Для багатьох пацієнтів з хворобою Паркінсона активне водіння є важливою частиною їхньої збереженої незалежності, особливо коли мобільність обмежена через хворобу. Перехресні дослідження показують, що 60% усіх пацієнтів з хворобою Паркінсона і 50% пацієнтів із ГСМ все ще активно керують транспортними засобами [1], [2]. Окрім рухових порушень, які потенційно можуть впливати на керування транспортним засобом, пацієнти з хворобою Паркінсона вже на ранніх стадіях захворювання можуть мати дефіцит виконавчих функцій, а також порушення основних зорових функцій (наприклад, контрастної чутливості), уваги та пам'яті. Це може негативно вплинути на поведінку пацієнта під час керування автомобілем. Крім того, під час медикаментозного лікування можуть виникати симптоми підвищеної денної сонливості, мікросну та розладів контролю імпульсів як додаткові фактори, що потенційно знижують здатність керувати транспортними засобами. В обов'язковій (деталі див. у [3]) медичній консультації пацієнта щодо компетентності керування транспортним засобом слід розрізняти «діагностичну інформацію щодо здатності керувати транспортним засобом (син. придатність до керування) та «терапевтичну інформацію щодо здатності керувати транспортним засобом (син. здатність до керування або безпека керування) [4], [5], [6], [7]. В той час як придатність до керування транспортним засобом описує загальну придатність до керування з точки зору психічної, фізичної та характеріологічної придатності (наприклад, нездатність керувати транспортним засобом у випадку деменції), здатність до керування транспортним засобом стосується здатності керувати транспортним засобом, пов'язаної з ситуативними та часовими особливостями, тобто з поточною психофізичною характеристикою пацієнта [4], яка може швидко змінюватися за певних обставин під впливом зовнішніх факторів, а також порушень у водія [5] (наприклад, порушення зору лише в темряві, тимчасові побічні ефекти, пов'язані з прийомом ліків). Слід зазначити, що як пацієнти, так і лікуючі неврологи часто переоцінюють здатність пацієнта керувати транспортним засобом [8], [9], [10].

Доказова база

Думка експерта на основі цитованої літератури.

Результат

Хоча пацієнти з хворобою Паркінсона на ранніх та середніх стадіях захворювання в середньому менш безпечні для керування транспортними засобами, ніж здорові люди порівняного віку [1], [8], [3], [11], [12], багато хто з них, тим не менш, здатні керувати транспортними засобами (автомобілем) достатньо безпечно [13]. Основними факторами обмеженої здатності керувати транспортними засобами у пацієнтів з хворобою Паркінсона, як і у здорових людей є: вік, когнітивні порушення [11], [14], [15], [16] та порушення зору [12], [17]. Порушення поведінки при керуванні транспортними засобами у пацієнтів з хворобою Паркінсона, порівняно зі здоровими суб'єктами, можна було лише частково передбачити за моторними параметрами або медикаментозним лікуванням, і вони були сильніше пов'язані з показниками зорового сприйняття, виконавчими функціями та функціями уваги (сканування, розподілена увага). Процедури когнітивного скринінгу виявилися непридатними для перевірки здатності до керування транспортним засобом, і навіть результати диференційованого нейропсихологічного тестування самі по собі часто не дозволяють задовільно передбачити фактичну здатність до керування транспортним засобом [18], [19]. Тому рекомендується оцінювати результати нейропсихологічного тестування разом із

результатом практичного іспиту з водіння на дорогах загального користування для оцінки придатності до керування транспортним засобом. Розлад контролю імпульсів вимагає диференційованої оцінки [20]. Пацієнтам із ГСМ не потрібно давати жодних інших рекомендацій щодо їхньої придатності до керування транспортними засобами, ніж іншим пацієнтам із хворобою Паркінсона. Однак, у окремих пацієнтів, які вже небезпечно керували транспортним засобом до операції ГСМ, придатність до керування транспортним засобом слід повторно оцінити після операції, якщо це необхідно [21], [22], [23]. Протягом періоду зміни ліків перед операцією ГСМ та протягом перших 3 місяців після операції пацієнтам не слід керувати транспортними засобами [24], [25].

Загалом, сумніви щодо здатності пацієнта керувати транспортним засобом, висловлені третіми особами, особливо членами сім'ї, які можуть оцінити пацієнта як водія в минулому, вважатимуться дуже вагомою ознакою погіршення придатності і про це повинен запитати лікар-невролог [3].

Обґрунтування рекомендації

Згідно з рекомендаціями Федерального науково-дослідного інституту дорожнього руху [26], пацієнти з екстрапірамідним (або мозочковим) розладом, «що призводить до зниження працездатності та здатності справлятися зі стресом, не можуть відповідати вимогам для керування транспортними засобами групи 2».

Група 2 включає, наприклад, вантажівки та автобуси для комерційних або ділових перевезень пасажирів. Тут діють суворіші правила, ніж для Групи 1, оскільки наслідки можливої аварії є серйозними. Тому тяжкість клінічних симптомів хвороби Паркінсона тут не відіграє жодної ролі. Винятки можуть бути зроблені в окремих випадках в рамках дорожньо-медичного висновку.

Крім того, у рекомендаціях щодо оцінювання Федерального науково-дослідного інституту дорожнього руху [26] зазначено: «Здатність безпечно керувати транспортними засобами групи 1 надається лише за умови успішної терапії або у легких випадках захворювання. Це вимагає неврологічної та, залежно від обставин, додаткової психологічної оцінки. Обов'язкові подальші огляди з інтервалом в один, два та чотири роки, залежно від результатів у кожному окремому випадку».

До групи 1 належать мопеди, мотоцикли та легкі мотоцикли, моторні транспортні засоби масою до 3,5 т, а також сільськогосподарські та лісогосподарські трактори. Підкреслюється, що оцінка не повинна залежати виключно від тяжкості екстрапірамідних рухових симптомів ([26], с. 44).

Відсутність придатності до керування транспортним засобом групи 1 слід вважати, зокрема, у таких випадках (відповідно до [9], [10], [25], [27], [28]):

- тяжкі рухові порушення (акінезія, тремор, дискінезія)
- непередбачувані, виражені моторні вмикання/вимикання
- значні візуально-просторові дефіцити (відстань, дистанція, точка гальмування)
- тяжке порушення зору або порушення (кольорового) контрастного зору
- двоїння при погляді прямо перед собою
- деменція
- виражені розлади уваги (перемикання/зміщення)
- значно знижена концентрація уваги
- значне загальне (психомоторне) уповільнення реакцій
- дофамінергічні розлади поведінки, пов'язані з керуванням транспортним засобом (агресивність, безрозсудність, підвищена схильність до ризику)
- галюцинації.

Рекомендація	Модифіковані положення (2023)
● Якщо діагностовано ХП, власники водійських прав на керування транспортними засобами групи 2 (вантажівки, автобуси, таксі, пасажирські перевезення) зазвичай не придатні до керування. ● Пацієнти з хворобою Паркінсона можуть отримати посвідчення водія на керування транспортними засобами групи 1 (автомобіль, мотоцикл, сільськогосподарський трактор) після індивідуальної оцінки у разі успішної терапії або у легких випадках. ● Під час іспиту на право керування транспортними засобами пацієнтами з хворобою Паркінсона, крім оцінки рухових параметрів (наприклад, вимкнення у UPDRS III), слід використовувати нейропсихологічні процедури, які включають, серед іншого: тестування візуально-просторової уваги, розподіленої уваги, виконавчих функцій та візуального сприйняття, а за необхідності тест на поведінку під час водіння. ● Відсутність здатності керувати транспортним засобом слід вважати у випадку тяжких рухових порушень та/або непередбачуваних виражених моторних флуктуацій, а також у випадках більш тяжких порушень зорових функцій, когнітивних функцій, уваги, психомоторних навичок, контролю імпульсів або галюцинацій. ● Пацієнтам не слід керувати транспортними засобами протягом перших 3 місяців після операції ГСМ.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Література

1. Meindorfner C, Körner Y, Möller JC, Stiasny-Kolster K, Oertel WH, Krüger HP. Driving in Parkinson's disease: mobility, accidents, and sudden onset of sleep at the wheel. *Mov Disord.* 2005;20(7):832-42
2. Buhmann C, Vettorazzi E, Oehlwein C, Rikkers F, Poetter-Nerger M, Gulberti A, et al. Impact of Deep Brain Stimulation on Daily Routine Driving Practice in Patients with Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis.* 2015;2015:608961
3. Cordell R, Lee HC, Granger A, Vieira B, Lee AH. Driving assessment in Parkinson's disease - a novel predictor of performance? *Mov Disord.* 2008;23(9):1217-22
4. Mattern R, Körner Y, Wagenpfeil T. Fahrtüchtigkeit bei chronischen Erkrankungen - Ärzte in der Pflicht. *Dtsch Med Wochenschr.* 2006;131(40):2200-1
5. Berghaus G, Brenner-Hartmann J. Fahreignung, Fahrsicherheit und deren Begutachtung. In: Madea B, Mußhoff F, Berghaus G, editors. *Verkehrsmedizin: Fahreignung, Fahrsicherheit, Unfallrekonstruktion*: Deutscher Ärzte-Verlag; 2012. p. 131-43.
6. Gaidzik P. Ärztliche Beurteilung der Kraftfahreignung. In: Widder B, Gaidzik P, editors. *Begutachtungen in der Neurologie*: Georg Thieme Verlag; 2011. p. 258-9.
7. Landesärztekammer Baden-Württemberg mit den Bezirksärztekammern. Merkblatt - Die Aufklärungspflichten des Arztes - Stand Januar 2013.
8. Wood JM, Worringham C, Kerr G, Mallon K, Silburn P. Quantitative assessment of driving performance in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(2):176-80
9. Heikkilä VM, Turkka J, Korpelainen J, Kallanranta T, Summala H. Decreased driving ability in people with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(3):325-30
10. Klimkeit EI, Bradshaw JL, Charlton J, Stolwyk R, Georgiou-Karistianis N. Driving ability in Parkinson's disease: current status of research. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33(3):223-31
11. Uc EY, Rizzo M, Johnson AM, Dastrup E, Anderson SW, Dawson JD. Road safety in drivers with Parkinson disease. *Neurology.* 2009;73(24):2112-9
12. Crizzle AM, Classen S, Uc EY. Parkinson disease and driving: an evidence-based review. *Neurology.* 2012;79(20):2067-74

13. Gräcmann N, Albrecht M. Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung. Letzte Änderung am 2. November 2009 ed. Bundesanstalt für Straßenwesen (BASt): Carl Schünemann Verlag GmbH; 2010.
14. Singh R, Pentland B, Hunter J, Provan F. Parkinson's disease and driving ability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(4):363-6
15. Dubinsky RM, Gray C, Husted D, Busenbark K, Vetere-Overfield B, Wiltfong D, et al. Driving in Parkinson's disease. *Neurology*. 1991;41(4):517-20
16. Worringham CJ, Wood JM, Kerr GK, Silburn PA. Predictors of driving assessment outcome in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(2):230-5
17. Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, Dastrup E, Sparks JD, Dawson JD. Driving under low-contrast visibility conditions in Parkinson disease. *Neurology*. 2009;73(14):1103-10
18. Amick MM, Grace J, Ott BR. Visual and cognitive predictors of driving safety in Parkinson's disease patients. *Arch Clin Neuropsychol*. 2007;22(8):957-67
19. Classen S, Witter DP, Lanford DN, Okun MS, Rodriguez RL, Romrell J, et al. Usefulness of screening tools for predicting driving performance in people with Parkinson's disease. *Am J Occup Ther*. 2011;65(5):579-88
20. Fründt O, Fadhel M, Heesen C, Seddiq Zai S, Gerloff C, Vettorazzi E, et al. Do Impulse Control Disorders Impair Car Driving Performance in Patients with Parkinson's Disease? *J Parkinsons Dis*. 2022;12(7):2261-75
21. Buhmann C, Maintz L, Hierling J, Vettorazzi E, Moll CK, Engel AK, et al. Effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on driving in Parkinson disease. *Neurology*. 2014;82(1):32-40
22. Fründt O, Mainka T, Vettorazzi E, Baspinar E, Schwarz C, Südmeyer M, et al. Prospective controlled study on the effects of deep brain stimulation on driving in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 2023;9(1):105
23. Buhmann C, Gerloff C. Autofahren bei Morbus Parkinson - Driving with Parkinson's Disease. *Aktuelle Neurologie*. 2013;40(06):315-20
24. Buhmann C, Oelsner H, Vesper J. Neurologische Leitlinie "Tiefe Hirnstimulation (THS) und Autofahren bei Morbus Parkinson" der Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation e.V. 15-4-2017.
25. Schubert W, Schneider W, Eisenmenger W, Stephan E. Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahrereignung - Kommentar. Überarbeitete und erweiterte 2. Auflage ed. Kirschbaum Verlag Bonn, 2005.
26. Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahrereignung vom 27. Januar 2014 (Verkehrsblatt S. 110) Fassung vom 17.02.2021 (Verkehrsblatt S. 198), in Kraft getreten am 01.06.2022 mit der Fünfzehnten Verordnung zur Änderung der Fahrerlaubnis-Verordnung und an-derer straßenverkehrsrechtlicher Vorschriften (Bundesgesetzblatt Teil I Nr. 11 vom 25. März 2022).
27. Lachenmayer L. Parkinson's disease and the ability to drive. *J Neurol*. 2000;247 Suppl 4:iv/28-30
28. Buhmann C, Vesper J, Oelsner H. [Driving ability in Parkinson's disease]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2018;86(1):43-8

3.26 Денний стаціонар для хворих на хворобу Паркінсона

Автори: Карстен Буман, Пер Одін, Йос Бектепе

Запитання 193: Для яких пацієнтів підходить лікування в денному стаціонарі для хвороби Паркінсона?

Передумови

Лікування в умовах денного стаціонару для пацієнтів з хворобою Паркінсона є все ще відносно новою концепцією, і наразі немає єдиного визначення, яких пацієнтів слід лікувати в денному стаціонарі для хвороби Паркінсона (ДСХП).

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed виявив 11 досліджень з використанням термінів «хвороба Паркінсона АБО Паркінсон* АБО паркінсонівські розлади АБО рухові розлади ТА денний стаціонар АБО денне відділення АБО денний пацієнт». Пошукові терміни «синдром Вольфа-Паркінсона-Вайта АБО Вольф ТА Паркінсон* АБО wrw ТА синдром АБО wrw» були виключені. Було включено лише дослідження на/з людьми («І люди, НЕ тварини») з 2016 по 2021 рік англійською та німецькою мовами. Після перевірки анотацій та змісту, 1 публікація була визначена як релевантна. Після розширення пошуку для терміну «денна клініка» та вилучення публікацій з літературних джерел, було нарешті відібрано та включено до цієї настанови 9 публікацій. У цьому пошуку літератури не було знайдено рандомізованих контрольованих досліджень, але було знайдено одне контрольоване та два поздовжні великі когортні дослідження.

Результат

Для пацієнтів з хворобою Паркінсона рекомендується багатопрофільний терапевтичний підхід [1], [2]. У ДСХП слід лікувати складних пацієнтів з хворобою Паркінсона, лікування яких в амбулаторних умовах є занадто вартісним або складним з точки зору персоналу, часу чи досвіду, але для яких стаціонарне лікування не є доцільним, можливим або бажаним з різних причин [3], [4], [5]. Це пацієнти, які через підвищену потребу в диференційованих та/або комплексних стратегіях лікування знаходяться на межі між стаціонарним та амбулаторним лікуванням.

Існує прогалина в наданні допомоги цим пацієнтам як на національному, так і на міжнародному рівні [6], [7], [8]. Надання адекватної амбулаторної допомоги складним пацієнтами з хворобою Паркінсона стає дедалі складнішим з точки зору персоналу та часу, що призводить до збільшення кількості необґрунтованих госпіталізацій. З 2010 по 2015 рік кількість стаціонарних випадків хвороби Паркінсона в Німеччині різко зросла, переважно за рахунок пацієнтів з важкими руховими ускладненнями, що створює ризик перевантаження лікувальної інфраструктури [9].

Нижче перелічені критерії, наявність яких окремо або в поєднанні, роблять лікування в ДСХП доцільним [3], [4], [5].

Пацієнти, що підходять для лікування в ДСХП

- Пацієнти з відповідними руховими та/або неруховими симптомами
- Пацієнти зі складними схемами медикаментозного лікування та/або тривалими схемами терапії
- Пацієнти, які проходять інвазивну терапію, таку як медикаментозні помпи (апоморфін, леводопа/карбідопа, кишковий гель) або ГСМ
- Пацієнти, у яких вплив корекції лікування слід оцінювати протягом тривалішого періоду часу з довшими інтервалами, ніж у стаціонарних пацієнтів, але ретельніше, ніж це можливо в амбулаторних умовах

- Пацієнти для уточнення показань до інвазивної терапії (помпа апоморфіну або леводопи, ГСМ)

- Пацієнти для інтервальних оглядів після імплантації ГСМ

- Пацієнти з когнітивними порушеннями, які демонстрували психотичні або деліріозні симптоми під час попереднього перебування в стаціонарі або ночівлі поза домом

- Пацієнти, які не можуть залишатися в лікарні з особистих причин (робота, догляд за родичами, догляд за тваринами, тощо)

- Пацієнти з етіологічно нез'ясованим діагнозом хвороби Паркінсона

Терапевтичні заходи, що роблять лікування в ДСХП доцільним

- відповідні зміни або коригування складних схем медикаментозного лікування

- коригування дози для помпової терапії

- встановлення нової апоморфінової помпи

- адаптація до шприц-ручки з апоморфіном

- контактне тестування, репрограмування, репрограмування з ГСМ

- симптомоорієнтовані активуючі терапії (фізіотерапія, трудотерапія, логопедія)

- створення індивідуально адаптованої концепції усної та письмової терапії для амбулаторного активізуючого лікування

Діагностичні заходи, що роблять лікування в ДСХП доцільним

- стандартизований тест на леводопу

- тест на апоморфін

- розширене нейропсихологічне тестування

- діагностика ковтання (FEES)

- уточнення показань до активізуючої терапії (фізіотерапія, трудотерапія, логопедія) та/або перегляд цілей попередніх амбулаторних терапевтичних процедур.

Наступні пацієнти були визначені як непридатні для лікування в ДСХП:

- пацієнти з хворобою Паркінсона легкого ступеня, яких можна адекватно лікувати амбулаторно

- пацієнти з хворобою Паркінсона, які потребують стаціонарного лікування

- пацієнти з тяжким перебігом хвороби Паркінсона та/або поліморбідними станами

- нерухомі пацієнти

- пацієнти з тяжкою деменцією

- пацієнти з необґрунтовано довгою подорожжю

- пацієнти з тяжкими психотичними симптомами.

Обґрунтування рекомендацій

Рекомендація ґрунтується на вищезазначеній доказовій базі щодо виявлених прогалин у догляді за конкретними пацієнтами, а також терапевтичних та/або діагностичних заходів. Направлення до ДСХП завжди повинен здійснювати невролог, щоб забезпечити госпіталізацію пацієнтів, для яких індивідуальний догляд не є адекватним, враховуючи місцеві амбулаторні та стаціонарні особливості (наприклад, можливості спеціалістів, наявність спеціалізованих практик з лікування хвороби Паркінсона, доступ до університетських амбулаторних клінік, умови стаціонарного догляду). Ця рекомендація радше є рекомендацією «можна», ніж «потрібно», оскільки не в усіх регіонах ДСХП знаходиться в межах прийнятної відстані, а зазначені нижче групи пацієнтів можуть потребувати госпіталізації в стаціонар.

Рекомендація: Які пацієнти можуть/повинні лікуватися в ДСХП?	Нові положення (2023)
У ДСХП можна лікувати такі групи пацієнтів ● У ДСХП можна направляти пацієнтів з неясними синдромами Паркінсона для проведення комплексної діагностики, а також пацієнтів з хворобою Паркінсона для коригування складної медикаментозної терапії, попередніх обстежень, початку та	

подальших обстежень після інвазивних процедур, таких як шприц- або помпова терапія або ГСМ, які не можуть бути проведені амбулаторно.

Крім того, лікування в ДСХП може бути запропоновано, якщо

- Ефекти корекції лікування слід оцінювати протягом тривалішого періоду часу з довгими інтервалами, ніж при стаціонарному лікуванні, але ретельніше, ніж при амбулаторному лікуванні.
- Стаціонарне лікування в принципі видається доцільним, але не є доцільним (наприклад, ризик нічного делірію у пацієнтів з когнітивними порушеннями) або можливим (наприклад, професійна діяльність, догляд за родичами) з індивідуальних причин.

Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус

Запитання 194: Чим лікування в ДСХП відрізняється від амбулаторного або стаціонарного лікування?

Передумови

Загалом, лікування пацієнтів з хворобою Паркінсона в амбулаторних умовах, ДСХП та стаціонарах не стандартизоване, а послуги, що надаються, та компетенції медичних працівників не визначені. Відповідно, існують значні географічні відмінності в структурі надання допомоги.

Пацієнти з хворобою Паркінсона лікуються амбулаторно в університетських лікарнях. Деякими з них надають допомогу в спеціалізованих амбулаторних клініках або медичних центрах, тоді як в деяких регіонах є спеціалізовані амбулаторні приватні практики з лікування хвороби Паркінсона. У той час як оплата праці в університетських поліклініках регулюється університетською фіксованою ставкою, оплата медичних послуг у приватному секторі базується на тарифі EBM або GOÄ.

***Коментар робочої групи:** EBM - уніфікований каталог державних тарифів на амбулаторні медичні послуги в Німеччині. GOÄ - система розрахунку вартості недержавних медичних послуг (ті що оплачуються недержавними страховими компаніями або самостійно пацієнтами) на території Німеччини.*

Значну частину пацієнтів лікують практикуючі неврологи, а також лікарі загальної практики. Точні дані щодо частки окремих надавачів медичних послуг у догляді за пацієнтами відсутні.

ДСХП стають дедалі важливішими та наразі розташовані переважно в університетських лікарнях, а також у лікарнях, які мають спеціальний досвід у галузі хвороби Паркінсона. Оплата здійснюється на основі спеціального денного тарифу, який узгоджується з компаніями медичного страхування.

Пацієнти з хворобою Паркінсона зазвичай отримують невідкладну стаціонарну медичну допомогу у відповідній лікарні, яка відшкодовується за системою DRG.

***Коментар робочої групи:** DRG (Diagnosis-Related-Groups) - система ціноутворення для медичних стаціонарних послуг у Німеччині, залежно від приналежності пацієнта до певної діагностичної групи.*

У випадках спеціальних діагностичних або терапевтичних питань лікування зазвичай проводиться в стаціонарному закладі зі спеціалізацією в галузі хвороби Паркінсона.

Для покращення та забезпечення якості Німецька асоціація Паркінсона (dPV) розробила перелік критеріїв разом із надавачами амбулаторної, денної та стаціонарної допомоги, в яких основним напрямком лікування є показання «хвороба Паркінсона» або «рухові розлади». Цей

перелік визначає характеристики структурної якості та підстави для визнання та сертифікації зовнішнім сертифікатором як спеціалізованих закладів для лікування хвороби Паркінсона. Це стосується стаціонарних клінік невідкладної допомоги та реабілітаційних закладів, які, як сертифіковані спеціалізовані клініки з хвороби Паркінсона, пропонують спеціальні діагностичні та терапевтичні послуги для пацієнтів з хворобою Паркінсона та супутніми захворюваннями. Відповідні сертифікати та критерії також існують для денних клінік хвороби Паркінсона та амбулаторних спеціалізованих практик з хвороби Паркінсона. Сертифікати видаються dPV на термін 3 роки та можуть бути продовжені ще на 3 роки за заявою відповідної установи та після подальшої перевірки. Сертифікацію можна підтвердити шляхом інспекції та сертифікації відповідно до KTQ або DIN EN ISO 9001: 2000.

Крім того, клініки мають можливість отримати код стаціонарних операцій та процедур (OPS) 8-97d «Мультимодальне комплексне лікування хвороби Паркінсона та атипового синдрому Паркінсона» (структурний огляд) та виставити рахунок за відповідний стаціонарний комплексний фіксований тариф. Однак, загальноприйнятих визначень того, яких пацієнтів слід лікувати в рамках комплексної програми, а яких ні, немає [10]. Для ДСХП наразі немає аналогічного варіанту відшкодування через комплексну фіксовану ставку.

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed дав 521 публікацію за термінами «денний стаціонар АБО денне відділення АБО денний стаціонар АБО денний пацієнт ТА амбулаторне АБО позастаціонарне АБО амбулаторний АБО амбулаторна допомога АБО позастаціонарна допомога АБО амбулаторне АБО стаціонарне АБО відмінний АБО той, що відрізняється* АБО проти». Було включено лише дослідження на людях/з участю людей («І люди, НЕ тварини») з 2016 по 2021 рік англійською та німецькою мовами. Після перевірки анотацій та змісту жодної публікації не було визначено як релевантної. Після розширення пошуку, щоб включити пошуковий термін «денна клініка», вилучення публікацій з літературних посилань про інші дослідження на тему характеристик надання допомоги при хворобі Паркінсона та проведення емпіричного пошуку, було нарешті відібрано 20 публікацій, які були включені до цієї настанови. Порівняльних досліджень не знайдено. В якості основної бази даних використовувалися критерії сертифікації для спеціалізованих клінік з лікування хвороби Паркінсона [https://www.parkinson-vereinigung.de/diverse-inhalte/fachkliniken/zertifizierungskriterien.html], ДСХП [https://www.parkinson-vereinigung.de/files/Kliniken%20Parkinson/Checkliste%20Parkinson%20TK_Audithilfe_cb_cf.pdf] та амбулаторних спеціалізованих практик з лікування хвороби Паркінсона [https://www.parkinson-vereinigung.de/files/Kliniken%20Parkinson/Checkliste%20Parkinson%20SP_Audithilfe.pdf].

Результат

В літературі є огляд різних моделей надання допомоги: модель на базі громадської мережі, модель денного стаціонару, модель на базі академічної клініки та модель інтенсивної стаціонарної реабілітації [1]. Автори дійшли висновку, що багатoproфільна допомога є важливою для лікування хвороби Паркінсона, але її широке впровадження обмежене з кількох причин. Думка експертів пропонує командну допомогу, децентралізовану та інтегровану вертикально та горизонтально в систему охорони здоров'я. Для створення бази доказів для цих складних втручань потрібні моделі оцінки, відмінні від рандомізованих контрольованих досліджень. Лікування в ДСХП повинно поєднувати переваги лікування в стаціонарних та амбулаторних умовах [9]. У ДСХП лікування проводиться в мультидисциплінарній команді, у якій медсестра з паркінсонізму відіграє ключову роль [3], [11].

Відмінності від амбулаторного лікування

- кращий варіант впровадження пацієнтоорієнтованої терапії з урахуванням індивідуального моторного та немоторного підтипу хвороби Паркінсона [12], [13], [14].
- більше часу, персоналу та можливостей обладнання
- спеціальна експертиза порівняно з практиками, що не спеціалізуються на паркінсонізмі

- наявність багатопрофільної команди
- можливість спостерігати за пацієнтом протягом кількох годин на день і таким чином безпосередньо оцінювати терапевтичні зміни, розпізнавати рухові та немоторні флуктуації та дискінезії протягом дня, а також об'єктивувати часто нечітку анамнестичну інформацію та сприйняття [15]
- можливість запропонувати пацієнту різні терапевтичні варіанти, які, як доведено, покращують рухові та немоторні функції [16], [17], [18], [19], та мотивувати його використовувати їх в амбулаторних умовах (наприклад, управління стресом, аутогенне тренування, йога, тай-цзи, LSVT® BIG, музична терапія)
- освітні заходи для пацієнтів та родичів можуть проводитися кілька разів, що часто необхідно для досягнення та підтримки досягнутого терапевтичного успіху [20].
- вирішення часто існуючих психосоціальних та/або соціально-медичних проблем [21], які часто неможливо належним чином обговорити та роз'яснити в амбулаторних умовах, головним чином через брак часу [6], [22].
- відшкодування за денною ставкою, що узгоджується з медичними страховими компаніями в ДСХП, замість самооплачуваної /PKV/GKV або фіксованої ставки університетської амбулаторної допомоги.

Відмінності від стаціонарного лікування

- структурні особливості визначено для комплексного лікування хвороби Паркінсона (КЛХП) [<https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2019/block-8-97...8-98.htm>]. Критерії в першу чергу зосереджені на кількісних аспектах (частота та тривалість терапії) і менше на якісних аспектах (загальний неврологічний та неспецифічний для паркінсонізму досвід надавачів послуг, обладнання).
- корекція терапії відбувається в повсякденних умовах стаціонарного лікування зі стресами та стаціонарним режимом, які не відповідають повсякденному життю.
- індивідуально (залежно від пацієнта та/або закладу) підібрані інтервали між днями лікування
- загальний проспективний довший період спостереження за пацієнтом (можливо, більше тижнів)
- коригування терапії відповідно до повсякденних умов, оскільки пацієнти піддаються впливу щоденних стресових факторів вдома в дні між перебуванням у ДСХП (робота, соціальне життя, звичайний ритм дня і ночі, а також час прийому їжі та ліків).
- відсутність обмежень лікування середньою тривалістю перебування в групах, пов'язаних з діагнозом хвороби Паркінсона (Групи, пов'язані з діагнозом; ГПД)
- відсутність змін навколишнього середовища вночі під час перебування в стаціонарі, що може призвести до появи деліріозних симптомів з ризиком підвищення смертності в стаціонарі, особливо у випадках деменції, старшого віку початку захворювання та більшої тяжкості захворювання, [23]
- оплата праці за денними ставками, що узгоджуються з медичними страховими компаніями в ДСХП, а не через групування випадків за діагнозом (групи пов'язані з діагнозом; ГПД)
- на відміну від стаціонарного лікування, лікування в денному стаціонарі обмежується пацієнтами, які проживають або мають житло на розумній відстані від денної клініки. Це суттєво обмежує кількість потенційно підходящих пацієнтів. Було виявлено, що переважна більшість із 55 141 пацієнта, обстежених в рамках стаціонарного КЛХП, були змушені залишити своє місце проживання для перебування в стаціонарі [10]. Це свідчить про те, що багато пацієнтів із хворобою Паркінсона, для яких мультимодальна програма терапії видається доцільною, повинні долати великі відстані, щоб отримати спеціалізовану терапію, і тому навряд чи вони матимуть можливість отримати денне стаціонарне лікування у спеціалізованому центрі для хворих на хворобу Паркінсона.

Таб. 24: Відмінності між різними концепціями лікування хвороби Паркінсона

	Денний стаціонар для хвороби Паркінсона (ДСХП)1	Комплексне лікування хвороби Паркінсона (КЛХП)2	Спеціалізована практика з хвороби Паркінсона
Показання	Хвороба Паркінсона та атипові синдроми паркінсонізму		
Умови	денний стаціонар, частковий стаціонар без ночівлі	стаціонар з нічним перебуванням	амбулаторно
Цільова група	пацієнти зі складними формами захворювання, які потребують посиленого коригування терапії в умовах щоденного стресу та знаходяться на межі між потребою у амбулаторному та стаціонарному лікуванні	пацієнти з підгострими, критичними станами або прогресуючим клінічним погіршенням в амбулаторних умовах	пацієнти на ранніх та пізніх стадіях захворювання, які повинні або мають потребу в постійному спостереженні спеціалістів протягом усього перебігу захворювання.
Прибуття	самостійно або з допомогою досить близько до дому	самостійно або з допомогою незалежно від місця проживання	самостійно або з допомогою досить близько до дому
Строк перебування	періодичний, наприклад 5 днів протягом 3 тижнів, можливо додаткові дні	14–21 день залежно від клініки, можливо подовження на один тиждень	через регулярні проміжки часу, часто щоквартально
Оплата праці	добова ставка обговорюється індивідуально з медичними страховими компаніями	ГПД або коди операцій та процедур 8-97d для КЛХП після успішної перевірки. dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2020/block-8-97...8-98.htm)	єдиний стандарт оцінки або тарифи на послуги лікарів
Концепція	мультимодальна, міждисциплінарна	мультимодальна, міждисциплінарна	кооперовані та об'єднані в мережі
Орієнтація	оптимізація терапії з акцентом на адаптацію складних схем медикаментозної терапії та/або налаштувань медикаментозних pomp або ГСМ	оптимізація терапії з акцентом на навчання	оптимізація терапії з акцентом на безперервний догляд, включаючи пацієнтів з інвазивною терапією (ГСМ, помпи)

	Денний стаціонар для хвороби Паркінсона (ДСХП)1	Комплексне лікування хвороби Паркінсона (КЛХП)2	Спеціалізована практика з хвороби Паркінсона
Залучення немедичного персоналу	так (кілька напрямків: логопедія, трудотерапія, фізіотерапія, соціальні послуги, консультування з питань харчування, арт-терапія)	так (принаймні 3 напрямки зі спортивної терапії, логопедії, психотерапії та арт-терапії)	наявність асистента з хвороби Паркінсона є обов'язковою
Тривалість терапії протягом тижня	індивідуальний графік, щонайменше 5 годин на день, включаючи щонайменше 1 медичний контакт в індивідуальному порядку (щонайменше 30 хв)	щонайменше 7,5 годин, з яких щонайменше 5 годин – індивідуальна терапія	не вказано
Зустріч команди	щоденно між лікарем та медсестрою, щотижня з усією командою	щотижня	не вказано
Документація	щоденно (цілі та результати лікування)	щотижня (цілі та результати лікування)	не вказано
Медсестра з хвороби Паркінсона	обов'язково	бажано	не вказано
Критерії сертифікації	передусім якісні (https://www.parkinson-vereinigung.de/files/Kliniken%20Parkinson/Checkliste%20Parkinson%20TK_Audithilfe_cb_cf.pdf)	передусім кількісні (https://www.parkinson-vereinigung.de/diverse-inhalte/fachkliniken/zertifizierungskriterien.html)	кількісні та якісні (https://www.parkinson-vereinigung.de/files/Kliniken%20Parkinson/Checkliste%20Parkinson%20SP_Audithilfe.pdf)
Докази ефективності	Рівень доказовості 2 1) Результат через 16 місяців [4] 2) Результат через 32 місяці [5]	немає в наявності	немає в наявності

1 Гамбурзька модель [4], [5]

2 Інформація базується на [24]

Обґрунтування рекомендації

На основі наведених вище доказів представлено детальні критерії, які відрізняють лікування в денному стаціонарі для хвороби Паркінсона а (ДСХП) за гамбурзькою моделлю від стаціонарного комплексного лікування хвороби Паркінсона (КЛХП) або амбулаторного лікування в спеціалізованій практиці з хвороби Паркінсона.

На основі наведених вище доказів та враховуючи місцеві географічні особливості надання медичної допомоги, наведено наступні об'єктивні та суб'єктивні рекомендовані критерії, які відрізняють лікування в денному стаціонарі для хвороби Паркінсона (ДСХП) від стаціонарного комплексного лікування хвороби Паркінсона (КЛХП) та амбулаторного лікування в неврологічній практиці (в спеціалізованій практиці з лікування паркінсонізму).

Рекомендація: Чим лікування в денному стаціонарі для хвороби Паркінсона (ДСХП) відрізняється від амбулаторного або стаціонарного лікування?	Нові положення (2023)
Об'єктивні ● часткове стаціонарне лікування, періодичне переривчасте, багатопрофільне лікування, яке можна гнучко визначати з точки зору часового інтервалу, частоти та тривалості ● наявність даних про короткострокові клінічні результати ● у ДСХП рахунки можуть виставлятися компаніям медичного страхування за щоденною ставкою відповідно до індивідуальної концепції лікування, визначеної лікувальним закладом. Суб'єктивні ● терапевтично складні, але достатньо мобільні пацієнти з потребою посиленого та контрольованого коригування терапії в умовах щоденного стресу ● терапевтична спрямованість на адаптацію складних схем медикаментозної терапії та/або налаштувань медикаментозних pomp чи ГСМ ● на відміну від стаціонарного лікування, терапія в ДСХП повинна більш інтенсивно корегуватися залежно від щоденного стресу. На відміну від амбулаторного лікування, слід проводити моніторинг складних режимів пероральної терапії, помпової терапії або після ГСМ.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 195: Які мінімальні вимоги до персоналу та обладнання повинні бути в денному стаціонарі?

Рекомендація: Які мінімальні вимоги до персоналу та обладнання має мати денний стаціонар для хвороби Паркінсона (ДСХП)?	Нові положення (2023)
Погоджено, що відповідь на це запитання виходитиме за рамки цієї настанови.	
Сила консенсусу: 83%	

Запитання 196: Який оптимальний період лікування та інтенсивність лікування в денному стаціонарі ?

Передумови

Концепції лікування в усе ще нечисельних денних стаціонарах для хвороби Паркінсона (ДСХП) у Німеччині, варіюються від щоденного лікування протягом короткого періоду часу до лікування в дні з довгими інтервалами протягом триваліших періодів часу, як між

окремими закладами, так і в межах одного закладу, залежно від індивідуальних потреб пацієнтів. Загалом, концепція ДСХП з фіксованими щоденними тарифами пропонує можливість адаптації та розробки періодів лікування та інтенсивності лікування для кожного пацієнта окремо.

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed дав 11 публікацій за термінами «денний стаціонар АБО денне відділення АБО денний пацієнт АБО денна клініка ТА період АБО інтенсивність АБО частота АБО часові фактори АБО тривалість ТА оптимальний». Було включено лише дослідження на людях/за участю людей («І люди, НЕ тварини») з 2016 по 2021 рік англійською та німецькою мовами. Після перевірки анотацій та змісту, жодної публікації не було визначено як релевантної. Після розширення пошуку, щоб включити пошуковий термін «денна клініка», вилучення публікацій з літературних посилань інших пошуків на тему денних клінік та проведення емпіричного пошуку, зрештою було обрано та включено до цієї настанови два дослідження.

Результат

На сьогоднішній день немає порівняльних досліджень щодо різних періодів лікування та інтенсивності лікування в денному стаціонарі для хвороби Паркінсона (ДСХП). Автори пропонують Гамбурзьку модель як рекомендовану концепцію з періодом лікування 3 тижні та інтенсивністю лікування протягом 5 днів (1-й тиждень: понеділок та четвер, 2-й тиждень: середа, 3-й тиждень: вівторок та п'ятниця), оскільки об'єктивні та суб'єктивні успіхи терапії були оцінені для лікування відповідно до цієї концепції [4], [5]. У певних випадках індивідуальне відхилення від цієї концепції щодо тривалості та інтенсивності лікування також видається розумним, як з точки зору установи, так і з точки зору пацієнта.

Обґрунтування рекомендації

На основі наведених вище доказів надаються наступні рекомендації щодо оптимального періоду лікування та оптимальної інтенсивності лікування в умовах денного стаціонару.

Рекомендація: Який оптимальний період лікування та інтенсивність лікування в денному стаціонарі для хвороби Паркінсона (ДСХП)?	Нові положення (2023)
- Період лікування та інтенсивність лікування у ДСХП повинні тривати щонайменше 3 тижні, із загальною інтенсивністю лікування 5 днів та інтервалом 3–6 днів між кожним лікуванням. - Тривалість та інтенсивність лікування можуть бути індивідуально змінені за потреби.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Запитання 197: Наскільки ефективна терапія ХП в денному стаціонарі порівняно зі стандартним амбулаторним лікуванням?

Передумови

З медичної точки зору та з точки зору медичних страхових компаній корисно знати, чи перевершує відносно нова концепція денного стаціонару хвороби Паркінсона стандартне амбулаторне лікування з точки зору терапевтичного успіху (клінічного результату).

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed дав 4 публікації за термінами «хвороба Паркінсона АБО Паркінсон* АБО паркінсонічні розлади АБО рухові розлади» ТА денний стаціонар АБО денне

відділення АБО денний стаціонар АБО денний пацієнт) ТА стандартне лікування АБО стандартна терапія АБО стандартне лікування АБО стандартна терапія АБО амбулаторне лікування АБО позастаціонарне лікування АБО амбулаторна допомога АБО амбулаторна. Було включено лише дослідження на людях/за участю людей («І люди, НЕ тварини») між 2016 і 2021 роками англійською та німецькою мовами. Після перевірки анотацій та змісту, жодну публікацію не було визначено як релевантну. Після розширення пошуку, щоб включити пошуковий термін «денна клініка», видалення публікацій з літературних посилань на інші дослідження на тему денного стаціонару та проведення емпіричного пошуку, було відібрано чотири публікації та включено до цієї настанови. Порівняльне дослідження недоступне.

Результат

Наразі немає опублікованих порівняльних досліджень щодо ефективності денного стаціонару з визначеним режимом перебування для пацієнтів з хворобою Паркінсона порівняно з визначеним стандартним амбулаторним лікуванням. В огляді 2008 року було показано, що загалом надання послуг денного догляду за людьми похилого віку видається ефективнішим, ніж їх відсутність, але умови денного стаціонару можуть не мати чітких переваг над іншими формами комплексних геріатричних послуг [25].

У рандомізованому контрольованому перехресному дослідженні порівнювали якість життя, тривожність/депресію та рухову функцію (тест «Встань та йди») пацієнтів з хворобою Паркінсона, які отримували індивідуальне (несистематичне) реабілітаційне лікування в умовах денного стаціонару один раз на тиждень протягом 6 тижнів за чотири місяці до цього, з групою пацієнтів без реабілітаційного лікування (амбулаторне лікування, без стандартизованої терапії). Загалом, інвалідність, якість життя та навантаження на доглядальників погіршилися в обох групах приблизно через 6 місяців у 94 пацієнтів, які підлягали оцінці, але були ознаки того, що вищезгадане індивідуальне реабілітаційне лікування в умовах денного стаціонару може покращити мобільність ($p=0,093$), хоча воно мало негативний вплив на загальне та психічне здоров'я ($p=0,002$, $p=0,019$) та, як правило, мало негативний вплив щодо навантаження на доглядальників ($p=0,086$).

Ефективність лікування в денному стаціонарі відповідно до сертифікованої багатопрофільної гамбурзької моделі досліджували у двох проспективних неконтрольованих дослідженнях, в яких взяли участь 184 та 309 пацієнтів, відповідно. Спостерігалось значне об'єктивне покращення стану пацієнтів при виписці після 5 днів лікування протягом 3 тижнів, порівняно з відповідними показниками на момент госпіталізації до денного стаціонару для хвороби Паркінсона (ДСХП), а саме: за шкалою MDS-UPDRS-III та за всіма дослідженими немоторними параметрами (BDI-II, MoCA, PDNMS, PDSS-2, KPPS, QUIP, PDQ-39; $p < 0,05$), що призвело до покращення рухової функції, когнітивних функцій, сну, болю, розладів контролю імпульсів та якості життя. Суб'єктивно пацієнти оцінили перебування на загальну оцінку 1,69 або 1,5 [4], [5]. Не було контрольної групи зі стандартним амбулаторним або стаціонарним лікуванням, або без будь-якого втручання. Однак усі пацієнти отримували стандартну амбулаторну терапію у невролога (здебільшого лікарів зі спеціалізацією в галузі хвороби Паркінсона) до госпіталізації до ДСХП. Це свідчить про те, що лікування в умовах ДСХП згідно з вищезгаданою моделлю перевершує стандартне лікування, принаймні щодо короткострокових результатів.

Слід провести контрольоване порівняльне дослідження з визначеними умовами амбулаторного лікування.

Обґрунтування рекомендацій

На основі наведених вище доказів надаються наступні рекомендації щодо ефективності терапії в денному стаціонарі порівняно зі стандартним амбулаторним лікуванням ХП.

Рекомендація: Наскільки ефективна терапія в денному стаціонарі для хвороби Паркінсона порівняно зі стандартним амбулаторним лікуванням хвороби Паркінсона?	Нові положення (2023)
Через брак доказів на це питання неможливо дати остаточну відповідь. Однак, є докази того, що лікування за вищезгаданою моделлю перевершує стандартне амбулаторне лікування, принаймні щодо короткострокових результатів.	
Сила консенсусу: 96,9%, сильний консенсус	

Запитання 198: Наскільки ефективна терапія в денному стаціонарі для хвороби Паркінсона порівняно зі стандартним стаціонарним лікуванням?

Передумови

З медичної точки зору та для фондів медичного страхування необхідно знати, чи перевершує відносно нова концепція денного стаціонару для хвороби Паркінсона стандартне амбулаторне лікування з точки зору терапевтичного успіху (клінічного результату).

Доказова база

Пошук літератури в Pubmed дав 3 публікації за термінами «хвороба Паркінсона АБО Паркінсон* АБО паркінсонічні розлади АБО рухові розлади ТА денний стаціонар АБО денне відділення АБО денний стаціонар АБО денний пацієнт ТА стаціонарне лікування АБО стаціонарний догляд АБО стаціонарне перебування».

Було включено лише дослідження на людях /за участю людей («І люди, НЕ тварини») з 2016 по 2021 рік англійською та німецькою мовами. Після перевірки анотацій та змісту, жодної публікації не було визначено як релевантної. Після розширення пошуку, щоб включити пошуковий термін «денна клініка», вилучення публікацій з літературних посилань на інші дослідження на тему денних клінік та проведення емпіричного пошуку, було остаточно відібрано та включено до цієї настанови чотири публікації. Немає доступного порівняльного дослідження.

Результат

Як для комплексного лікування хвороби Паркінсона [26], [27], так і для терапевтичної концепції денного стаціонару за гамбурзькою моделлю [23], [25], було показано, що рухові та нерухові симптоми можуть покращитися в кінці терапії порівняно з початком. Однак наразі немає даних, що порівнюють ефективність лікування в умовах денного стаціонару з лікуванням у стаціонарних умовах, включаючи спеціалізоване стаціонарне комплексне лікування хвороби Паркінсона (КЛХП). Тут слід проводити контрольовані порівняльні дослідження.

Обґрунтування рекомендацій

На основі наведених вище доказів надаються наступні рекомендації щодо того, наскільки ефективна терапія в денному стаціонарі порівняно зі стандартним стаціонарним лікуванням ХП.

Рекомендація: Наскільки ефективна терапія в денному стаціонарі для хвороби Паркінсона, порівняно зі стандартним стаціонарним лікуванням хвороби Паркінсона?	Нові положення (2023)
Через брак доказів на це питання неможливо дати остаточну відповідь.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Література

1. Lidstone SC, Bayley M, Lang AE. The evidence for multidisciplinary care in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 2020;20(6):539-49
2. Wade DT, Gage H, Owen C, Trend P, Grossmith C, Kaye J. Multidisciplinary rehabilitation for people with Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(2):158-62
3. Prell T, Siebecker F, Lorrain M, Eggers C, Lorenzl S, Klucken J, et al. Recommendations for Standards of Network Care for Patients with Parkinson's Disease in Germany. *J Clin Med.* 2020;9(5)
4. Fründt O, Mainka T, Schönwald B, Müller B, Dicusar P, Gerloff C, Buhmann C. The Hamburg Parkinson day-clinic: a new treatment concept at the border of in- and outpatient care. *J Neural Transm (Vienna).* 2018;125(10):1461-72
5. Fründt O, Veliqi E, Schönwald B, Sychla P, Gerloff C, Buhmann C. [The Hamburg Parkinson day-clinic: a new treatment concept at the border of in- and outpatient care]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2020;88(6):362-73
6. Buhmann C, Bass H, Hahne M, Jost W, Redecker C, Schwarz M, Woitalla D. [Parkinson's Disease at the Border Between Inpatient and Outpatient Care]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2016;84 Suppl 1:S36-40
7. Ellis T, Katz DI, White DK, DePiero TJ, Hohler AD, Saint-Hilaire M. Effectiveness of an inpatient multidisciplinary rehabilitation program for people with Parkinson disease. *Phys Ther.* 2008;88(7):812-9
8. Oguh O, Videnovic A. Inpatient management of Parkinson disease: current challenges and future directions. *Neurohospitalist.* 2012;2(1):28-35
9. Tönges L, Bartig D, Muhlack S, Jost W, Gold R, Krogias C. [Characteristics and dynamics of inpatient treatment of patients with Parkinson's disease in Germany : Analysis of 1.5 million patient cases from 2010 to 2015]. *Nervenarzt.* 2019;90(2):167-74
10. Richter D, Bartig D, Muhlack S, Hartelt E, Scherbaum R, Katsanos AH, et al. Dynamics of Parkinson's Disease Multimodal Complex Treatment in Germany from 2010-2016: Patient Characteristics, Access to Treatment, and Formation of Regional Centers. *Cells.* 2019;8(2)
11. Prell T, Siebecker F, Lorrain M, Tönges L, Warnecke T, Klucken J, et al. Specialized Staff for the Care of People with Parkinson's Disease in Germany: An Overview. *J Clin Med.* 2020;9(8)
12. Titova N, Chaudhuri KR. Nonmotor Parkinson's and Future Directions. *Int Rev Neurobiol.* 2017;134:1493-505
13. Titova N, Chaudhuri KR. Personalized Medicine and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;134:1257-81
14. Titova N, Chaudhuri KR. Personalized medicine in Parkinson's disease: Time to be precise. *Mov Disord.* 2017;32(8):1147-54
15. Utsumi H, Terashi H, Ishimura Y, Takazawa T, Okuma Y, Yoneyama M, Mitoma H. How far do the complaints of patients with Parkinson's disease reflect motor fluctuation? Quantitative analysis using a portable gait rhythmogram. *ISRN Neurol.* 2012;2012:372030
16. 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. *Exp Brain Res.* 2005;167(3):462-7
17. Song R, Grabowska W, Park M, Osypiuk K, Vergara-Diaz GP, Bonato P, et al. The impact of Tai Chi and Qigong mind-body exercises on motor and non-motor function and quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;41:3-13
18. Zhang S, Liu D, Ye D, Li H, Chen F. Can music-based movement therapy improve motor dysfunction in patients with Parkinson's disease? Systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2017;38(9):1629-36

19. Buhmann C, Jungnickel D, Lehmann E. Stress Management Training (SMT) Improves Coping of Tremor-Boosting Psychosocial Stressors and Depression in Patients with Parkinson's Disease: A Controlled Prospective Study. *Parkinsons Dis.* 2018;2018:4240178
20. Straka I, Minár M, Gažová A, Valkovič P, Kyselovič J. Clinical aspects of adherence to pharmacotherapy in Parkinson disease: A PRISMA-compliant systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(23):e10962
21. Schiavolin S, Raggi A, Quintas R, Cerniauskaite M, Giovannetti AM, Covelli V, et al. Psychosocial difficulties in patients with Parkinson's disease. *Int J Rehabil Res.* 2017;40(2):112-8
22. de Rooy FBB, Buhmann C, Schönwald B, Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Putter H, et al. Discussing sexuality with Parkinson's disease patients: a multinational survey among neurologists. *J Neural Transm (Vienna).* 2019;126(10):1273-80
23. Martins J, Rua A, Vila Chã N. [Hospital Mortality in Parkinson's Disease: Retrospective Analysis in a Portuguese Tertiary Centre]. *Acta Med Port.* 2016;29(5):315-8
24. Knop M, Sämann PG, Keck ME. Parkinson-Komplextherapie am Max-Planck-Institut für Psychiatrie: Ein multimodales, flexibles stationäres Therapieprogramm für kritische Krankheitsphasen. *Psychiatrie und Neurologie* 5/2017: 24-29.
25. Forster A, Young J, Lambley R, Langhorne P. Medical day hospital care for the elderly versus alternative forms of care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(4):Cd001730
26. Müller T, Öhm G, Eilert K, Möhr K, Rotter S, Haas T, et al. Benefit on motor and non-motor behavior in a specialized unit for Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2017;124(6):715-20
27. Hartelt E, Scherbaum R, Kinkel M, Gold R, Muhlack S, Tönges L. Parkinson's Disease Multimodal Complex Treatment (PD-MCT): Analysis of Therapeutic Effects and Predictors for Improvement. *J Clin Med.* 2020;9(6)

3.27 Стаціонарна мультидисциплінарна терапія

Автори: Lars Tönges, Florian Wegner, Georg Ebersbach

Запитання 199: Наскільки ефективною є стаціонарна мультидисциплінарна терапія (наприклад, мультимодальне комплексне лікування) порівняно зі стандартною стаціонарною терапією ХП?

Передумови

Стаціонарна мультидисциплінарна терапія ХП проводиться в Німеччині як мультимодальне комплексне лікування або комплексне лікування хвороби Паркінсона (КЛХП) у понад 200 лікарнях [1]. Фармакологічна терапія застосовується разом з нефармакологічними методами лікування. До останніх належать фізіотерапія, трудотерапія, логопедія, спортивна терапія або арт-терапія, які також називають активізуючими методами лікування [2]. У Німеччині КЛХП застосовують щонайменше 7, але зазвичай від 14 до 20 днів [1]. З медичної точки зору, метою терапії є оптимізація функціональних можливостей, зменшення інвалідності та тим самим покращення якості життя. У міжнародному масштабі існують дещо модифіковані підходи до цієї терапії [3], [4], [5], [6].

Доказова база

З цього питання доступні чотири міжнародні рандомізовані контрольовані дослідження та п'ять поздовжніх когортних досліджень з Німеччини.

Результат

Обсерваційне дослідження, проведене в Німеччині за участю 47 пацієнтів з легкою та помірною формою ХП показало негайне покращення рухових симптомів, якості життя та депресії. Рухові симптоми зменшилися в середньому на 4,7 бала за шкалою MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (MDS-UPDRS III) після завершення стаціонарного лікування та залишалися покращеними протягом подальшого спостереження через 6 тижнів після виписки. Покращення якості життя збільшилося настільки, наскільки в іншому випадку вона знизилася протягом двох років після захворювання [7]. В іншому моноцентровому дослідженні, проведеному в Німеччині, з первинною кінцевою точкою у вигляді аналізу рухових параметрів повсякденного життя (MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale II – MDS-UPDRS II) у 591 пацієнта, було продемонстровано покращення на 2,4 бала за шкалою MDS-UPDRS II у всієї групи. Хороший, клінічно значущий потенціал для покращення залежав від віку та тяжкості захворювання за шкалою MDS-UPDRS-II на початку дослідження. Наявність психічних розладів (діагнози F) або когнітивних розладів (F02.3) була пов'язана з менш сприятливими результатами лікування [8]. Подальші дослідження, проведені в Німеччині, підтверджують позитивний моторні та немоторні ефекти цієї терапії [9], [10], [11].

На міжнародному рівні рандомізовані контрольовані дослідження показали, що стаціонарна багатoproфільна терапія з різними дизайнами покращує рухові симптоми, повсякденну активність та якість життя пацієнтів з ХП. У деяких випадках наслідки зберігалися до одного року після лікування [3], [4], [5], [6].

Обґрунтування рекомендацій

Докази ґрунтуються на 4 міжнародних рандомізованих контрольованих дослідженнях та 5 поздовжніх когортних дослідженнях з Німеччини.

Немає прямих порівняльних досліджень щодо ефективності стаціонарної мультидисциплінарної терапії порівняно зі стандартною стаціонарною терапією при лікуванні ХП. Слід зазначити, що не існує визначених критеріїв для «стандартної стаціонарної терапії», тому порівняння було б методологічно проблематичним. Однак, можна припустити, що стаціонарна мультидисциплінарна терапія значно перевершує звичайну стаціонарну допомогу

завдяки визначеному мінімальному обсягу нефармакологічних активізуючих терапій. Відповідні наукові дослідження готуються.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Стационарній мультидисциплінарній терапії (наприклад, мультимодальному комплексному лікуванню) слід надавати перевагу над стандартною стаціонарною терапією при ХП.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Література

1. Richter D, Bartig D, Muhlack S, Hartelt E, Scherbaum R, Katsanos AH, et al. Dynamics of Parkinson's Disease Multimodal Complex Treatment in Germany from 2010-2016: Patient Characteristics, Access to Treatment, and Formation of Regional Centers. *Cells*. 2019;8(2)
2. Witt K, Kalbe E, Erasmi R, Ebersbach G. [Nonpharmacological treatment procedures for Parkinson's disease]. *Nervenarzt*. 2017;88(4):383-90
3. Monticone M, Ambrosini E, Laurini A, Rocca B, Foti C. In-patient multidisciplinary rehabilitation for Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Mov Disord*. 2015;30(8):1050-8
4. Ferrazzoli D, Ortelli P, Zivi I, Cian V, Urso E, Ghilardi MF, et al. Efficacy of intensive multidisciplinary rehabilitation in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(8):828-35
5. Marumoto K, Yokoyama K, Inoue T, Yamamoto H, Kawami Y, Nakatani A, et al. Inpatient Enhanced Multidisciplinary Care Effects on the Quality of Life for Parkinson Disease: A Quasi-Randomized Controlled Trial. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2019;32(4):186-94
6. Frazzitta G, Bertotti G, Riboldazzi G, Turla M, Uccellini D, Boveri N, et al. Effectiveness of intensive inpatient rehabilitation treatment on disease progression in parkinsonian patients: a randomized controlled trial with 1-year follow-up. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(2):144-50
7. Scherbaum R, Hartelt E, Kinkel M, Gold R, Muhlack S, Tönges L. Parkinson's Disease Multimodal Complex Treatment improves motor symptoms, depression and quality of life. *J Neurol*. 2020;267(4):954-65
8. Ziegler K, Messner M, Paulig M, Starrost K, Reuschenbach B, Fietzek UM, Ceballos-Baumann AO. Activities of Daily Living Are Improved by Inpatient Multimodal Complex Treatment for PD-a Real-World Cohort Study. *Mov Disord Clin Pract*. 2023;10(1):42-54
9. Hartelt E, Scherbaum R, Kinkel M, Gold R, Muhlack S, Tönges L. Parkinson's Disease Multimodal Complex Treatment (PD-MCT): Analysis of Therapeutic Effects and Predictors for Improvement. *J Clin Med*. 2020;9(6)
10. Müller T, Öhm G, Eilert K, Möhr K, Rotter S, Haas T, et al. Benefit on motor and non-motor behavior in a specialized unit for Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(6):715-20
11. Heimrich KG, Prell T. Short- and Long-Term Effect of Parkinson's Disease Multimodal Complex Treatment. *Brain Sci*. 2021;11(11)

3.28 Інтегрований підхід

Автори: Карстен Еггерс, Тобіас Варнеке

Запитання 200: Наскільки ефективна інтегрована допомога в мережі з надання медичної допомоги при хворобі Паркінсона порівняно зі стандартною амбулаторною терапією ХП?

Передумови

Мережі з надання медичної допомоги при хворобі Паркінсона – це регіональні підходи до покращення догляду за пацієнтами з хворобою Паркінсона шляхом посиленої співпраці між професійними групами, більш інтенсивного обміну, покращення комунікації, а також передачі знань та подальшого навчання [1].

Міжнародні дані щодо інтегрованої допомоги у сенсі скоординованого процесу лікування показують, що така координація допомоги може покращити якість життя у пацієнтів з хворобою Паркінсона [2].

У Німеччині немає загальнонаціональної мережі надання медичної допомоги при хворобі Паркінсона, тому до теперішнього часу це були регіональні та надрегіональні ініціативи з різною спрямованістю.

З огляду на потребу в інформації та зростання кількості пацієнтів, слід підкреслити важливість груп самодопомоги вже на етапі постановки діагнозу. Групи самодопомоги повинні бути активно залучені до мереж надання допомоги.

Доказова база та результати

Пошук літератури виявив загалом вісім рандомізованих контрольованих досліджень, у яких основним кінцевим результатом була якість життя, пов'язана зі здоров'ям (виміряна за допомогою PDQ-8/39). Критерії включення були міждисциплінарний підхід до лікування за участю невролога та щонайменше двох інших професійних груп (медсестра з питань паркінсонізму, терапевти, лікарі), а також діагноз хвороби Паркінсона згідно з критеріями Британського банку мозку, як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах. Було важливо залучити координатора з догляду; обрані професійні групи були неоднорідними, здебільшого це були медсестри з питань хвороби Паркінсона. Основні завдання включали моніторинг складеного плану терапії, інформування пацієнтів про необхідні методи лікування та виконання функцій контактної особи для пацієнтів та їхніх родичів. Як базу доказів було використано мета-аналіз 2020 року. Також сюди були включені дані Кельнської мережі досліджень хвороби Паркінсона [3], які показали, що скоординований догляд медсестрою-спеціалістом з питань хвороби Паркінсона протягом шести місяців призводить до покращення якості життя, зменшення немоторних симптомів та покращення моторних симптомів.

Загалом, дані показали, що інтегрована модель лікування за участю координатора допомоги призвела до значного покращення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, протягом шести місяців. Подібні дослідження з періодом лікування щонайменше 6 місяців і в амбулаторному секторі також значно переважали дослідження з коротшим періодом лікування в стаціонарному секторі.

Також очевидно, що мережеві структури можуть покращити комунікацію та співпрацю між професійними медичними працівниками в Німеччині. На основі аналізу соціальної мережі, проведеного Мережею з питань хвороби Паркінсона Мюнстерланда, стало зрозуміло, що регулярний обмін інформацією на пленарних засіданнях, структуровані канали комунікації та підвищення кваліфікації призводять до збільшення передачі знань, а також до посилення професійної комунікації та спеціалізації [4].

Обґрунтування рекомендацій

Інтегровані підходи до лікування призводять до покращення якості життя, пов'язаної з хворобою Паркінсона, а також до міжпрофесійної передачі знань та комунікації, коли лікування здійснюється міждисциплінарною командою за участю координатора допомоги.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Можна рекомендувати лікування пацієнтів у мережах з надання допомоги при хворобі Паркінсона відповідно до інтегрованого підходу до лікування.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

3.29 Спеціалізована медсестринська допомога при хворобі Паркінсона

Автори: Карстен Еггерс, Тобіас Варнеке

Запитання 201: Наскільки ефективним є догляд, що надається спеціалізованою медсестрою з питань хвороби Паркінсона, порівняно зі стандартною медикаментозною терапією хвороби Паркінсона?

Передумови

Спеціалізовані медсестри для пацієнтів із хворобою Паркінсона, так звані медсестри з питань хвороби Паркінсона (PN; англ. Parkinson's Disease Nurse, PDN), існують у всьому світі вже понад 40 років, зокрема в Англії, США та скандинавських країнах. Однак досі не розроблено єдиного міжнародного стандарту підготовки медсестер з питань хвороби Паркінсона. Умови праці в національних та регіональних системах охорони здоров'я дуже різняться. В Англії медсестри з питань хвороби Паркінсона іноді працюють з неврологами або геріатрами, але часто також з лікарями загальної практики або самостійно, іноді в лікарнях, але частіше в приватній практиці. У Німеччині більшість медсестер з питань хвороби Паркінсона працюють у лікарнях під наглядом невролога. Функціональні обов'язки медичної сестри з питань хвороби Паркінсона різняться залежно від місця роботи та можуть включати, наприклад, завдання з ведення пацієнтів, догляд за пацієнтами зі складними методами лікування, такими як терапія шприц-ручкою/помпою та глибока стимуляція мозку, або клінічні дослідження. У Скандинавії та Нідерландах медсестра з питань хвороби Паркінсона часто є частиною багатопрофільної «команди Паркінсона», до якої також входять лікарі, що спеціалізуються на хворобі Паркінсона, фізіотерапевти, ерготерапевти та логопеди. У Німеччині такий тип лікувальної команди все ще рідко зустрічається в амбулаторних умовах, але все частіше пропонується в мережах з надання допомоги при хворобі Паркінсона. Ці дуже різні умови праці необхідно враховувати під час інтерпретації результатів дослідження на цю тему. У Німеччині Німецьке товариство хвороби Паркінсона, Німецька асоціація хвороби Паркінсона та Мережа компетенцій з хвороби Паркінсона розробили навчальну програму, яка є стандартом навчання для медсестер з питань хвороби Паркінсона в Німеччині. Перший навчальний курс було проведено у червні 2007 року. Наразі щороку 20 медсестер проходять навчання на посаду медсестер з питань хвороби Паркінсона. Німецьке неврологічне товариство також приєдналося до цієї навчальної програми у 2022 році. Навчальну програму було оновлено у 2022 році.

Доказова база та результати

Було знайдено чотири рандомізовані контрольовані [5], [6], [7], [8] дослідження та один мета-аналіз [9], які вивчали роботу медсестер з питань хвороби Паркінсона порівняно з іншими видами нелікарської медичної допомоги. Три дослідження було проведено в Англії та одне дослідження – у США. Мета-аналіз також включав дослідження, в яких медсестри з питань хвороби Паркінсона були членами багатопрофільної лікувальної команди. З таких досліджень неможливо визначити сумарний ефект роботи медсестри з питань хвороби Паркінсона порівняно зі стандартною медикаментозною терапією [9]. Таким чином, існує лише кілька релевантних досліджень. Методи дослідження обмежують значущість результатів: кількість пацієнтів була невеликою, територія охоплення пацієнтів та дизайн втручання були неоднорідними. Дані з Німеччини недоступні.

Обґрунтування рекомендацій

Загалом, до теперішнього часу існує відносно мало доказів щодо ефекту роботи медсестри з питань хвороби Паркінсона на пацієнтів з ХП. Отримані на сьогодні результати відображають лише обмежені переваги щодо клінічної симптоматології, коли в лікуванні пацієнта приймає участь медсестра з питань хвороби Паркінсона на додаток до діяльності лікаря загальної практики або невролога. Однак результати показують, що достатня компетентність та можливості для моніторингу, корекція медикаментозного лікування, інформування та підтримка є важливими та можуть бути забезпечені різними професійними

групами. Останнє, методологічно високоякісне рандомізоване контрольоване дослідження демонструє значний позитивний вплив на 18 показників якості життя пацієнтів при хворобі Паркінсона [5]. Через значну гетерогенність дизайну дослідження та досліджуваних втручань, мета-аналіз не зміг продемонструвати вплив моделей персоналізованого догляду на якість життя, але діяльність медсестер з питань хвороби Паркінсона може сприяти всім аспектам персоналізованого догляду за хворими на хворобу Паркінсона [9]. Докази щодо економічної ефективності медсестер з питань хвороби Паркінсона ще не є остаточними. Водночас слід наголосити, що, згідно з думкою експертів, клінічний досвід та суб'єктивна оцінка пацієнтів щодо лікування, яке надають медсестри з питань хвороби Паркінсона, часто є дуже позитивними.

Рекомендація	Модифіковані положення (2023)
● Можна рекомендувати, щоб люди з ХП мали регулярний доступ до медичної сестри з питань хвороби Паркінсона. ● За погодженням з лікуючим лікарем, медсестра з питань хвороби Паркінсона може бути залучена до клінічного моніторингу та коригування медикаментозного лікування, а також до моніторингу глибокої стимуляції мозку ● Медсестра з питань хвороби Паркінсона може регулярно контактувати з опікунами, включаючи відвідування на дому, якщо це доречно. ● Медсестра з питань хвороби Паркінсона може бути надійним джерелом інформації про клінічні та соціальні проблеми, що стосуються пацієнтів із хворобою Паркінсона та їхніх опікунів/родин.	
Сила консенсусу: 100%, сильний консенсус	

Література

1. Stangl S, Haas K, Eggers C, Reese JP, Tönges L, Volkmann J. [Care of patients with Parkinson's disease in Germany]. *Nervenarzt*. 2020;91(6):493-502
2. Rajan R, Brennan L, Bloem BR, Dahodwala N, Gardner J, Goldman JG, et al. Integrated Care in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov Disord*. 2020;35(9):1509-31
3. Eggers C, Dano R, Schill J, Fink GR, Hellmich M, Timmermann L. Patient-centered integrated healthcare improves quality of life in Parkinson's disease patients: a randomized controlled trial. *J Neurol*. 2018;265(4):764-73
4. Kerkemeyer L, Claus I, Kutscher M, von Stülpnagel V, Zur Nieden P, Huchtemann T, Warnecke T. Strengthening Communication and Collaboration in the Fragmented German Healthcare System: A Mixed-Method Evaluation of an Interdisciplinary Network for Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(4):1307-17
5. Connor KI, Cheng EM, Barry F, Siebens HC, Lee ML, Ganz DA, et al. Randomized trial of care management to improve Parkinson disease care quality. *Neurology*. 2019;92(16):e1831-e42
6. Hurwitz B, Jarman B, Cook A, Bajekal M. Scientific evaluation of community-based Parkinson's disease nurse specialists on patient outcomes and health care costs. *J Eval Clin Pract*. 2005;11(2):97-110
7. Jarman B, Hurwitz B, Cook A, Bajekal M, Lee A. Effects of community based nurses specialising in Parkinson's disease on health outcome and costs: randomised controlled trial. *Bmj*. 2002;324(7345):1072-5
8. Reynolds H, Wilson-Barnett J, Richardson G. Evaluation of the role of the Parkinson's disease nurse specialist. *Int J Nurs Stud*. 2000;37(4):337-49
9. van Munster M, Stümpel J, Thieken F, Ratajczak F, Rascol O, Fabbri M, et al. The Role of Parkinson Nurses for Personalizing Care in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(6):1807-31

3.30 Паліативна допомога

Автори: Карстен Еггерс, Мартін Клітц, Стефан Лоренцль

Запитання 202: Які специфічні симптоми виникають на кінцевій стадії захворювання порівняно з попередніми стадіями захворювання при ХП?

Передумови

На сьогоднішній день не існує єдиного визначення паліативної фази ХП. Згідно з сучасним визначенням, стадія III за класифікацією Хенна-Яра або вище у поєднанні із втратою автономії пацієнтом вважається паліативною фазою ХП [1], [2], [3]. З іншого боку, пізня стадія ХП визначається як тривалість захворювання щонайменше 7 років та стадія за Хенном-Яром щонайменше IV або серйозні обмеження у повсякденній діяльності [4].

Доказова база

Пошук літератури показав, що рандомізованих контрольованих досліджень з цієї теми не було проведено. Для відповіді на це питання здебільшого використовувалися дані когортних досліджень та оглядові статті.

На цій стадії захворювання домінують симптоми, на які неможливо безпосередньо вплинути дофамінергічними факторами. У проспективному міжнародному багатоцентровому дослідженні за участю 692 пацієнтів на пізніх стадіях захворювання було показано, що пацієнти страждають від виражених та іноді дуже складних коливань ефективності дофамінергічної терапії, таких як інвалідизуюча дискінезія та стани виключення [4]. Спостерігаються складні аксіальні симптоми, такі як синдром Пізи, а пацієнт відчуває постуральну нестабільність зі збільшенням кількості падінь.

Крім того, немоторні симптоми є суттєвим фактором, що впливає на зниження якості життя пацієнтів [4], [1].

Серед немоторних симптомів особливу роль відіграють нейропсихіатричні симптоми. В міжнародному проспективному багатоцентровому дослідженні пацієнтів на пізній стадії хвороби Паркінсона показано, що поширеність депресивних симптомів, апатії та тривоги була дуже високою [5]. У дослідженні на основі анкетування, проведеного серед 89 пацієнтів з хворобою Паркінсона на пізній стадії було показано, що нейропсихіатричні симптоми мають значний вплив на якість життя пацієнтів з хворобою Паркінсона [6]. Крім того, проспективне когортне дослідження з Австралії показало, що після 15–18 років захворювання значна частина пацієнтів з хворобою Паркінсона (84%) демонструють когнітивні порушення, а 48% пацієнтів навіть відповідають критеріям деменції [7].

Еберсбах та ін. в огляді літератури повідомляють, що на цій стадії захворювання пацієнти дуже вразливі до виникнення делірію, тому у разі підозри слід провести ретельне обстеження та, за необхідності, розпочати специфічну терапію [8].

Дисфагія є дуже поширеним симптомом на кінцевій стадії ХП і може призвести до аспіраційної пневмонії та феномену недостатності дози препаратів [9].

Усі вищезгадані симптоми характерні для пацієнтів геріатричної популяції, такі як поліпрагмазія та поліморбідність, у кінцевій фазі захворювання, як показано в нещодавньому огляді літератури [10]. У ретроспективному аналізі медикаментозного лікування 123 стаціонарних пацієнтів з хворобою Паркінсона на пізній стадії, Гретен та ін. показали високу схильність до ускладнень та побічних ефектів або взаємодій ліків у цій групі пацієнтів [11].

Результат

У підсумку, у цій галузі немає рандомізованих контрольованих проспективних досліджень; докази були значною мірою отримані з когортних досліджень та серій випадків. Однак, слід відзначити дослідження CLASP [5] з перспективним міжнародним багатоцентровим підходом як цінне джерело інформації з дуже високою якістю даних.

Заключна стадія ХП визначається розвиненою моторною симптоматикою зі значними обмеженнями автономії або незалежності в повсякденній діяльності. Пацієнти демонструють складні рухові флуктуації та страждають від тяжких нейропсихіатричних симптомів на додаток до інших немоторних симптомів.

Обґрунтування рекомендації

На основі наявних на сьогоднішній день даних неможливо дати чітких рекомендацій щодо характеристики паліативної фази захворювання, оскільки ця фаза захворювання визначається по-різному в різних країнах.

Рекомендація	Нові положення (2023)
З наявних даних можна екстраполювати, • що паліативна фаза ХП характеризується втратою автономії та дуже високим тягарем симптомів • що нейропсихіатричні симптоми, зокрема, відіграють важливу роль у цій фазі захворювання та сприяють погіршенню якості життя • що розлади ковтання, делірій та аспекти, пов'язані з поліпрагмазією, відіграють важливу роль у веденні пацієнтів.	
Сила консенсусу: 93,1%, консенсус	

Запитання 203: Який специфічний медикаментозний та немедикаментозний контроль симптомів можливий на кінцевій стадії захворювання порівняно зі стандартним лікуванням ХП?

Передумова

Пацієнти з хворобою Паркінсона на пізніх стадіях захворювання дуже залежать від сторонньої допомоги у повсякденному житті та мають значні медичні потреби. Це становить значне навантаження на осіб, які здійснюють догляд, та на професійний медперсонал, а також є великим економічним тягарем для сім'ї та системи охорони здоров'я.

На пізній стадії клінічна картина все частіше характеризується немоторними симптомами. На цій фазі ХП пероральне всмоктування ліків часто утруднене або затримується. Це обмежує застосування ліків для контролю симптоматики. З іншого боку, через когнітивні зміни, немедикаментозна терапія можлива лише в обмеженій мірі. Зростаюче обмеження рухливості часто призводить до вторинних ускладнень, таких як переломи або пневмонія.

Доказова база

Є лише оглядові статті про медикаментозну та немедикаментозну терапію та жодних контрольованих досліджень. Під час попереднього огляду було перевірено 3821 статтю, і зрештою для вилучення даних було відібрано 20 статей. Проаналізовані лише звіти про клінічні випадки та оглядові статті. Таким чином, пластирі з ротиготину та ін'єкції апорморфіну найчастіше рекомендувалися для дофамінергічної терапії без клінічних доказів [12]. Застосування ротиготину досліджували в іншому ретроспективному дослідженні, яке показало хороший контроль симптомів, хоча й у низьких дозах [13].

В іншому огляді зазначено, що в більшості випадків дофамінергічна терапія може контролювати симптоми лише субоптимально або не контролює їх зовсім, і що ключову роль відіграють такі підходи, як фізіотерапія, когнітивна стимуляція, логопедія, трудотерапія та діяльність спеціалізованої медсестри з питань хвороби Паркінсона. Жодної наукової бази даних не наведено. Рекомендовано звертатися до проекту PD_PAL H2020, який надасть

детальнішу інформацію [14]. Особливо ті симптоми, які не реагують на дофамінергічну терапію, вважаються проблематичними на пізній стадії [15].

Дослідження, засноване на етнографічних сімейних інтерв'ю, показало, що проживання в будинку для людей похилого віку, який відповідає потребам пацієнта, є найкращим варіантом для пацієнтів з хворобою Паркінсона на останніх стадіях їхньої хвороби та для їхніх родичів [16]. Телемедицина підтримка також може бути корисною на пізній стадії для підтримки контакту з пацієнтами та їхніми родинами [17].

Результат

Таким чином, рандомізованих контрольованих проспективних досліджень немає. Тут також докази були отримані з когортних досліджень та серій випадків. Знову ж таки, слід згадати дослідження CLASP та PD_PAL з проспективним міжнародним багатоцентровим підходом, хоча результати цих досліджень здебільшого ще очікуються. Тому існують припущення щодо медикаментозної та немедикаментозної терапії.

Обґрунтування рекомендації

Виходячи з наявних даних, доказові рекомендації щодо медикаментозної та немедикаментозної терапії на пізній стадії, не є виправданою.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Можуть бути запропоновані такі терапевтичні варіанти: ● Застосування леводопи пацієнтами зі збереженою здатністю ковтати або за наявності у них гастростомії; альтернативою, особливо у випадках труднощів з ковтанням або симптомів кишкової непрохідності, є ректальне введення швидко розчинної леводопи. ● Використання ротиготинового пластиру в низьких дозах, особливо у випадках розладів ковтання ● Застосування апоморфіну підшкірно. (Використовуйте з початковою низькодозовою помповою терапією, без разових ін'єкцій, оскільки паліативна медицина повинна включати якомога менше маніпуляцій з пацієнтом) ● Продовжувати стимулюючі фізіотерапевтичні та нейропсихологічні терапевтичні заходи.	
Сила консенсусу: 90,9%, консенсус	

Запитання 204: Яка паліативна амбулаторна або стаціонарна допомога потрібна пацієнтам з ХП на останній стадії захворювання та їхнім родинам?

Передумова

Паліативна фаза ХП досі мало вивчена. Однак в останні роки відбулася зміна парадигми щодо визначення сфери застосування паліативної допомоги. Паліативна допомога спрямована не лише на полегшення страждань на останніх стадіях захворювання, але й враховує ранні стадії захворювання. Паліативна допомога не обмежується лише знеболенням, а й охоплює всі фізичні, психологічні та духовні проблеми, які погіршують якість життя в процесі прогресування хвороби. Термін «рання інтеграція», вжитий тут, охоплює раннє включення паліативних структур і може бути корисним у подоланні хвороби та підтримці якості життя. Точний час початку паліативної допомоги незрозумілий.

Фізичне та емоційне навантаження на пацієнтів та їхні родини значно зростає протягом цього етапу, як і прямі та непрямі медичні витрати. Більшість родичів вважають себе зобов'язаними доглядати за тяжкохворими пацієнтами вдома, часто не знаючи про доступні варіанти соціальної підтримки.

Наступні принципи застосовуються до паліативної допомоги (як амбулаторної, так і стаціонарної):

- Пацієнти повинні мати доступ до багатoproфільної команди, що включає фізіотерапевта, ерготерапевта, логопеда, психолога, соціального працівника, медсестру та лікаря. Використання мультидисциплінарної команди може призвести до покращення якості життя.

- Спілкування з пацієнтами та родичами має бути відкритим та структурованим, а також включати конкретні цілі та варіанти терапії.

- Наполегливо рекомендується розглядати питання про планування лікування на ранніх стадіях захворювання, особливо до розвитку когнітивних порушень.

- Попередні вказівки можуть бути корисними для планування догляду, але часто вони занадто неконкретні стосовно положень щодо догляду за хворими з хворобою Паркінсона. Лікар повинен надавати структуровані поради та інформацію про їх варіанти та зміст.

Доказова база

Пошук літератури показав, що рандомізованих контрольованих досліджень не було. Було включено п'ятнадцять звітів про клінічні випадки хвороби та оглядових статей.

У рамках систематичного опитування було проведено опитування серед 6442 членів Міжнародного товариства паркінсонізму та рухових розладів, з яких 652 відповіли на анкету щодо ставлення та доступу до паліативної допомоги для пацієнтів з руховими розладами. Було виявлено, що незначна більшість пацієнтів мала доступ до закладів паліативної допомоги (54%). 89% респондентів заявили, що має місце міждисциплінарна паліативна співпраця. Доступ до структур паліативної допомоги був здебільшого ситуативним (у 75% випадків) [18].

Щодо питання про довіреність, було виявлено, що хоча більшість пацієнтів мають попередні розпорядження (69%), їх зміст часто є надто неконкретним щодо положень, специфічних для хвороби Паркінсона. Лікар повинен надавати структуровані поради та інформацію про їх варіанти та зміст [19].

На основі напівструктурованих інтерв'ю з пацієнтами з хворобою Паркінсона, які перебували в будинку для літніх людей протягом одного року, було виявлено, що наразі немає чіткого каталогу критеріїв для інституційної/паліативної допомоги на пізній стадії хвороби Паркінсона. Водночас дані показали, що навантаження на родичів та депресивні симптоми серед родичів зменшуються після госпіталізації пацієнта до будинку для людей похилого віку. Основними причинами госпіталізації до будинку для людей похилого віку були страх мати справу з дуже важкими симптомами хвороби Паркінсона та надмірне навантаження на осіб, що здійснюють догляд [20].

У людей із хворобою Паркінсона спостерігається високий рівень суїцидальних думок. Огляд медичних карток у швейцарській організації з питань евтаназії показав, що 7,2% від загальної кількості запитів надійшли від пацієнтів з ХП та атиповим синдромом Паркінсона. Така висока частка свідчить про порівняно значну представленість пацієнтів із хворобою Паркінсона на евтаназію, порівняно із загальною кількістю запитів та демонструє необхідність інтенсивної психологічної допомоги пацієнтам, особливо на ранній стадії [21].

Через тяжкість симптомів на пізній стадії захворювання, пацієнтів з хворобою Паркінсона часто не включали до систематичних досліджень. Експертний огляд показав, що індивідуальна концепція догляду за пацієнтом повинна ґрунтуватися на його бажаннях, потребах та місцевих умовах. Це може включати догляд у будинку для людей похилого віку, хоспіси, амбулаторну/стаціонарну паліативну допомогу або навіть первинну медичну допомогу. Як посібник з виявлення пацієнтів групи ризику. Наступні критерії використовуються для ідентифікації пацієнтів з групи ризику на пізній стадії захворювання: стадія IV–V за класифікацією Хенна та Яра, тяжка брадикінезія, аксіальні симптоми, помірна дисфагія, порушення нічного сну та/або денна сонливість, деменція, психотичні симптоми, депресивний розлад.

Фактори ризику підвищеної потреби в паліативній допомозі включають проблеми з ковтанням, повторні інфекції, видиме фізичне погіршення, аспіраційну пневмонію, значне зниження когнітивних функцій або втрату ваги [22].

Раптове припинення глибокої стимуляції мозку може призвести до синдрому відміни глибокої стимуляції мозку. Ретроспективний аналіз 446 пацієнтів показав, що заміна генератора на пізній стадії захворювання (n=11) не пов'язана з підвищеним ризиком ускладнень [23].

В одному з оглядів автори продемонстрували, що пацієнти можуть не повідомляти про прогресування симптомів своїм лікарям, оскільки вони бояться змінювати прийом препаратів. Крім того, погана комунікація між лікарями, медсестрами та терапевтами призводить до розчарування та невизначеності серед пацієнтів та їхніх родичів [24].

Результат

Таким чином, існує лише кілька відповідних досліджень. Методи дослідження обмежують значущість результатів: кількість пацієнтів була невеликою, а дизайн втручань був неоднорідним. По суті, існують лише думки експертів щодо питання амбулаторного чи стаціонарного лікування в паліативній стадії захворювання.

Результати показують, перш за все, що багатопрофільна командна робота може забезпечити полегшення не лише пацієнту, але й його родині. Догляд у стаціонарному закладі також може бути корисним для полегшення подібного навантаження.

Дуже важливо провести детальний аналіз симптомів на пізній фазі ХП. Багатопрофільна команда повинна поєднувати потреби пацієнта та його родичів і супроводжувати природний процес вмирання шляхом найкращого можливого контролю симптомів. Детальна довіреність, адаптована до ХП, допомагає визначити індивідуальні побажання пацієнта на останньому етапі життя. Стимулятор для глибокої стимуляції мозку також може бути замінений на пізній стадії захворювання.

Обґрунтування рекомендації

На основі наявних даних поки що неможливо дати конкретних рекомендацій щодо амбулаторного чи стаціонарного лікування пацієнтів з хворобою Паркінсона в останній фазі життя.

Рекомендація	Нові положення (2023)
Можна розглянути можливість • щоб була складена довіреність зі специфічним змістом, пов'язаним з хворобою Паркінсона • госпіталізація в будинок для літніх людей може полегшити навантаження на пацієнтів та їхні родини • пристрій для глибокої стимуляції мозку також може бути замінений на пізній стадії захворювання, особливо за наявності синдрому відміни глибокої стимуляції мозку • багатопрофільна команда повинна працювати разом для задоволення індивідуальних потреб пацієнта.	
Сила консенсусу: 96,6%, сильний консенсус	

Література

1. 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;9:120

2. Miyasaki JM. Palliative care in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(8):367
3. Antonini A, Stoessl AJ, Kleinman LS, Skalicky AM, Marshall TS, Sail KR, et al. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(12):2063-73
4. Schrag A, Hommel A, Lorenzl S, Meissner WG, Odin P, Coelho M, et al. The late stage of Parkinson's -results of a large multinational study on motor and non-motor complications. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;75:91-6
5. Hommel A, Meinders MJ, Lorenzl S, Dodel R, Coelho M, Ferreira JJ, et al. The Prevalence and Determinants of Neuropsychiatric Symptoms in Late-Stage Parkinsonism. *Mov Disord Clin Pract.* 2020;7(5):531-42
6. Eichel HV, Heine J, Wegner F, Rogozinski S, Stiel S, Groh A, et al. Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease Patients Are Associated with Reduced Health-Related Quality of Life and Increased Caregiver Burden. *Brain Sci.* 2022;12(1)
7. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord.* 2005;20(2):190-9
8. Ebersbach G, Ip CW, Klebe S, Koschel J, Lorenzl S, Schrader C, et al. Management of delirium in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2019;126(7):905-12
9. Suttrup I, Warnecke T. Dysphagia in Parkinson's Disease. *Dysphagia.* 2016;31(1):24-32
10. Greten S, Müller-Funogea JJ, Wegner F, Höglinger GU, Simon N, Junius-Walker U, et al. Drug safety profiles in geriatric patients with Parkinson's disease using the FORTA (Fit fOR The Aged) classification: results from a mono-centric retrospective analysis. *J Neural Transm (Vienna).* 2021;128(1):49-60
11. Kliezt M, Greten S, Wegner F, Höglinger GU. Safety and Tolerability of Pharmacotherapies for Parkinson's Disease in Geriatric Patients. *Drugs Aging.* 2019;36(6):511-30
12. Kim W, Watt CL, Enright P, Sikora L, Zwicker J. Management of Motor Symptoms for Patients with Advanced Parkinson's Disease without Safe Oral Access: A Scoping Review. *J Palliat Med.* 2023;26(1):131-41
13. Hindmarsh J, Hindmarsh S, Lee M. Idiopathic Parkinson's Disease at the End of Life: A Retrospective Evaluation of Symptom Prevalence, Pharmacological Symptom Management and Transdermal Rotigotine Dosing. *Clin Drug Investig.* 2021;41(8):675-83
14. Fabbri M, Coelho M, Garon M, Biundo R, Mestre TA, Antonini A, On Behalf Of i C-PC. Personalized Care in Late-Stage Parkinson's Disease: Challenges and Opportunities. *J Pers Med.* 2022;12(5)
15. Rukavina K, Batzu L, Boogers A, Abundes-Corona A, Bruno V, Chaudhuri KR. Non-motor complications in late stage Parkinson's disease: recognition, management and unmet needs. *Expert Rev Neurother.* 2021;21(3):335-52
16. Lex KM, Larkin P, Osterbrink J, Lorenzl S. A Pilgrim's Journey-When Parkinson's Disease Comes to an End in Nursing Homes. *Front Neurol.* 2018;9:1068
17. Katz M. Telehealth increases access to palliative care for people with Parkinson's disease and related disorders. *Ann Palliat Med.* 2020;9(Suppl 1):S75-s9
18. Miyasaki JM, Lim SY, Chaudhuri KR, Antonini A, Piemonte M, Richfield E, et al. Access and Attitudes Toward Palliative Care Among Movement Disorders Clinicians. *Mov Disord.* 2022;37(1):182-9
19. Kliezt M, Öcalan Ö, Schneider N, Dressler D, Stiel S, Wegner F. Advance Directives of German People with Parkinson's Disease Are Unspecific in regard to Typical Complications. *Parkinsons Dis.* 2019;2019:2107821
20. Jensen I, Lescher E, Stiel S, Wegner F, Höglinger G, Kliezt M. Analysis of Transition of Patients with Parkinson's Disease into Institutional Care: A Retrospective Pilot Study. *Brain Sci.* 2021;11(11)

21. Nuebling GS, Butzhammer E, Lorenzl S. Assisted Suicide in Parkinsonian Disorders. *Front Neurol.* 2021;12:656599
22. Fabbri M, Kauppila LA, Ferreira JJ, Rascol O. Challenges and Perspectives in the Management of Late-Stage Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(s1):S75-s83
23. Carlson JD, Palmer M, Hoefer A, Cox E, McLeod P, Mark J, Aldred J. Deep Brain Stimulation Generator Replacement in End-Stage Parkinson Disease. *World Neurosurg.* 2019;128:e683-e7
24. Bouça-Machado R, Titova N, Chaudhuri KR, Bloem BR, Ferreira JJ. Palliative Care for Patients and Families With Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;132:475-50

Критерії діагнозу хвороби Паркінсона Товариства рухових розладів MDS

Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 Oct;30(12):1591-601. doi: 10.1002/mds.26424. PMID: 26474316.

Критерії синдрому паркінсонізму (акінетико-ригідного синдрому):

1. Наявність **брадикінезії** визначається як уповільненість рухів в поєднанні із зниженням амплітуди та/або швидкості рухів або з прогресуючими затримками/зупинками під час виконання рухів.

Примітка: Брадикінезія, як визначено тут, поєднує брадикінезію (уповільненість) та акінезію/гіпокінезію (зниження амплітуди рухів); обидва ці прояви зазвичай присутні при обстеженні, хоча не завжди одночасно (тобто пацієнти не можуть рухатися з нормальною швидкістю та нормальною амплітудою рухів). При паркінсонізмі, зумовленому хворобою Паркінсона, характерне поступове зниження швидкості або амплітуди рухів у процесі їх виконання, що може бути відсутнім при паркінсонізмі іншої етіології.

2. Наявність **ригідності** - оцінюється, як визначено у MDS-UPDRS, за допомогою «повільних пасивних рухів в основних суглобах, коли пацієнт перебуває в розслабленому стані, а лікар виконує пасивні рухи кінцівками та шиєю». Ригідність характеризується відчуттям рівномірного опору типу «свинцевої трубки», тобто опору, незалежного від швидкості пасивного руху. Він не є виключно наслідком нездатності розслабитися, що відрізняє ригідність від спастичності або паратонії. Хоча феномен «зубчастого колеса» часто спостерігається (і може бути зумовлений тремором, випадково відчутним під час оцінки тону), ізольована «зубчаста» ригідність без рівномірного опору типу «свинцевої трубки» не відповідає мінімальним критеріям ригідності.

3. Наявність **тремору спокою** - визначається як тремтіння повністю розслабленої кінцівки з частотою 4-6 Гц, яке зменшується або зникає під час довільного руху. Кінетичний та постуральний тремор самі по собі не відповідають критеріям синдрому паркінсонізму.

Примітка: При хворобі Паркінсона паркінсонічний тремор спокою в руці проявляється й під час тривалого утримання пози (так званий «рекурентний» тремор). Однак для відповідності діагностичним критеріям тремор має також спостерігатися у стані повного спокою. У пацієнтів із супутнім постуральним або кінетичним тремором під час обстеження важливо забезпечити повне розслаблення кінцівки. Частота справжнього тремору спокою зазвичай буде нижчою, ніж супутній тремор дії.

Першим важливим критерієм ХП є наявність синдрому паркінсонізму, що визначається, як поєднання брадикінезії з принаймні одним із таких проявів: тремором спокою або ригідністю.

Діагноз Клінічно встановленої хвороби Паркінсона потребує:

1. Відсутність абсолютних критеріїв вимкнення.
2. Наявність щонайменше 2 підтримуючих критеріїв.
3. Відсутність «червоних прапорців».

Діагноз Клінічно ймовірної хвороби Паркінсона потребує:

1. Відсутність абсолютних критеріїв вимкнення.
2. Присутність «червоних прапорців» нівелюється наявністю підтримуючих критеріїв:

- якщо присутній 1 «червоний прапорець», він має нівелюватись принаймні 1 підтримуючим критерієм

- якщо присутні 2 «червоних прапорці», вони мають нівелюватись 2-ма підтримуючими критеріями.

Для цієї категорії допускається не більше 2-ох «червоних прапорців».

Підтримуючі критерії (відмітьте, якщо критерій позитивний)

- **1.** Чітка та драматично позитивна реакція на дофамінергічну терапію, коли на фоні початкового лікування пацієнт повернувся до нормального або майже нормального рівня функціонування. За відсутності чіткої документації початкової реакції різку реакцію можна класифікувати як:

- а) Виражене покращення зі збільшенням дози або помітне погіршення зі зменшенням дози. Незначні зміни не кваліфікуються. Документуйте це або об'єктивно (>30% у UPDRS III зі зміною лікування), або суб'єктивно (чітко задокументований анамнез помітних змін від компетентного пацієнта або опікуна).

- б) Однозначні та помітні коливання стану ввімкнення/вимкнення, що супроводжуються передбачуваним зниженням ефекту наприкінці дії дози препарату.

- **2.** Наявність леводопа-індукованої дискінезії

- **3.** Тремор спокою в кінцівці, задокументоване під час огляду (в минулому чи під час поточної оцінки)

- **4.** Наявність гіпосмії/аносмії або виявлення симпатичної денервації серця за даними MIBG-сцинтиграфії.

Абсолютні критерії вимкнення

- **1.** Однозначні порушення мозочкових функцій, такі як мозочкова хода, атаксія кінцівок або окорухові розлади мозочкового типу (наприклад, ністагм при фіксації погляду, макроквADRANTні хвильові посмикування, гіперметричні саккади).

- **2.** Вертикальний супрануклеарний параліч погляду донизу або вибіркове уповільнення вертикальних саккад донизу.

- **3.** Діагноз ймовірного поведінкового варіанту фронтотемпоральної деменції або первинної прогресуючої афазії, визначеної відповідно до консенсусних критеріїв протягом перших 5 років захворювання.

- **4.** Паркінсонічні ознаки, обмежені нижніми кінцівками, що відмічаються більше 3 років.

- **5.** Лікування блокатором дофамінових рецепторів або дофамін-знижувальних препаратів у дозі та протягом часу, достатніх для розвитку медикаментозного паркінсонізму.

- **6.** Відсутність достатньої клінічної відповіді на високі дози леводопи, незважаючи на щонайменше помірну тяжкість захворювання.

- 7. Однозначна втрата кіркової чутливості (тобто графестезія, стереогнозія з інтактними первинними сенсорними доменами), чітка ідеомоторна апраксія кінцівок або прогресуюча афазія.

- 8. Нормальна функціональна нейровізуалізація пресинаптичної дофамінергічної системи.

- 9. Задokumentований альтернативний стан, відомий як причина паркінсонізму та має правдоподібний причинно-наслідковий зв'язок із симптомами пацієнта. Або лікар-експерт, що оцінює пацієнта, на основі повної діагностичної оцінки вважає, що альтернативний синдром є більш імовірним, ніж хвороба Паркінсона.

«Червоні прапорці»

- 1. Швидке прогресування порушення ходи, що вимагає регулярного використання інвалідного візка протягом 5 років від початку захворювання.

- 2. Повна відсутність прогресування рухових симптомів або ознак протягом 5 або більше років, якщо стабільність не пов'язана з лікуванням.

- 3. Рання бульбарна дисфункція: тяжка дисфонія або дизартрія (мовлення нерозбірливе більшу частину часу) або тяжка дисфагія (що вимагає м'якої їжі, назогастрального зонда або годування через гастростому) протягом перших 5 років.

- 4. Інспіраторна дихальна дисфункція: денний або нічний інспіраторний стридор або часті інспіраторні зітхання.

- 5. Тяжка вегетативна недостатність протягом перших 5 років захворювання, що може включати:

- а) Ортостатичну гіпотензію — ортостатичне зниження артеріального тиску протягом 3 хвилин після стояння щонайменше на 30 мм рт. ст. систолічного або 15 мм рт. ст. діастолічного, за відсутності зневоднення, прийому ліків або інших захворювань, які могли б правдоподібно пояснити вегетативну дисфункцію, або

- б) Тяжку затримку сечі або нетримання сечі протягом перших 5 років захворювання (за винятком тривалого або незначного стресового нетримання сечі у жінок), що не є просто функціональним нетриманням. У чоловіків затримка сечі не повинна бути пов'язана із захворюванням передміхурової залози та має бути пов'язана з еректильною дисфункцією.

- 6. Рецидивні (>1/рік) падіння через порушення рівноваги протягом 3 років від початку захворювання.

- 7. Непропорційний антероколіс (дистонічний) або контрактури кистей/стоп протягом перших 10 років.

- 8. Відсутність будь-яких поширених немоторних ознак захворювання, незважаючи на 5-річну тривалість захворювання. До них належать порушення сну (безсоння, пов'язане з підтримкою сну, надмірна денна сонливість, симптоми розладу поведінки у фазі REM-сну), вегетативна дисфункція (закреп, денні позиви до сечовипускання, симптоматичний ортостаз), гіпосмія або психіатрична дисфункція (депресія, тривога або галюцинації).

● 9. Пірамідні знаки, які не мають іншого пояснення, що проявляються у вигляді центральних парезів або чітких патологічних рефлексів (за винятком легкої асиметрії рефлексів та ізольованої розгинальної стопної реакції).

● 10. Двосторонній симетричний паркінсонізм: пацієнт або доглядач повідомляє про двосторонній початок симптомів без переважання сторони, і переважання однієї сторони не спостерігається при об'єктивному обстеженні.

	Так	Ні
Застосування Критеріїв:		
1. Чи є у пацієнта паркінсонізм, як визначено критеріями MDS?	☐	☐
Якщо ні, то не можна діагностувати ні ймовірну, ні клінічно встановлену ХП. Якщо так:		
2. Чи є якісь абсолютні критерії вимкнення?	☐	☐
Якщо «так», то не можна діагностувати ні ймовірну, ні клінічно встановлену ХП. Якщо ні:		
3. Кількість наявних «червоних прапорців» _____		
4. Кількість наявних підтримуючих критеріїв _____		
5. Чи є принаймні 2 підтверджуючі критерії та немає «червоних прапорців»? Якщо так, пацієнт відповідає критеріям клінічно встановленої ХП. Якщо ні:	☐	☐
6. Чи є більше 2 «червоних прапорців»? Якщо «так», то ймовірну ХП не можна діагностувати. Якщо ні:	☐	☐
7. Чи кількість «червоних прапорців» дорівнює або є меншою за кількість підтримуючих критеріїв? Якщо так, пацієнт відповідає критеріям ймовірної ХП	☐	☐

***Модифікована шкала стадій Хен та Яра
(Hoehn and Yahr stages scale)***

Стадія 1.0: Тільки одnobічне ураження.

Стадія 1.5: Одnobічне та аксіальне ураження.

Стадія 2.0: Двобічне ураження без порушення рівноваги.

Стадія 2.5: Легке двобічне ураження з відновленням після виконання тесту на постуральні рефлекси.

Стадія 3.0: Легке або помірне двобічне ураження, порушення постурального рефлексу, але збережена фізична незалежність.

Стадія 4.0: Важка інвалідність, все ще здатний ходити та стояти без сторонньої допомоги.

Стадія 5.0: Прикутий до інвалідного візка або ліжка без сторонньої допомоги.

Уніфікована шкала оцінки хвороби Паркінсона Міжнародного товариства рухових розладів (MDS-UPDRS)

Частина 1. Немоторні аспекти повсякденного життя (nM-EDL)

Дана частина шкали оцінює вплив немоторних симптомів ХП на повсякденну активність пацієнтів. Вона містить 13 питань. Частина 1А (6 питань) виконується дослідником (лікарем) та орієнтована на оцінку складної поведінки. Частина 1В представлена опитувальником, що включає 7 питань, для самооцінки пацієнтом немоторних проявів повсякденної активності.

Частина 1А:

Під час виконання частини 1А лікар повинен керуватися такими правилами:

1. Позначте у верхній частині бланка, від кого отримані відповіді: від пацієнта, особи, яка доглядає, або і пацієнта, і особи, яка доглядає, у рівній пропорції.
 2. Відповіді на запитання повинні відображати період попереднього тижня, включаючи день збирання інформації.
 3. Усі оцінки повинні мати ціле значення (не допускаються оцінки у півбала або пропущені пункти). Якщо за будь-яким пунктом оцінка не може бути зроблена (наприклад, пацієнт не ходить), у відповідному пункті має бути позначено НО (неможливо оцінити).
 4. Відповіді повинні відображати звичайний рівень функції і при опитуванні пацієнта необхідно використовувати слова «зазвичай», «найчастіше», «велику частину часу».
 5. Кожне питання супроводжується пояснювальним текстом (інструкціями для пацієнта або особи, яка доглядає), який Ви повинні їм зачитати. Після цього Ви можете поставити додаткові питання для оцінки симптому, вказаного в інструкції для досліджувачого.
- Ви **НЕ ПОВИННІ ЗАЧИТАТИ КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ** пацієнту або особі, яка доглядає, оскільки вони містять медичну термінологію.
- Грунтуючись на опитуванні та клінічному аналізі, ви повинні вибрати для оцінки найкращу отриману відповідь.
6. У пацієнта можуть бути коморбідні захворювання або інші медичні стани, що впливають на його функції. Ви разом із пацієнтом повинні оцінити проблему у тому вигляді, в якому вона існує, не намагаючись розмежувати вплив ХП чи іншого захворювання.

Приклад спрямованого розпитування за різних варіантів відповідей для частини 1А.

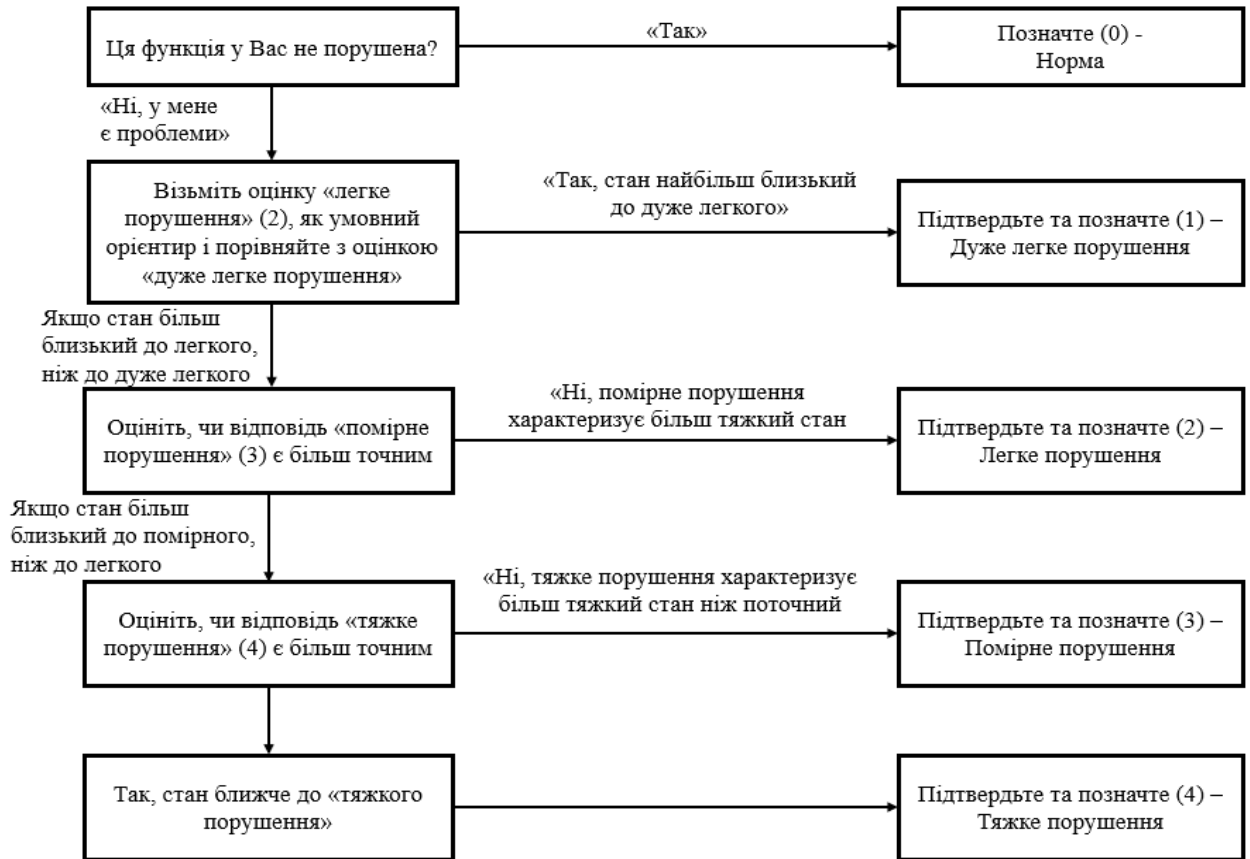
Запропоновані стратегії призначені для отримання найбільш точних відповідей:

Після прочитання інструкції пацієнту Ви повинні оцінити всю функцію в цілому, з'ясовуючи під час обговорення, чи вона є нормальною чи порушеною. Якщо ваші питання не виявили порушення цієї функції, слід поставити 0 і перейти до наступного питання.

Якщо питання виявили порушення цієї функції, оцініть виразність цього порушення щодо оцінки, що відповідає середині діапазону можливих оцінок ступеня тяжкості (відповідає оцінці 2 або легкого розладу): стан пацієнта може відповідати цьому рівню, бути легшим або тяжчим. Не зачитуйте пацієнтові формулювання варіантів оцінки, оскільки у них використано медичну термінологію. Ви повинні поставити пацієнтові достатньо питань, щоб вибрати відповідну оцінку.

Перебираючи варіанти оцінки щодо вибраного орієнтира, необхідно знайти найбільш точний варіант відповіді, виключивши при цьому вказані вище і нижче варіанти.

Схема



MDS UPDRS

Частина 1. Немоторні аспекти повсякденного життя (nM-EDL)

Частина 1А: Складні види поведінки (заповнюється досліджувачим)

Джерело інформації:

☐ Пацієнт ☐ Доглядаюча особа ☐ Пацієнт і особа, яка доглядає, однаково

Зачитується пацієнту: Я збираюся поставити Вам 6 питань про те, що з вами відбувається або, можливо, не відбувається. Деякі питання стосуються частих проблем, інші – рідкісніші для Вас. Якщо у Вас є проблема в одній з цих сфер, будь ласка, виберіть найбільш точну відповідь, яка відображає те, як Ви себе відчували **БІЛЬШУ ЧАСТИНУ ЧАСУ ПРОТЯГОМ ОСТАННЬОГО ТИЖНЯ**. Якщо Вас ця проблема не турбує, Ви можете просто відповісти НІ. Я маю намір якомога ретельніше обстежити Вас, тому ставитиму питання про проблеми, які Ви, можливо, не відчуваєте.

1.1 КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ

Інструкції для досліджувачого: Оцініть всі типи зміни когнітивних функцій, включаючи уповільнення когнітивної діяльності, порушення мислення, зниження пам'яті, порушення уваги та орієнтації. Оцініть їх вплив на повсякденну життєдіяльність з точки зору пацієнта та/або особи, яка доглядає.

Інструкції для пацієнта (і особи, яка доглядає): За останній тиждень виникали у Вас проблеми, пов'язані з неможливістю згадати щось, підтримати розмову, утримувати увагу, чітко мислити або орієнтуватися в будинку чи місті?

(Якщо ТАК, дослідник попросить пацієнта або особу, яка доглядає, дати пояснювальну інформацію).

0: Норма: Немає когнітивних порушень.

1: Дуже легкі: Визнаються пацієнтом або особою, яка доглядає, але не перешкоджають здатності пацієнта підтримувати нормальний рівень активності та взаємодію з оточуючими.

2: Легкі: Клінічно виявляється когнітивна дисфункція з незначним впливом на здатність пацієнта підтримувати нормальний рівень активності та взаємодію з оточуючими.

3: Помірні: Когнітивний дефіцит обмежує, але не виключає здатність пацієнта підтримувати нормальний рівень активності та взаємодію з оточуючими.

4: Тяжкі: Когнітивна дисфункція унеможлиблює підтримку пацієнтом нормального рівня активності та взаємодію з оточуючими.

1.2. ГАЛЮЦИНАЦІЇ ТА ПСИХОЗ

Інструкції для досліджувачого: Оцініть наявність ілюзій (спотворене сприйняття реальних стимулів) і галюцинацій (спонтанні помилкові сприйняття). Візьміть до уваги всі основні сенсорні модальності (зорова, слухова, тактильна, нюхова, смакова). Оцініть як несформовані (хибні відчуття присутності чи проходження), і сформовані (чітко деталізовані) сприйняття. Оцініть критику пацієнта до галюцинацій, наявність марення або параноїдного мислення.

Інструкції для пацієнта (і особи, яка доглядає): За останній тиждень чи бачили Ви, чули або відчували те, що реально не існувало?

(Якщо ТАК, що досліджує просить пацієнта або особа, яка доглядає, дати пояснювальну інформацію).

0: Норма: Немає галюцинацій чи психотичної поведінки.

1: Дуже легкі: Ілюзії або несформовані галюцинації, але пацієнт ставиться до них із критикою.

2: Легкі: Сформовані галюцинації, не пов'язані із зовнішніми стимулами, без втрати критики.

3: Помірні: Сформовані галюцинації зі втратою критики.

4: Тяжкі: Маячня або параноїдні розлади.

1.3 ДЕПРЕСІЯ

Інструкції для досліджувачого: Зверніть увагу на знижений фон настрою, смуток, безнадійність, відчуття порожнечі та втрату відчуття задоволення. Оцініть наявність цих проявів та їх тривалість за останній тиждень, а також їх вплив на здатність пацієнта підтримувати повсякденну активність та вступати у взаємодію з оточуючими.

Інструкції для пацієнта (і особи, яка доглядає): За останній тиждень чи відчували Ви пригніченість, смуток, безнадійність, нездатність насолоджуватися? Якщо ТАК, чи зберігалися ці прояви довше 1 дня? Чи ускладнювали ці прояви виконання Ваших повсякденних справ та спілкування з людьми?

(Якщо ТАК, то досліджуючий просить пацієнта або особу, яка доглядає, дати пояснювальну інформацію).

0: Норма: Немає депресії.

1: Дуже легка: Епізоди пригніченого настрою, кожен із яких триває трохи більше 1 дня; без порушення здатності пацієнта підтримувати нормальний рівень активності та взаємодії з оточуючими.

2: Легка: Пригнічений настрій зберігається більше 1 дня, але без порушення здатності пацієнта підтримувати нормальний рівень активності та взаємодії з оточуючими.

3: Помірна: Пригнічений настрій обмежує, але не усуває повністю підтримання пацієнтом нормального рівня активності та взаємодії з оточуючими.

4: Тяжка: Пригнічений настрій унеможлиблює підтримку пацієнтом нормального рівня активності та взаємодії з оточуючими.

1.4 ТРИВОГА

Інструкції для досліджувачого: Виявіть наявність нервозності, внутрішньої напруги, занепокоєння або тривоги (включаючи панічні атаки) за останній тиждень, визначте їх тривалість та вплив на здатність пацієнта здійснювати повсякденну активність та взаємодію з оточуючими.

Інструкції для пацієнта (і особи, яка доглядає): За останній тиждень чи відчували Ви нервозність, занепокоєння чи внутрішню напругу? Якщо ТАК, то чи тривали ці відчуття довше 1 дня? Чи ускладнювали ці прояви виконання Ваших повсякденних справ чи спілкування з людьми?

(Якщо ТАК, що досліджувачий просить пацієнта або особу, яка доглядає, дати пояснювальну інформацію).

0: Норма: Немає тривожних відчуттів.

1: Дуже легка: Тривожні відчуття зберігаються одночасно трохи більше 1 дня; не порушують здатність пацієнта підтримувати нормальний рівень повсякденної активності та вступати у взаємодію з оточуючими.

2: Легка: Тривожні відчуття зберігаються більше 1 дня, але не порушують здатність пацієнта підтримувати нормальний рівень активності та взаємодії з оточуючими.

3: Помірна: Тривожні відчуття обмежують, але виключають здатність пацієнта підтримувати нормальний рівень активності та взаємодії з оточуючими.

4: Тяжка: Тривожні відчуття унеможливають підтримання нормального рівня активності та взаємодії з оточуючими.

1.5 АПАТІЯ

Інструкції для досліджувачого: Зверніть увагу на спонтанну активність, наполегливість, мотивацію та ініціативність. Оцініть вплив зниженого рівня цих характеристик на повсякденну активність та взаємодію з оточуючими. Дослідник повинен спробувати диференціювати прояви апатії від схожих симптомів, які найімовірніше пов'язані з депресією.

Інструкції для пацієнта (і особи, яка доглядає): За останній тиждень чи відзначали Ви відсутність бажання робити щось або проводити час з іншими людьми?

(Якщо ТАК, лікар просить пацієнта або особу, яка доглядає, дати пояснювальну інформацію).

0: Норма: Немає апатії.

1: Дуже легка: Визнається пацієнтом або особою, яка доглядає, але не впливає на здатність пацієнта підтримувати нормальний рівень активності та взаємодії з оточуючими.

2: Легка: Апатія порушує окремі види активності та взаємодії з оточуючими.

3: Помірна: Апатія порушує більшість видів активності та взаємодій з оточуючими.

4: Тяжка: Пасивність і відстороненість, повна втрата ініціативи.

1.6 ПРОЯВИ СИНДРОМУ ДОФАМІНОВОЇ ДИЗРЕГУЛЯЦІЇ

Інструкції для досліджувачого: Оцініть залученість пацієнта до різних видів діяльності, включаючи незвичайну або надмірну пристрасть до азартних ігор (наприклад, казино або лотереї), незвичайні або надмірні сексуальні бажання або інтереси (наприклад, раптовий інтерес до порнографії, мастурбації, (хобі, розбирання предметів на частини, сортування та розкладання по порядку) або додатковий прийом ліків без призначення лікаря, не пов'язаний із медичними причинами (як прояв пристрасті до препарату). Оцініть вплив цієї патологічної активності/поведінки на життєдіяльність пацієнта, життя його сім'ї та соціальні взаємини (включаючи необхідність позичати гроші або інші фінансові труднощі, наприклад, пов'язані з витрачанням грошей на кредитні карті, великі сімейні конфлікти, відволікання від роботи, пропуск їжі, недостатній сон у зв'язку з цією діяльністю).

Інструкції для пацієнта (і особи, яка доглядає): Чи відчували Ви за останній тиждень надзвичайно сильні бажання, які було складно контролювати? Чи відчували Ви потребу робити щось або думати про що-небудь і Вам було важко припинити це?

(Як приклад, наведіть пацієнтові пристрасть до азартних ігор (заклопотаність підтриманням чистоти, використання комп'ютера, прийом надлишкової кількості ліків, підвищений інтерес до їжі або сексу). Використовуйте приклади, які безпосередньо стосуються цього пацієнта).

0: Норма: Немає проблем.

1: Дуже легкі: Проблеми присутні, але зазвичай не є причиною будь-яких труднощів для пацієнта, його сім'ї або осіб, які доглядають.

2: Легкі: Проблеми присутні і є причиною деяких труднощів у житті пацієнта та його сім'ї.

3: Помірні: Проблеми існують і є причиною значних труднощів у житті пацієнта та його сім'ї.

4: Тяжкі: Проблеми присутні і порушують нормальну діяльність пацієнта та його взаємодію з оточуючими, а також заважають підтримувати звичний рівень життя пацієнта та його сім'ї.

Залишилися питання в частині I (Немоторні аспекти повсякденного життя): [Порушення сну, Денна сонливість, Біль та інші сенсорні відчуття, Порушення сечовипускання, Закрепи, Запаморочення при вставанні, Втома] включені в Опитувальник для пацієнта, разом з усіма питаннями Частини II (Моторні аспекти повсякденного життя).

Опитувальник для пацієнта

Інструкція:

Даний опитувальник дозволить дізнатися про те, що Ви відчуваєте у повсякденному житті. У ньому 20 питань. Ми постаралися не втратити нічого, і деякі питання можуть не мати до Вас ніякого відношення ні в даний момент, ні взагалі. Якщо у Вас немає будь-якої проблеми, просто позначте 0, що означає НІ.

Будь ласка, прочитайте кожне з питань уважно та вивчіть усі запропоновані варіанти відповідей перш ніж відзначити ту, яка найбільше відповідає Вашому стану.

Нам необхідно дізнатися про Ваш стан за останній тиждень, включаючи сьогоднішній день. У деяких пацієнтів стан може змінюватись протягом дня. Однак на кожне запитання потрібно дати тільки один варіант відповіді, тому, будь ласка, виберіть той, який краще відображає Ваш стан більшу частину часу.

У Вас можуть бути інші захворювання, окрім хвороби Паркінсона. Не намагайтеся відокремити їхній вплив від впливу хвороби Паркінсона. Просто виберіть найкращий варіант відповіді на кожне з питань.

При відповіді використовуйте лише бали 0, 1, 2, 3, 4 та нічого іншого. Не залишайте пропусків.

Ваш лікар або медсестра можуть допомогти роз'яснити суть питання, але відповідати на них повинен сам пацієнт: або самостійно, або за допомогою особи, що доглядає.

Хто заповнював опитувальник? (Виберіть найбільш точний варіант)

☐ Пацієнт ☐ Доглядаюча особа ☐ Пацієнт і особа, яка доглядає, однаково.

Частина 1: Немоторні аспекти повсякденного життя (nM-EDL)

1.7 ПОРУШЕННЯ СНУ

Чи Вам було важко заснути вночі або проспати всю ніч за останній тиждень? Наскільки Ви відчуваєте себе вранці після сну?

0: Норма: Немає порушень.

1: Дуже легкі: Порушення сну є, але зазвичай не заважають спати протягом всієї ночі.

2: Легкі: Порушення сну викликають деякі труднощі, що заважають спати всю ніч.

3: Помірні: Порушення сну викликають значні труднощі, що заважають спати протягом усієї ночі, але я зазвичай сплю більше половини ночі.

4: Тяжкі: Я зазвичай не сплю більшу частину ночі.

1.8 ДЕННА СОНЛИВІСТЬ

Чи важко Вам залишатися пильним протягом дня за останній тиждень?

0: Норма: Немає денної сонливості.

1: Дуже легка: Денна сонливість проявляється, але я можу цьому чинити опір і залишаюся в пильному стані.

2: Легка: Іноді я засинаю, коли залишаюся один і перебуваю в розслабленому стані, наприклад, при читанні чи перегляді телевізора.

3: Помірна: Я іноді засинаю в невідповідний момент, наприклад, при їді або розмові з іншими людьми.

4: Тяжка: Я часто засинаю в невідповідний момент, наприклад, при прийомі їжі або розмові з іншими людьми.

1.9 БІЛЬ І ІНШІ СЕНСОРНІ ВІДЧУВАННЯ

Чи виникали у Вас за останній тиждень неприємні відчуття в тілі, наприклад, біль, тяжкість, поколювання, болючі спазми м'язів?

0: Норма: Немає неприємних відчуттів.

1: Дуже легкі: Я маю неприємні відчуття, проте це не заважає мені займатися чимось або контактувати з іншими людьми.

2: Легкі: Ці відчуття приносять мені деякі незручності, коли я займаюся чимось або контактую з іншими людьми.

3: Помірні: Ці відчуття створюють значні проблеми, але вони не змушують мене припинити займатися чимось або відмовитися від контактів з іншими людьми.

4: Тяжкі: Ці відчуття змушують мене припинити займатися чимось або відмовитися від контактів з іншими людьми.

1.10 ПОРУШЕННЯ СЕЧОВИПУСКАННЯ

Чи виникали у Вас за останній тиждень проблеми з контролем над сечовипусканням? Наприклад, раптові позиви на сечовипускання, надто часте сечовипускання чи нетримання сечі?

0: Норма: Немає порушень.

1: Дуже легкі: У мене буває прискорене або раптове сечовипускання, яке буває важко стримувати, проте ці проблеми не ускладнюють мою повсякденну активність.

2: Легкі: Проблеми з сечовипусканням викликають деякі труднощі у моїй повсякденній активності, однак у мене не буває нетримання сечі.

3: Помірні: Проблеми із сечовипусканням викликають значні труднощі у моїй повсякденній активності, у тому числі пов'язані з нетриманням сечі.

4: Тяжкі: Я не можу контролювати сечовипускання та використовую памперси або сечоприймач або у мене катетер у сечовому міхурі.

1.11 ЗАКРЕПИ

Чи виникали у Вас зазвичай за останній тиждень труднощі з випорожненням кишечника?

0: Норма: Закрепи відсутні.

1: Дуже легкі: У мене бувають закрепни, і мені потрібні додаткові зусилля для спорожнення кишечника, проте це не порушує моєї активності чи комфорту.

2: Легкі: Закрепи дещо ускладнюють мою життєдіяльність або є джерелом дискомфорту.

3: Помірні: Закрепи значно ускладнюють мою життєдіяльність і є джерелом дискомфорту, але не змушують утриматися від будь-якої активності.

4: Тяжкі: При випорожненні кишечника я змушений вдаватися до фізичної допомоги іншої особи.

1.12 ЗАПАМОРОЧЕННЯ ПІД ЧАС ВСТАВАННЯ

Чи відчували Ви за останній тиждень непритомний стан, запаморочення чи нестійкість, коли Ви вставали після перебування у положенні сидючи чи лежачи?

0: Норма: Немає відчуття запаморочення чи нестійкості під час вставання.

1: Дуже легке: При вставанні виникають відчуття запаморочення або нестійкості, проте вони не ускладнюють моє повсякденне життя.

2: Легке: Відчуття запаморочення чи нестійкості змушують мене триматися за опору, але мені не потрібно сісти чи лягти.

3: Помірне: Відчуття запаморочення чи нестійкості змушують мене сісти чи лягти, щоб не впасти чи знепритомніти.

4: Тяжке: Я падаю або втрачаю свідомість у зв'язку з запамороченням або відчуттям нестійкості.

1.13 ВТОМА

Чи відчували Ви постійну втоми за останній тиждень? Причому це відчуття не пов'язане із сонливістю чи сумним настроєм.

0: Норма: Немає втоми.

1: Дуже легка: Втома присутня, але не ускладнює виконання дій чи контактів з іншими людьми.

2: Легка: Втома викликає певні труднощі при виконанні дій або контактах з іншими людьми.

3: Помірна: Втома спричиняє значні труднощі при виконанні дій або контактах з іншими людьми.

4: Тяжка: Втома змушує мене припинити будь-яку активність чи контакти з іншими людьми.

Частина II

Моторні аспекти повсякденного життя

2.1 МОВЛЕННЯ

Чи відмічали Ви зазвичай за останній тиждень проблеми з вимовою?

0: Норма: Немає проблем.

1: Дуже легкі порушення: Моя мова недостатньо гучна, чітка чи виразна, проте іншим людям не доводиться мене перепитувати.

2: Легкі порушення: Моя мова змушує інших людей іноді перепитувати мене, але не щодня.

3: Помірні порушення: Через невиразність моєї мови іншим людям доводиться щодня мене перепитувати, хоча більшість часу мова зрозуміла.

4: Тяжкі порушення: Більшу частину часу чи увесь час мова залишається повністю незрозумілою.

2.2. СЛИНА І СЛИНОТЕЧА

Чи відчували Ви зазвичай за останній тиждень виділення надлишкової кількості слини під час неспання чи сну?

0: Норма: Немає проблем.

1: Дуже легке: У мене дуже багато слини, але вона не стікає з рота.

2: Легке: У мене незначна слинотеча під час сну, але її немає, коли я не сплю.

3: Помірне: У мене незначна слинотеча під час неспання, але мені зазвичай не потрібні серветки або хустку.

4: Тяжке: У мене настільки сильна слинотеча, що мені потрібно регулярно користуватися серветками або хусткою для захисту мого одягу.

2.3 ЖУВАННЯ ТА КОВТАННЯ

Чи виникали у Вас зазвичай за останній тиждень проблеми з ковтанням таблеток або їжею? Чи потребуєте Ви подрібнення таблеток, прийому більш м'якої подрібненої або протертої їжі, щоб уникнути поперхування?

0: Норма: Немає проблем.

1: Дуже легкі порушення: Я відзначаю сповільненість жування або потребу в додаткових зусиллях під час ковтання, але не давлюся і не потребую спеціально приготовленої їжі.

2: Легкі порушення: Мені доводиться ділити мої таблетки або спеціально готувати їжу через проблеми з жуванням або ковтанням, але я жодного разу не давився за останній тиждень.

3: Помірні порушення: я давився принаймні один раз за останній тиждень.

4: Тяжкі: Мені потрібне зондове харчування через проблеми з жуванням і ковтанням.

2.4 ПРИЙМАННЯ ЇЖІ

Чи виникали у Вас зазвичай за останній тиждень труднощі з їжею або використанням столових приладів? Наприклад, труднощі при утриманні їжі пальцями, користуванні ножом, виделкою, ложкою чи паличками.

0: Норма: Немає проблем.

1: Дуже легкі порушення: Прийом їжі сповільнений, але я не потребую допомоги і їм акуратно.

2: Легкі порушення: Прийом їжі уповільнений і в мене іноді випадає їжа, мені може знадобитися допомога при деяких діях, наприклад, при розрізанні м'яса.

3: Помірні порушення: Мені необхідна допомога при виконанні багатьох дій, пов'язаних з їдою, але деякі я виконую сам.

4: Тяжкі порушення: Мені необхідна допомога при всіх або майже при всіх діях, пов'язаних з їжею.

2.5 ВДЯГАННЯ

Чи відчували Ви зазвичай за останній тиждень труднощі з одяганням? Наприклад, чи одягалися Ви повільно, чи була Вам потрібна допомога, щоб застібнути гудзики або «блискавку», одягнути чи зняти одяг чи прикраси?

0: Норма: Немає проблем.

1: Дуже легкі порушення: Я одягаюся повільно, але не потребую допомоги.

2: Легкі порушення: Я одягаюся повільно, і мені потрібна допомога при виконанні деяких дій (наприклад, при застібці гудзиків або надяганні браслета).

3: Помірні порушення: Мені потрібна допомога при виконанні багатьох дій при одяганні.

4: Тяжкі порушення: Мені потрібна допомога при виконанні більшості або всіх дій, пов'язаних з одяганням.

2.6 ГІГІЄНА

Чи зазначали Ви зазвичай за останній тиждень уповільненість або необхідність сторонньої допомоги при вмиванні, прийнятті ванни, голінні, чищенні зубів, зачісуванні або виконанні інших дій, пов'язаних з особистою гігієною?

0: Норма: Немає проблем.

1: Дуже легкі порушення: Я все роблю повільно, але не потребую сторонньої допомоги.

2: Легкі порушення: я потребую сторонньої допомоги при виконанні деяких гігієнічних процедур.

3: Помірні порушення: Мені потрібна допомога у виконанні багатьох гігієнічних процедур.

4: Тяжкі порушення: Мені потрібна допомога у виконанні більшості або всіх гігієнічних процедур.

2.7 ПОЧЕРК

Чи зазначали Ви зазвичай за останній тиждень, що люди зазнають труднощів при читанні написаного Вами?

0: Норма: Немає проблем.

1: Дуже легкі порушення: Я пишу повільно, ніяково, незграбно, але всі слова зрозумілі.

2: Дуже легкі порушення: Деякі слова незрозумілі та їх складно прочитати.

3: Помірні порушення: Багато слів незрозумілі і важко читаються.

4: Тяжкі порушення: Більшість слів або всі слова не піддаються прочитанню.

2.8. ЗАНЯТТЯ ХОБІ ТА ІНШОЮ ДІЯЛЬНІСТЮ

Чи відчували Ви зазвичай за останній тиждень труднощі під час заняття своїм хобі чи інших дій, які Вам хотілося б виконати?

0: Норма: Немає проблем.

1: Дуже легкі порушення: Я трохи повільний, але легко впораюся з цими заняттями.

2: Легкі порушення: У мене виникають труднощі при цих заняттях.

3: Помірні порушення: У мене виникають значні труднощі при цих заняттях, але з більшістю з них я впораюся.

4: Тяжкі порушення: Я не впораюся з усіма цими заняттями або більшістю з них.

2.9 ПОВОРОТИ В ЛІЖКУ

Чи відчували Ви зазвичай за останній тиждень труднощі при повороті в ліжку?

0: Норма: Немає проблем.

1: Дуже легкі порушення: У мене виникають деякі труднощі при повороті в ліжку, але мені не потрібна допомога.

2: Легкі порушення: У мене виникають значні труднощі при повороті в ліжку і іноді потрібна стороння допомога.

3: Помірні порушення: Щоб повернутись у ліжку, мені часто потрібна стороння допомога.

4: Тяжкі порушення: Я не можу повернутися в ліжку без сторонньої допомоги.

2.10 ТРЕМОР

Чи відчували Ви зазвичай за останній тиждень тремтіння?

0: Норма: Ні, у мене не буває тремтіння.

1: Дуже легкий: Тремтіння виникає, але не ускладнює будь-яких дій.

- 2: Легкий: Тремтіння ускладнює лише деякі дії.
- 3: Помірний: Тремтіння ускладнює багато моїх повсякденних дій.
- 4: Тяжкий: Тремтіння ускладнює всі або майже всі дії.

2.11 ВСТАВАННЯ З ЛІЖКА, СИДІННЯ АВТОМОБІЛЯ АБО ГЛИБОКОГО КРІСЛА

Чи відчували Ви зазвичай за останній тиждень труднощі під час вставання з ліжка, сидіння автомобіля чи глибокого крісла?

- 0: Норма: Немає проблем.
- 1: Дуже легкі порушення: Я встаю повільно або незграбно, але зазвичай можу це зробити з першої спроби.
- 2: Легкі порушення: Щоб встати, мені потрібно більше однієї спроби або я зрідка потребую допомоги.
- 3: Помірні порушення: Щоб підвестися, мені час від часу потрібна допомога, але в більшості випадків я можу зробити це самостійно.
- 4: Тяжкі порушення: Мені потрібна допомога в більшості випадків або завжди.

2.12 ХОДЬБА ТА ПІДТРИМКА РІВНОВАГИ

Чи відчували Ви зазвичай за останній тиждень труднощі з утриманням рівноваги та ходьбою?

- 0: Норма: Немає проблем.
- 1: Дуже легкі порушення: Я трохи сповільнений або можу підтягувати ногу, але при ходьбі ніколи не використовую допоміжних засобів.
- 2: Легкі порушення: Я іноді використовую допоміжні засоби при ходьбі, але не потребую сторонньої допомоги.
- 3: Помірні порушення: Я зазвичай використовую допоміжні засоби [тростина або ходунки] при ходьбі, щоб не впасти, але зазвичай не потребую сторонньої допомоги.
- 4: Тяжкі порушення: Мені зазвичай потрібна підтримка іншої людини, щоб не впасти під час ходьби.

2.13 ЗАСТИГАННЯ

Чи зазначали Ви зазвичай за останній тиждень, що при ходьбі Ви раптово зупиняєтеся або застигаєте, ніби стопи приклеїлися до підлоги?

- 0: Норма: Немає проблем.
- 1: Дуже легкі: У мене виникають короткочасні застигання, але я можу легко розпочати рух знову; я не потребую допомоги іншої людини або допоміжних засобів (тростини або ходунків) у зв'язку із застиганнями.
- 2: Легкі: У мене виникають застигання і мені буває важко почати рух знову, але я не потребую сторонньої допомоги або допоміжних засобів (тростини або ходунків) у зв'язку із застиганнями.
- 3: Помірні: При застиганні мені буває дуже важко розпочати рух знову, і через це я іноді змушений вдаватися до допомоги іншої людини або допоміжних засобів.
- 4: Тяжкі: Через застигання більшу частину часу або постійно мені потрібні допоміжні засоби або стороння допомога.

Це кінець опитувальника. Під час опитування ми могли запитати про проблеми, яких у Вас ніколи не було і ніколи не буде. Не у всіх пацієнтів з'являються всі ці проблеми, але вони можливі, тому кожному пацієнту важливо відповісти на всі питання.

Дякуємо Вам за Ваш час та уважне заповнення опитувальника.

Частина III ДОСЛІДЖЕННЯ РУХОВИХ ФУНКЦІЙ

Дана частина шкали призначена для оцінки рухових симптомів ХП. При виконанні частини III MDS-UPDRS дослідник повинен керуватися такими інструкціями.

У верхній частині бланка слід зазначити, чи пацієнт приймає препарати для лікування симптомів ХП, і, якщо він приймає леводопу, - час від моменту прийому останньої дози.

Крім того, якщо пацієнт приймає препарати для лікування симптомів ХП, зробіть позначку клінічного стану пацієнта, використовуючи наступні визначення:

«Ввімкнення» - типовий функціональний стан на фоні дії препарату за умови хорошої реакції на нього.

«Вимкнення» - типовий функціональний стан за відсутності адекватної реакції на прийом препарату.

Дослідник повинен «оцінювати те, що бачить на власні очі». Очевидно, що супутні медичні проблеми, такі як інсульт, параліч, артрит, контрактири та ортопедична патологія, наприклад, протезування кульшового або колінного суглобів та сколіоз, можуть порушувати виконання окремих пунктів при дослідженні рухових функцій. У ситуаціях, коли провести тест абсолютно неможливо (наприклад, при ампутації, плегії або гіпсовій пов'язці на кінцівки), скористайтесь позначкою «НО» (неможливо оцінити). В інших випадках оцінюйте виконання кожного тесту так, як воно здійснюється пацієнтом у контексті супутніх захворювань.

Усі пункти мають бути оцінені цілим числом (не допускаються оцінки у півбала чи пропущені пункти).

Для тестування кожного з пунктів надаються окремі інструкції. Вони повинні неухильно дотримуватися. Дослідник, описуючи завдання пацієнту, показує, як виконувати і оцінює функцію відразу після цього. Пункти, що оцінюють Загальну спонтанність рухів і Тремор спокою (3.14 і 3.17), навмисно розміщені в кінці шкали, оскільки клінічна інформація, необхідна для їх оцінки, буде отримана в ході всього дослідження.

Наприкінці вкажіть, чи були дискінезії (дистонія чи хорея) під час огляду, і якщо так, то чи ускладнювали вони оцінку моторних функцій.

3a. Чи приймає пацієнт препарати на лікування симптомів ХП?

☐ Ні ☐ Так

3b. Якщо пацієнт приймає препарати для лікування симптомів ХП, вкажіть клінічний статус пацієнта, використовуючи наступні визначення:

☐ Ввімкнення: Ввімкнення – типовий функціональний стан пацієнта на фоні дії препарату при гарній реакції на нього.

☐ Вимкнення: Вимкнення – типовий функціональний стан пацієнта за відсутності адекватної реакції на прийом препарату.

3c. Чи приймає пацієнт леводопу ☐ Ні ☐ Так

3.c1. Якщо ТАК, скільки хвилин пройшло після останнього прийому леводопи:

3.1 МОВА

Інструкції для досліджувачого: Слухайте спонтанну вимову пацієнта і за необхідності залучайте його до розмови. Пропоновані теми: розпитайте пацієнта про його роботу, захоплення, фізичне навантаження, про те, як він прибув до лікувального закладу. Оцініть гучність, модуляцію (просодія), чіткість мови, відзначте наявність невиразності, паліталії (повторення складів) та тахіфемії (прискорена мова зі злиттям сусідніх складів).

0: Норма: Немає порушень.

1: Дуже легке порушення: Послаблення модуляції, дикції або гучності, але всі слова, що вимовляються, як і раніше, легко розібрати.

2: Легке порушення: Послаблення модуляції, дикції чи гучності, але лише окремі слова незрозумілі, а сенс фраз загалом легко зрозуміти.

3: Помірне порушення: Розуміння мови утруднено настільки, що деякі фрази або більшість їх, неможливо розібрати.

4: Тяжке порушення: Більшість фраз неможливо розібрати повністю або частково.

3.2. ВИРАЗНІСТЬ ОБЛИЧЧЯ

Інструкції для досліджувачого: Протягом 10 секунд поспостерігайте за пацієнтом, який сидить у спокої, не розмовляючи, а також під час розмови. Позначте частоту миготіння, маскоподібність обличчя або втрату його виразності, спонтанну посмішку та змикання губ.

0: Норма: Нормальна виразність особи.

1: Дуже легке порушення: Ледве помітна маскоподібність обличчя, що виявляється лише зниженням частоти кліпання.

2: Легке порушення: Крім зниження частоти кліпання, маскоподібність обличчя проявляється також у нижній половині обличчя, а саме ослабленням рухів рота, наприклад, меншою спонтанною усмішкою, але рот не напіввідкритий.

3: Помірне порушення: Маскоподібне обличчя, рот у спокої напіввідкритий протягом деякого часу.

4: Тяжке порушення: Маскоподібне обличчя, рот у спокої напіввідкритий більшу частину часу.

3.3. РИГІДНІСТЬ

Інструкції для досліджувачого: Ригідність визначається за уповільненням пасивних рухів у великих суглобах, коли пацієнт перебуває у розслабленому стані, а досліджувачий здійснює рухи в його кінцівках та шиї. Спочатку перевірка проводиться без провокуючих прийомів. Дослідження та оцінка м'язового тону в шиї та в кожній кінцівці проводяться окремо. При дослідженні руки рухи в променево-зап'ясткових і ліктьових суглобах перевіряються одночасно. При дослідженні ноги рухи в кульшових та колінних суглобах перевіряються одночасно. Якщо ригідність не виявляється, використовуйте провокуючі прийоми, наприклад, постукування пальцями, стискання/розтискання кисті в кулак або постукування п'ятою ногою, яка не перевіряється. Попросіть пацієнта якнайбільше розслабитися, коли перевіряєте ригідність.

0: Норма: Немає ригідності.

1: Дуже легка: Ригідність виявляється тільки при провокуючому прийомі.

2: Легка: Ригідність виявляється без провокуючих прийомів, але повний обсяг рухів легко досягається.

3: Помірна: Ригідність виявляється без провокуючих прийомів, повний обсяг рухів досягається зусиллям.

4: Тяжка: Ригідність виявляється без провокуючих маневрів, повний обсяг рухів не досягається.

☐ шию

☐ права рука

☐ ліва рука

☐ права нога

☐ ліва нога

3.4 ПОСТУКУВАННЯ ПАЛЬЦЯМИ

Інструкції для дослідника: Кожна рука перевіряється окремо. Продemonструйте завдання, але не продовжуйте демонстрацію у той час, коли пацієнт виконуватиме його. Попросіть пацієнта постукувати вказівним і великим пальцями 10 разів якнайшвидше і з максимально можливою амплітудою. Кожна сторона оцінюється окремо, при цьому враховуються швидкість, амплітуда, затримки та зупинки рухів, зменшення амплітуди рухів в часі.

0: Норма: Немає порушень

1: Дуже легке порушення: Будь-яке з наступного: а) порушена ритмічність рухів з однією або двома зупинками або затримками постукування, б) дуже легка сповільненість, с) зниження амплітуди до кінця серії з 10 рухів.

2: Легке порушення: Будь-яке з наступного: а) 3-5 зупинок при постукуванні; б) легка сповільненість; с) зниження амплітуди до середини серії з 10 рухів.

3: Помірне порушення: Будь-яке з наступного: а) більше 5 коротких зупинок або принаймні одна тривала зупинка поточного руху (застигання); б) помірна сповільненість; с) зниження амплітуди, що починається після першого постукування.

4: Тяжке порушення: Не здатний виконати або насилу виконує завдання через уповільнення, зупинки або зниження амплітуди рухів.

☐ права рука

☐ ліва рука

3.5 КИСТЬОВІ РУХИ

Інструкції для дослідника: Кожна рука перевіряється окремо. Продemonструйте завдання, але не продовжуйте демонстрацію у той час, коли пацієнт виконуватиме його. Попросіть пацієнта міцно стиснути кисть у кулак, при цьому передпліччя має бути зігнуте в лікті таким чином, щоб долоня пацієнта була звернена до дослідника. Пацієнт повинен розтиснути кисть 10 разів якнайповніше і якнайшвидше. Якщо пацієнт не стискає кисть у кулак міцно і не розтискає її повністю, йому слід нагадувати про це. Кожна сторона оцінюється окремо, при цьому враховуються швидкість, амплітуда, затримки та зупинки рухів, зменшення амплітуди рухів в часі.

0: Норма: Немає порушень.

1: Дуже легке порушення: Будь-яке з наступного: а) порушена ритмічність руху з однією або двома зупинками або затримками рухів; б) дуже легка сповільненість; с) зниження амплітуди до кінця серії рухів.

2: Легке порушення: Будь-яке з наступного: а) 3-5 зупинок при виконанні рухів; б) легка сповільненість; с) зниження амплітуди до середини серії рухів.

3: Помірне порушення: Будь-яке з наступного: а) більше 5 коротких зупинок або принаймні одна тривала зупинка поточного руху (застигання); б) помірна сповільненість;

4: Тяжке порушення: Не здатний виконати або насилу виконує завдання через уповільнення, зупинки або зниження амплітуди рухів.

☐ права рука

☐ ліва рука

3.6 ПРОНАЦІЯ-СУПІНАЦІЯ КИСТІ

Інструкції для дослідника: Кожна рука перевіряється окремо. Продemonструйте завдання, але не продовжуйте демонстрацію у той час, коли пацієнт виконуватиме його. Попросіть пацієнта витягнути руку перед собою долонею вниз, потім повертати долоню попеременно вгору та вниз 10 разів із максимально можливою швидкістю та амплітудою. Досліджуйте кожну сторону окремо, звертаючи увагу на швидкість, амплітуду, затримки та зупинки рухів, поступове зниження амплітуди рухів.

0: Норма: Немає порушень.

1: Дуже легке порушення: Будь-яке з наступного: а) порушена ритмічність руху з однією або двома зупинками або затримками рухів; б) дуже легка сповільненість; с) зниження амплітуди до кінця серії рухів.

2: Легке порушення: Будь-яке з наступного: а) 3-5 зупинок при виконанні рухів; б) легка сповільненість; с) зниження амплітуди до середини серії рухів.

3: Помірне порушення: Будь-яке з наступного: а) більше 5 коротких зупинок або принаймні одна тривала зупинка поточного руху [застигання]; б) помірна сповільненість; с) зниження амплітуди після першого виконання пронації-супінації.

4: Тяжке порушення: Не здатний або насилу здатний виконати завдання через уповільнення, зупинки або зниження амплітуди рухів.

☐ права рука

☐ ліва рука

3.7. ПОСТУКУВАННЯ НОСКОМ СТОПИ

Інструкції для досліджувачого: Пацієнт повинен знаходитися в кріслі з прямою спинкою та підлокітниками, спираючись стопами на підлогу. Кожна стопа досліджується окремо. Продемонструйте завдання, але не продовжуйте демонстрацію у той час, коли пацієнт виконуватиме його. Попросіть пацієнта у зручному для нього положенні, спершись стопою на п'яту, постукати носком 10 разів з максимально можливою амплітудою та швидкістю. Досліджуйте кожну сторону окремо, звертаючи увагу на швидкість, амплітуду, затримки та зупинки рухів, поступове зниження амплітуди рухів.

0: Норма: Немає порушень.

1: Дуже легке порушення: Будь-яке з наступного: а) порушена ритмічність руху з однією або двома зупинками або затримками рухів; б) дуже легка сповільненість; с) зниження амплітуди до кінця серії з 10 рухів.

2: Легке порушення: Будь-яке з наступного: а) 3-5 зупинок при виконанні рухів; б) легка сповільненість; с) зниження амплітуди до середини серії рухів.

3: Помірне порушення: Будь-яке з наступного: а) більше 5 коротких зупинок або принаймні одна тривала зупинка поточного руху (застигання); б) помірна сповільненість; с) зниження амплітуди після першого постукування.

4: Тяжке порушення: Не здатний або насилу здатний виконати завдання через уповільнення, зупинки або зниження амплітуди рухів.

☐ права рука

☐ ліва рука

3.8 РУХЛИВІСТЬ НІГ

Інструкції для досліджувачого: Пацієнт повинен перебувати в кріслі з прямою спинкою та підлокітниками у зручному для нього положенні, спираючись стопами на підлогу. Кожна нога досліджується окремо. Продемонструйте завдання, але не продовжуйте демонстрацію у той час, коли пацієнт виконуватиме його. Попросіть пацієнта поставити стопу на підлогу у зручній позі і потім тупотіти нею, піднімаючи та опускаючи ногу 10 разів з максимально можливою амплітудою та швидкістю. Оцініть кожну сторону окремо, звертаючи увагу на швидкість, амплітуду, затримки та зупинки рухів, поступове зниження амплітуди рухів.

0: Норма: Немає порушень.

1: Дуже легке порушення: Будь-яке з наступного: а) порушена ритмічність з однією або двома зупинками або затримками рухів; б) дуже легка уповільненість; с) зниження амплітуди до кінця завдання.

2: Легке порушення: Будь-яке з наступного: а) 3-5 зупинок при виконанні рухів; б) легка сповільненість; с) зниження амплітуди до середини завдання.

3: Помірне порушення: Будь-яке з наступного: а) більше 5 коротких зупинок або принаймні одна тривала зупинка поточного руху [застигання]; б) помірна сповільненість; с) зниження амплітуди після першого руху.

4: Тяжке порушення: Не здатний або насилу здатний виконати завдання через уповільнення, зупинки або зниження амплітуди рухів.

☐ права рука

☐ ліва рука

3.9 ВСТАВАННЯ З КРІСЛА

Інструкції для досліджувачого: Пацієнт повинен сидіти в кріслі з прямою спинкою та підлокітниками, спершись стопами на підлогу, а спиною – на спинку крісла (якщо зріст пацієнта не надто низький). Попросіть пацієнта схрестити руки, охопити грудну клітку і потім підвестися. Якщо це не вдалося, попросіть його повторити спробу, але не більше 2 разів. Якщо спроби безуспішні, дозвольте пацієнтові посунути вперед до краю сидіння і піднятися з перехрещеними на грудях руками. У цій ситуації допускається лише одна спроба. За її безуспішності дозвольте пацієнтові піднятися з крісла, відштовхуючись руками від підлокітників крісла. Дозпускається максимум 3 подібні спроби. За умови їхньої безуспішності допоможіть пацієнтові піднятися. Після того, як пацієнт піднявся, оцініть його позу згідно з пунктом 3.13.

0: Норма: Немає порушень. Здатний встати швидко, без затримки.

1: Дуже легке порушення: Встає повільніше, ніж у нормі, або для того, щоб встати, потребує більш ніж однієї спроби або повинен посунути вперед до краю сидіння; або встає, не відштовхуючись від підлокітників.

2: Легке порушення: Встає без труднощів, але при відштовхуванні від підлокітників крісла.

3: Помірне порушення: Встає лише при відштовхуванні від підлокітників крісла, але падає назад, або змушений зробити кілька спроб, відштовхуючись від підлокітників крісла, проте здатний встати без сторонньої допомоги.

4: Тяжке порушення: Не здатний встати без сторонньої допомоги.

3.10 ХОДЬБА

Інструкції для досліджувачого: Найкраще досліджувати ходьбу, попросивши пацієнта відійти від досліджувачого та повернутися назад, спостерігаючи за ним таким чином, щоб одночасно були добре видно права та ліва сторона тіла. Пацієнт повинен пройти щонайменше 10 метрів, потім розвернутися і повернутися до досліджувачого. Цей пункт передбачає оцінку безлічі параметрів: довжини кроку, висоти підйому стопи, опори на п'яту під час ходьби, поворотів, амплітуди рухів рук, а також застигання. Оцінка застигань під час ходьби проводиться у наступному пункті (3.11). Зверніть увагу на позу в пункті 3.13.

0: Норма: Немає порушень.

1: Дуже легке порушення: Ходить самостійно, хода змінена мінімально.

2: Легке порушення: Ходить самостійно, але хода значно змінена.

3: Помірне порушення: Потрібні допоміжні пристрої для забезпечення безпеки ходьби [тростина, ходунки], але не допомога іншої людини.

4: Тяжке порушення: Не може ходити зовсім або ходить тільки із сторонньою допомогою.

3.11 ЗАСТИГАННЯ ПРИ ХОДЬБИ

Інструкції для досліджувачого: При дослідженні ходьби оцініть наявність будь-яких епізодів застигань. Зверніть увагу на затримки та тупцювання, особливо при поворотах та

досягненні кінця завдання. Якщо це безпечно, пацієнт НЕ ПОВИНЕН використовувати сенсорні прийоми для подолання застигань під час огляду.

0: Норма: Немає застигань.

1: Дуже легкі: Застигання відбуваються на початку руху, при повороті або проходженні через дверний отвір з одноразовою зупинкою в будь-якій із цих ситуацій, але потім пацієнт може продовжити рух плавно, без застигань при ходьбі по прямій.

2: Легкі: Застигання на початку руху, при поворотах або проходженні через дверний отвір більш ніж з однією зупинкою в будь-якій з цих ситуацій, але потім пацієнт може продовжувати рух плавно без застигань при ходьбі по прямій.

3: Помірні: Одноразові застигання під час ходьби по прямій.

4: Тяжкі: Багаторазові застигання при ходьбі по прямій.

3.12 ПОСТУРАЛЬНА СТІЙКІСТЬ

Інструкції для досліджувачого: Для перевірки реакції на раптову зміну положення тіла пацієнта, який повинен стояти прямо з відкритими очима та ногами, розсунутими на зручну відстань і стопами, розташованими паралельно одна до одної, швидко і сильно штовхають за плечі. Таким чином, досліджують ретропульсію. Стати за спиною пацієнта і пояснити, що Ви робитимете. Попередьте, що він може зробити крок назад, щоб уникнути падіння. За спиною досліджувачого має бути стійка стіна, до якої має бути не менше 1-2 м, щоб була можливість оцінити кількість ретропульсивних кроків. Перший поштовх, слабший, проводять як приклад і не оцінюють. Вдруге досліджувачий штовхає на себе пацієнта за плечі різко і інтенсивно – з такою силою, щоб змістити центр тяжкості пацієнта і щоб пацієнт повинен був зробити крок назад. Дослідник повинен бути готовим підтримати пацієнта, але при цьому знаходитися ззаду на такій відстані, щоб пацієнт міг зробити кілька кроків, щоб відновити рівновагу самостійно. Не дозволяйте пацієнтові надто сильно нахилити тулуб уперед в очікуванні поштовху. При оцінці візьміть до уваги кількість кроків назад або падіння. Утримання рівноваги з допомогою одного чи двох кроків вважається нормою, виконання тесту оцінюється як патологічне, починаючи з трьох кроків. Якщо пацієнт не зміг зрозуміти тест, дослідник може повторити його. Оцінюючи тест, досліджувачий повинен брати до уваги фізичну неспроможність пацієнта, а також не недостатнє розуміння чи неготовність пацієнта до тесту. Оцініть позу пацієнта під час стояння для пункту 3.13.

0: Норма: Немає порушень. Відновлює рівновагу за допомогою 1 або 2 кроків.

1: Дуже легке порушення: Здійснює 3-5 кроків, але відновлює рівновагу самостійно.

2: Легке порушення: Здійснює більше 5 кроків, але відновлює рівновагу самостійно.

3: Помірне порушення: При стоянні рівновага збережена, але при підштовхуванні постуральні реакції відсутні, і пацієнт падає, якщо не підтримується досліджувачим.

4: Тяжке порушення: Дуже нестійкий, втрачає рівновагу спонтанно або при легкому підштовхуванні за плечі.

3.13 ПОСТАВА

Інструкції для досліджувачого: Постава оцінюється у пацієнта, який стоїть прямо після підйому з крісла, під час ходьби, а також під час перевірки постуральних рефлексів. Якщо Ви відзначили неправильну поставу, попросіть пацієнта випрямитися та оцініть, чи вона покращилася (див. пункт 2 нижче). Оцінюють найгіршу поставу, що спостерігається у зазначених трьох ситуаціях. Приймаються до уваги нахил як вперед, так і в сторони.

0: Норма: Немає порушень.

1: Дуже легке порушення: Постава не цілком пряма, але може вважатися нормальною для людини похилого віку.

2: Легке порушення: Чітка зміна постави у вигляді нахилу допереду, сколіозу або нахилу в будь-який бік, але на прохання може випрямитися і прийняти нормальну поставу.

3: Помірне порушення: Неправильна постава, сколіоз або нахил у будь-який бік, які не можуть бути скориговані пацієнтом довільно.

4: Тяжке порушення: Різко змінена постава у вигляді згинання, сколіозу або бокового нахилу.

3.14 ЗАГАЛЬНА СПОНТАННІСТЬ РУХІВ (БРАДИКІНЕЗІЯ ТУЛУБА)

Інструкції для досліджуваного: Ця оцінка має загальний характер і визначається сповільненістю, затримкою, малою амплітудою, збідненням рухів в цілому, включаючи ослаблення жестикуляції та схрещування ніг, які можуть виявлятися протягом усього огляду. Оцінка ґрунтується на загальному враженні досліджувачого після спостереження за спонтанними жестами пацієнта під час сидіння, встання та ходьби.

0: Норма: Немає порушень.

1: Дуже легке порушення: Дуже легкі загальна сповільненість та збіднення спонтанних рухів.

2: Легке порушення: Легкі загальна сповільненість та збіднення спонтанних рухів.

3: Помірне порушення: Помірна загальна сповільненість та збіднення спонтанних рухів.

4: Тяжке порушення: Тяжкі загальна сповільненість та збіднення спонтанних рухів.

3.15 ПОСТУРАЛЬНИЙ ТРЕМОР РУК

Інструкції для досліджувачого: У цьому пункті необхідно враховувати будь-який тремор, що відзначається у зазначеній позі, включаючи тремор спокою, що відновлюється при утриманні пози. Кожна рука оцінюється окремо. При оцінці береться до уваги максимальна амплітуда тремору, що спостерігається. Попросіть пацієнта витягнути прямі руки вперед долонями вниз. Кисті повинні бути випрямлені, а пальці зручно для пацієнта розведені, так щоб вони не торкалися один одного. Спостерігайте за цією позою 10 секунд.

0: Норма: Немає тремору.

1: Дуже легкий: Тремор присутній, але його амплітуда менше 1 см.

2: Легкий: Тремор є присутнім, його амплітуда як мінімум 1 см, але менше 3 см.

3: Помірний: Тремор присутній, його амплітуда як мінімум 3 см, але менше 10 см.

4: Тяжкий: Тремор з амплітудою 10 см і більше.

☐ права рука

☐ ліва рука

3.16 КІНЕТИЧНИЙ ТРЕМОР РУК

Інструкції для досліджувачого: У цьому пункті оцінюється тремор, що виявляється за допомогою пальце-носової проби. Спочатку пацієнта просять витягнути руку вперед, а потім почергово торкатися свого носа і до пальця досліджувачого. Проба виконується кожною рукою не менше трьох разів. Пальце-носова проба повинна виконуватися досить повільно, щоб не пропустити тремтіння, яке може бути непомітним при дуже швидкому русі руки. Потім проба повторюється іншою рукою. Кожна рука оцінюється окремо. Тремор може відзначатись під час всього руху або з'являтися лише при досягненні однієї з цілей (носа або пальця). При оцінці береться до уваги максимальна амплітуда тремтіння, що спостерігається.

0: Норма: Немає тремору.

1: Дуже легкий: Тремор присутній, але його амплітуда менше 1 см.

2: Легкий: Тремор є присутнім, його амплітуда як мінімум 1 см, але менше 3 см.

3: Помірний: Тремор присутній, його амплітуда як мінімум 3 см, але менше 10 см.

4: Тяжкий: Тремор з амплітудою 10 см і більше.

☐ права рука

☐ ліва рука

3.17 АМПЛІТУДА ТРЕМОРУ СПОКОЮ

Інструкції для досліджувачого: Цей і наступний пункти навмисно поміщені в кінець дослідження, щоб була можливість спостерігати за тремором спокою, який може з'явитися в будь-який момент під час сидіння в нерухомому положенні, а також може відзначатися в частинах тіла, які залишаються нерухомими під час ходьби або виконання інших завдань. В якості остаточної приймається оцінка максимальної амплітуди, що спостерігається. Беріть до уваги лише амплітуду тремору, без урахування його стійкості чи переривчастого характеру. Під час дослідження пацієнт повинен спокійно сидіти в кріслі протягом 10 секунд, зручно спираючись на стопи, а його руки повинні лежати на підлокітнику крісла (не на колінах). Жодних інших завдань у цей час не виконується. Тремор спокою оцінюється окремо для кожної з чотирьох кінцівок, а також для губ/підборіддя. Як остаточна приймається оцінка максимальної амплітуди тремору, зазначеної у будь-який момент обстеження.

Оцінка тремору кінцівок

0: Норма: Немає тремору.

1: Дуже легкий: Тремор присутній, але його амплітуда менше 1 см.

2: Легкий: Тремор є присутнім, його амплітуда як мінімум 1 см, але менше 3 см.

3: Помірний: Тремор присутній, його амплітуда як мінімум 3 см, але менше 10 см.

4: Тяжкий: Тремор з амплітудою 10 см і більше.

Оцінка тремору губ або підборіддя

0: Норма: Немає тремору.

1: Дуже легкий: Тремор присутній, але його амплітуда менше 1 см.

2: Легкий: Тремор є присутнім, його амплітуда як мінімум 1 см, але менше 2 см.

3: Помірний: Тремор присутній, його амплітуда як мінімум 2 см, але менше 3 см.

4: Тяжкий: Тремор з амплітудою 3 см і більше.

☐ Права рука ☐ Ліва рука ☐ Права нога ☐ Ліва нога ☐ Губи чи підборіддя

3.18 ПОСТІЙНІСТЬ ТРЕМОРУ СПОКОЮ

Інструкції для досліджуваного: Цей пункт передбачає оцінку сталості тремору спокою протягом усього дослідження, коли та чи інша частина тіла перебуває у спокої. Для тремору спокою всіх локалізацій ставиться одна оцінка. Її доцільно виставити наприкінці огляду, оскільки вона передбачає узагальнення інформації, отриманої протягом усього обстеження.

0: Норма: Немає тремору.

1: Дуже легкий: Тремор спокою є $\leq 25\%$ від усього періоду огляду.

2: Легкий: Тремор спокою присутній протягом 26%-50% від періоду огляду.

3: Помірний: Тремор спокою присутній протягом 51%-75% від періоду огляду.

4: Тяжкий: Тремор спокою присутній понад 75% від усього періоду огляду.

ВПЛИВ ДИСКІНЕЗІЇ НА ОЦІНКУ ПО ІІІ ЧАСТИНІ UPDRS

A. Чи відзначалися дискінезії (хорея чи дистонія) під час огляду?

☐ НІ ☐ ТАК

B. Якщо так, то чи вплинули ці рухи на Вашу оцінку?

☐ НІ ☐ ТАК

Частина IV

МОТОРНІ УСКЛАДНЕННЯ

Введення та інструкції: В даному розділі дослідник на основі анамнестичної та об'єктивної інформації оцінює два типи моторних ускладнень: дискінезії та моторні флуктуації (що включають дистонію періоду «вимкнення»). Скористайтеся усією інформацією, отриманою від пацієнта, особи яка доглядає, а також під час огляду, щоб відповісти на 6 питань, що відображають функціональний стан пацієнта за останній тиждень, включаючи сьогоднішній день. Як і в інших розділах, для оцінки використовуйте лише цілі числа (не допускається виставлення дробового числа балів) та не залишайте пропусків. Якщо оцінка за цим пунктом неможлива, вкажіть «НО» (неможливо оцінити). Вам доведеться вибирати деякі варіанти відповіді, виражені у відсотках, а для цього Вам знадобиться оцінити тривалість періоду неспання в годинах і використовувати це число як знаменник щодо відносної тривалості періоду «вимкнення» і дискінезій. Оцінюючи дистонії періоду «вимкнення» знаменником буде загальна тривалість періодів «вимкнення».

Операційні визначення для дослідника.

Дискінезії: мимовільні випадкові рухи.

Дискінезії пацієнти часто описують як «неритмічні посмикування», «розгойдування», «м'язові скорочення». Необхідно підкреслити для пацієнта різницю між дискінезіями та тремором (це часта помилка пацієнтів при оцінці дискінезій).

Дистонія: деформуюча поза, часто з обертовим компонентом.

Дистонію пацієнти часто описують як «спазми», «зведення», «зміна пози».

Моторні флуктуації: варіабельна реакція на препарати:

Моторні флуктуації пацієнти часто описують як: «виснаження ефекту», «скорочення ефекту», «ефект американських гірок», «увімкнення-вимкнення», «непередбачуваний ефект препарату».

«Вимкнення»: типовий функціональний стан пацієнта, який не реагує на прийнятий препарат, або типова функціональна реакція пацієнта на припинення прийому протипаркінсонічних засобів.

«Вимкнення» пацієнти часто описують як «поганий період», «період погіршення», «період тремтіння», «період уповільнення», «період, коли мої ліки не діють».

«Увімкнення»: типовий функціональний стан, що настає після прийому препарату у пацієнта, який добре реагує на нього.

«Увімкнення» пацієнти часто описують як «добрий час», «час для прогулянок», «час, коли мої ліки діють».

А. ДИСКІНЕЗІЇ (за винятком дистонії періоду «вимкнення»)

4.1 ТРИВАЛІСТЬ ДИСКІНЕЗІЙ

Інструкції для досліджувачого: Визначте, скільки годин протягом дня пацієнт зазвичай перебуває у стані неспання і скільки тривають дискінезії. Вирахуйте це у відсотках. Якщо дискінезії відзначаються в момент прийому у лікаря, ви можете вказати на них пацієнту або особі, що доглядає, як на приклад, що дозволяє їм зрозуміти, що вони повинні оцінювати. Ви також можете скористатися своїми акторськими здібностями і показати, як можуть виглядати дискінезії, що спостерігалися у пацієнта раніше, або імітувати мимовільні рухи, типові для інших пацієнтів. Виключіть із цього питання больову дистонію ранкового чи нічного часу.

Інструкція для пацієнта (і особи, що доглядає): За минулий тиждень, в середньому, скільки годин на день Ви спали, включаючи нічний і денний сон? Отже, якщо Ви спали ____ годин, у пильному стані Ви провели ____ годин. Із загальної кількості годин, проведених у

стані неспання, скільки годин у сумі у Вас відзначалися посмикування, м'язові скорочення, розгойдування та інші мимовільні рухи? Не включаєте час, коли у Вас відзначався тремор (ритмічні поперемінні тремтливі рухи) або больові спазми що виникали в ранковий і нічний час. Про ці симптоми я запитаю Вас пізніше. Зосередьтеся тільки на зазначених типах посмикування, розгойдування та неритмічних рухів. Підсумуйте загальну кількість годин під час неспання, протягом якої у Вас зазвичай відзначалися ці рухи. У сумі вийшло ____ годин (використовуйте це число для Ваших підрахунків).

- 0: Норма: Немає дискінезій.
- 1: Дуже легкі: Не більше 25% часу неспання.
- 2: Легкі: 26-50% часу неспання.
- 3: Помірні: 51-75% часу неспання.
- 4: Тяжкі: Понад 75% часу неспання.

РОЗРАХУНОК

- 1. Загальна тривалість неспання ____ годин
- 2. Загальна тривалість дискінезій ____ годин
- 3. % дискінезій = $(2/1) \times 100$ ____

4.2 ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ ВПЛИВ ДИСКІНЕЗІЙ

Інструкції для досліджувачого: Визначте ступінь, при якому дискінезії впливають на повсякденні функції пацієнта, включаючи повсякденну діяльність та взаємодію з оточуючими. Використовуйте відповіді пацієнта та особи, що доглядає, на Ваші запитання та Ваші власні спостереження під час огляду пацієнта для найбільш точної оцінки.

Інструкції для пацієнта (і особи, яка доглядає): За останній тиждень чи відзначали Ви зазвичай труднощі при тих чи інших діях або контакті з оточуючими, які були б пов'язані з посмикуваннями та іншими мимовільними рухами? Чи змусили вони Вас утриматися від тих чи інших дій чи контактів з іншими людьми?

0: Норма: Немає дискінезій або вони не впливають на життєдіяльність пацієнта або взаємодію з оточуючими.

1: Дуже легкі: Дискінезії впливають на окремі види активності; тим не менш, пацієнт зазвичай здійснює всі види активності та взаємодію з оточуючими під час епізодів дискінезій.

2: Легкі: Дискінезії впливають на багато видів активності; тим не менш, пацієнт зазвичай здійснює всі види активності та взаємодію з оточуючими під час епізодів дискінезій.

3: Помірні: Дискінезії впливають на пацієнта настільки, що пацієнт зазвичай не в змозі здійснювати деякі види діяльності або зазвичай утримуються від деяких видів взаємодії з оточуючими під час епізодів дискінезій.

4: Тяжкі: Функціональний вплив дискінезій настільки великий, що пацієнт зазвичай не здійснює більшість видів діяльності або утримується від більшості взаємодій з оточуючими під час епізодів дискінезій.

В. МОТОРНІ ФЛУКТУАЦІЇ

4.3 ТРИВАЛІСТЬ СТАНУ «ВИМКНЕННЯ»

Інструкції для досліджувачого: На основі загального часу неспання (пункт 4.1) визначте кількість годин, проведених у стані «вимкнення» та їх частку у відсотках. Якщо пацієнт перебуває у стані «вимкнення» під час відвідування лікувального закладу, Ви можете орієнтуватися на цей стан. Ви можете також спиратися на попередні спостереження типових періодів «вимкнення» у даного пацієнта. Крім того, Ви можете скористатися своїми акторськими здібностями та зобразити стан пацієнта під час періоду «вимкнення», який Ви спостерігали у нього раніше, або показати типові симптоми «вимкнення» у інших пацієнтів.

Вкажіть середню тривалість «вимкнення» у годинах, оскільки Вам ця цифра знадобиться під час виконання пункту 4.6.

Інструкції для пацієнта (і особи, що доглядає): Деякі пацієнти з ХП відзначають хороший ефект препаратів протягом усього періоду неспання, і ми називаємо це періодом «увімкнення». В інших пацієнтів, які приймають свої препарати, виникають періоди погіршення, уповільнення або посилення тремтіння. Лікарі називають ці стани періодами «вимкнення». Як Ви мені вже сказали раніше, за минулий тиждень Ви зазвичай проводили у стані неспання ____ години щодня. З цього часу неспання скільки годин сумарно у Вас зазвичай тривав стан погіршення, чи «вимкнення» ____? (Використовуйте це число для Ваших підрахунків).

- 0: Норма: Немає періодів "вимкнення".
- 1: Дуже легкі: Не більше 25% часу неспання.
- 2: Легкі: 26-50% часу неспання.
- 3: Помірні: 51-75% часу неспання.
- 4: Тяжкі: Понад 75% часу неспання.

РОЗРАХУНОК

- 1. Загальна тривалість неспання
- 2. Загальна тривалість «вимкнення»
- 3. % «вимикання» = $(2/1) \times 100$ _____

4.4 ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ ВПЛИВ ФЛУКТУАЦІЙ

Інструкції для досліджувачого: Визначте ступінь впливу моторних флуктуацій на повсякденні функції пацієнта, включаючи різні види повсякденної діяльності та взаємодію з оточуючими. Оцінка цього питання полягає у відмінностях між станами «увімкнення» і «вимкнення». Якщо «вимкнень» не виникає, ставиться оцінка 0. Оцінка 0 також виставляється у хворих з легкими флуктуаціями, якщо вони не впливають на життєдіяльність пацієнта. Для отримання найточнішої оцінки спирайтеся на відповіді пацієнта та особи, яка доглядає, на Ваші запитання, а також Ваші власні спостереження при відвідуванні пацієнтом лікувального закладу.

Інструкції для пацієнта (і особи, яка доглядає): Згадайте періоди погіршення або «вимкнення», які виникали у Вас за останній тиждень. Чи відзначали Ви під час цих періодів більше труднощів при здійсненні тих чи інших дій або при контактах з оточуючими, ніж у решту часу дня, коли Ваші препарати діяли добре? Чи існують дії, з якими Ви зазвичай справляєтеся в «хороші періоди», а в «погані періоди» Ви зазнаєте труднощів при їх виконанні або змушені відмовитися від їх виконання?

0: Норма: Немає флуктуацій або вони не впливають на життєдіяльність пацієнта та його взаємодію з оточуючими.

1: Дуже легкі: Флуктуації впливають на окремі види активності, але під час стану «вимкнення» пацієнт зазвичай здійснює всі види активності та взаємодії з оточуючими, доступні у періоди «увімкнення».

2: Легкі: Флуктуації впливають на багато видів активності, але під час стану «вимкнення» пацієнт зазвичай здійснює всі види активності та взаємодії з оточуючими, доступні в періоди «увімкнення».

3: Помірні: Флуктуації впливають на активність пацієнта настільки, що він зазвичай не здійснює деякі види діяльності або деякі взаємодії з оточуючими, доступні в періоди «увімкнення».

4: Тяжкі: Функціональний вплив флуктуацій настільки великий, що під час стану «вимкнення» пацієнт зазвичай не здійснює більшість видів діяльності або більшість взаємодій з оточуючими, доступні під час періодів «увімкнення».

4.5 ВИРАЖЕНІСТЬ МОТОРНИХ ФЛУКТУАЦІЙ

Інструкції для досліджувачого: Визначте ступінь передбачуваності періодів «вимкнення», їх залежність від дози, часу дня, прийому їжі або інших факторів. Використовуйте інформацію, отриману від пацієнта та доглядачів, а також Ваші власні спостереження. Запитайте пацієнта, чи виникають ці епізоди, на його думку, у певний час - завжди, більшу частину часу (у цьому випадку необхідно подальше уточнення, щоб відрізнити легкий ступінь від дуже легкого), тільки іноді або вони абсолютно непередбачувані? Оцінка у відсотках дозволить Вам знайти правильну відповідь.

Інструкції для пацієнта (та особи, що доглядає): У деяких пацієнтів періоди погіршення або «вимкнення» виникають у певний час протягом дня або пов'язані з певним видом діяльності (наприклад, прийомом їжі або фізичним навантаженням). За останній тиждень, чи могли Ви зазвичай передбачати, коли у Вас виникнуть періоди погіршення? Іншими словами, чи виникали у вас періоди погіршення завжди у певний час? Чи виникали вони найчастіше у певний час? Виникали вони лише іноді у певний час? Чи періоди погіршення були абсолютно непередбачувані?

0: Норма: Немає моторних флуктуацій.

1: Дуже легкі: Періоди «вимкнення» передбачувані завжди або майже завжди (більше 75% часу).

2: Легкі: Періоди «вимкнення» передбачувані більшу частину часу (51-75%).

3: Помірні: Періоди «вимкнення» передбачувані деяку частину часу (26-50%).

4: Тяжкі: Епізоди «вимкнення» рідко бувають передбачуваними (не більше 25%).

С. ДИСТОНІЯ «ВИМКНЕННЯ»

4.6 БОЛЬОВА ДИСТОНІЯ ПЕРІОДУ «ВИМКНЕННЯ»

Інструкції для досліджувачого: У пацієнтів з моторними флуктуаціями визначте, яку частину часу епізоду «вимкнення» зазвичай займає больова дистонія? Ви вже визначили, скільки часу займає період вимкнення (пункт 4.3). Оцініть, скільки часу із загальної тривалості «вимкнення» припадає на дистонію і вирахуйте, яку частку вони становлять у відсотках. Якщо періоди "вимкнення" відсутні, поставте оцінку 0.

Інструкції для пацієнта (і особи, яка доглядає): Відповідаючи на одне з питань, яке я ставив раніше, Ви сказали, що в цілому період «вимкнення», коли Ваш стан погіршується через те, що ХП погано контролюється, становить ____ годин. Під час цих епізодів погіршення чи «вимкнення», як довго у Вас зазвичай відзначаються болісні спазми чи зведення м'язів? Із загальної тривалості періоду «вимкнення» (____ годин), скільки годин займають ці болісні спазми, якщо підсумувати всі епізоди протягом дня?

0: Норма: Немає дистонії чи періоду «вимкнення».

1: Дуже легка: $\leq 25\%$ часу періоду «вимкнення».

2: Легка: 26-50% часу періоду «вимкнення».

3: Помірна: 51-75% часу періоду «вимкнення».

4: Тяжка: Більше 75% часу періоду «вимкнення».

РОЗРАХУНОК

1. Загальна тривалість періоду «вимкнення» (у годинах) ____

2. Загальна тривалість періоду «вимкнення» з дистонією (у годинах) ____

3. % часу періоду «вимкнення» з дистонією = $(2/1) \times 100$: ____

Заключне звернення до пацієнта: ПРОЧИТАЙТЕ ПАЦІЄНТУ

На цьому закінчується оцінка Вашого стану, що проводиться мною. Мої питання та завдання зайняли деякий час, але я хотів би, щоб обстеження було максимально повним з

урахуванням усіх деталей. Тому я запитував про ті проблеми, яких у Вас ніколи не було і яких, можливо, у Вас ніколи не буде. Не у всіх пацієнтів виникають усі ці проблеми, але оскільки вони можуть виникнути, важливо запитати їх кожного пацієнта. Дякуємо за Ваш час та увагу при проведенні дослідження за допомогою цієї шкали.

ПІП _____ Номер _____	Заклад охорони здоров'я _____	Дата ____/____/____	Дослідник: _____ –

Лист оцінки шкали MDS UPDRS

1.A	Джерело інформації	Пацієнт	3.3b	Ригідність правої руки	
		Доглядальник	3.3c	Ригідність лівої руки	
		Пацієнт та доглядальник	3.3d	Ригідність правої ноги	
Частина I			3.3e	Ригідність лівої ноги	
1.1	Когнітивні порушення		3.4a	Постукування пальцями права рука	
1.2	Галюцинації та психоз		3.4b	Постукування пальцями ліва рука	
1.3	Депресія		3.5a	Рухи в кисті справа	
1.4	Тривога		3.5b	Рухи в кисті зліва	
1.5	Апатія		3.6a	Пронація-супінація права рука	
1.6	Ознаки синдрому дофамінової дизрегуляції		3.6b	Пронація-супінація ліва рука	
1.6a	Хто заповнив опитувальник?	☐ Пацієнт ☐ Доглядальник ☐ Пацієнт та доглядальник	3.7a	Постукування стопою - права нога	
1.7	Порушення сну		3.7b	Постукування стопою - ліва нога	
1.8	Денна сонливість		3.8a	Рухливість ноги - справа	
1.9	Біль та інші сенсорні відчуття		3.8b	Рухливість ноги - зліва	
1.10	Порушення сечовипускання		3.9	Вставання з крісла	
1.11	Закрепи		3.10	Ходьба	
1.12	Запаморочення при вставанні		3.11	Застигання при ходьбі	
1.13	Втома		3.12	Постуральна стійкість	

Частина II			3.13	Постава	
2.1	Мовлення		3.14	Загальна спонтанність рухів	
2.2	Слюна та слинотеча		3.15a	Постуральний тремор - права рука	
2.3	Жування та ковтання		3.15b	Постуральний тремор - ліва рука	
2.4	Приймання їжі		3.16a	Кінетичний тремор - права рука	
2.5	Одягання		3.16b	Кінетичний тремор - ліва рука	
2.6	Гігієна		3.17a	Амплітуда тремору спокою - права рука	
2.7	Почерк		3.17b	Амплітуда тремору спокою - ліва рука	
2.8	Хобі та інші види діяльності		3.17c	Амплітуда тремору спокою - права нога	
2.9	Повороти в ліжку		3.17d	Амплітуда тремору спокою - права нога	
2.10	Тремор		3.17e	Амплітуда тремору спокою губ/нижньої щелепи	
2.11	Вставання з ліжка		3.18	Постійність тремору спокою	
2.12	Ходьба та рівновага			Чи є дискінезії	☐ Ні ☐ Так
2.13	Застигання			Чи впливають ці рухи на оцінку	☐ Ні ☐ Так
3a	Чи отримує пацієнт препарати?	☐ Ні ☐ Так		Стадія за Хеном і Яром	
3b	Клінічний період ХП	☐ Включення ☐ Виключення	Частина IV		
3c	Чи отримує пацієнт леводопу?	☐ Ні ☐ Так	4.1	Тривалість дискінезій	
3c1	Якщо так, то скільки хвилин пройшло від останнього прийому?		4.2	Функційний вплив дискінезій	
Частина III			4.3	Тривалість періоду “вимкнення”	
3.1	Мовлення		4.4	Функціональний вплив флуктуацій	
3.2	Виразність обличчя		4.5	Складність моторних флуктуацій	
3.3 a	Ригідність шиї		4.6	Больова дистонія періоду “вимкнення”	

Щоденник хвороби Паркінсона Дата заповнення „ ____ ” _____ 20__ р.

Час	Сон	Таблетка не працює	Таблетка працює без дискінезії	Таблетка працює з дискінезією, що НЕ турбує	Таблетка працює з дискінезією, що турбує	Час	Сон	Таблетка не працює	Таблетка працює без дискінезії	Таблетка працює з дискінезією, що НЕ турбує	Таблетка працює з дискінезією, що турбує
6:00						18:00					
:30						:30					
7:00						19:00					
:30						:30					
8:00						20:00					
:30						:30					
9:00						21:00					
:30						:30					
10:00						22:00					
:30						:30					
11:00						23:00					
:30						:30					
12:00						24:00					
:30						:30					
13:00						1:00					
:30						:30					
14:00						2:00					
:30						:30					
15:00						3:00					
:30						:30					
16:00						4:00					
:30						:30					
17:00						5:00					
:30						:30					

Коментарі _____

Категоризація болю при хворобі Паркінсона**Parkinson disease pain classification system (PD-PCS)**

Mylius V, Perez Lloret S, Cury RG, Teixeira MJ, Barbosa VR, Barbosa ER, Moreira LI, Listik C, Fernandes AM, de Lacerda Veiga D, Barbour J, Hollenstein N, Oechsner M, Walch J, Brugger F, Hägele-Link S, Beer S, Rizos A, Chaudhuri KR, Bouhassira D, Lefaucheur JP, Timmermann L, Gonzenbach R, Kägi G, Möller JC, Ciampi de Andrade D. The Parkinson disease pain classification system: results from an international mechanism-based classification approach. *Pain*. 2021 Apr 1;162(4):1201-1210. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002107. PMID: 33044395; PMCID: PMC7977616.

Опитувальник PD-PCS

У вашого пацієнта хронічний біль. Будь ласка, надайте інформацію для кожного типу болю окремо, враховуючи тривалість захворювання, латералізацію та лікування. Вкажіть тривалість та локалізацію болю для кожного типу болю нижче.

	Біль 1	Біль 2	Біль 3
Локалізація			
Тривалість			

Крок 1. Чотири питання, спрямовані на встановлення того, що біль пацієнта пов'язаний з хворобою Паркінсона (на одне питання потрібно відповісти «так», щоб перейти до **Кроку 2**, інакше біль не пов'язаний з хворобою Паркінсона, **Крок 3**).

	Біль 1	Біль 2	Біль 3
Чи почався або посилювався ваш біль після появи симптомів хвороби Паркінсона?			
Чи посилюється ваш біль, коли ригідність, тремор або уповільненість рухів стають інтенсивнішими?			
Чи пов'язаний ваш біль з надмірними, аномальними рухами (хореїчна дискінезія)?			
Чи полегшується Ваш біль якимось чином після прийому лікарських засобів для лікування хвороби Паркінсона?			

Крок 2: Будь ласка, класифікуйте біль, пов'язаний з хворобою Паркінсона, за одним із трьох основних механістичних дескрипторів.

Нейропатичний біль визначається як біль, спричинений ураженням або захворюванням соматосенсорної нервової системи. Нейропатичний біль вважається наявним, коли Опитувальник нейропатичного болю (DN4) має позитивний результат ($DN4 \geq 4$). Центральний нейропатичний біль можна

відрізнити від периферичного нейропатичного болю за його локалізацією (зона іннервації периферичного нерву, корінця або симетричні дистальні порушення в порівнянні з дифузною локалізацією).

Опитувальник нейропатичного болю (Douleur Neuropathique-4 (DN-4)):

Чи має біль одну або декілька з наступних характеристик?:

- біль відчувається як печіння;
- відчуття болісного холоду;
- біль відчувається як удар струмом;

Чи пов'язаний біль з одним або кількома з наступних симптомів в одній ділянці?

- поколювання;
- відчуття булавок та голок;
- оніміння;
- свербіж;

Чи локалізується біль в ділянці, де під час обстеження виявлено:

- гіпестезію на дотик;
- гіпестезію на поколювання;

Чи провокується або посилюється біль при чищенні зубів?

	Біль 1	Біль 2	Біль 3
Центральний			
Периферичний			
Бал = Інтенсивність x Частота x Вплив			

Ноцицептивний біль виникає внаслідок фактичного або загрозового пошкодження нервової тканини з активацією ноцицепторів. Чи відчуває пацієнт біль при пальпації м'язів, сухожилків, фасцій або має місце болюча ригідність?

До них належать опорно-руховий біль, спричинений флуктуаціями, такі як біль періоду «вимкнення» (ранковий біль, біль під час феномену «виснаження», біль на початку дози, біль наприкінці дози), багато болючих дистонічних спазмів (ранкова дистонія, дистонія періоду «вимкнення», дистонія на початку дози, дистонія наприкінці дози), а також біль на піку дози. Сюди входять локалізовані або регіональні больові синдроми, міофасціальний больовий синдром та головний біль типу «вішалки для одягу» (біль при гіпотензії в ділянці ший, верхнього плечового поясу та потиличній ділянці голови).

	Біль 1	Біль 2	Біль 3
Локалізація болю			
Міофасціальний синдром			
Біль типу «вішалки для одягу»			
Бал = Інтенсивність x Частота x Вплив			

Ноципластичний біль розвивається внаслідок зміненої обробки больових сигналів за відсутності невропатичного або ноцицептивного компонентів. У клінічній практиці ці болі включають випадки гіпер-/гіподопамінергічних коливань, коли у клінічній картині переважають немоторні нейропсихіатричні прояви і коли біль не є основною скаргою, а частиною більш складної клінічної картини. Пацієнт може зіткнутися з надмірним потовиділенням, дисфорією, відчуттям внутрішнього неспокою, руховим збудженням, блуканням, з болем, глибоко локалізованим у животі, в обличчі або, в деяких випадках, з нечіткою локалізацією та швидким переміщенням місця розташування. У більшості випадків пацієнтів з хворобою Паркінсона з ноципластичним болем можна класифікувати як таких, які мають синдром відміни дофамінергічних агоністів, синдром дизрегуляції дофаміну та інші нейропсихіатричні прояви. До них також віднесені синдром «неспокійних ніг» та немоторні прояви, коли невропатичний компонент не є домінуючим.

	Біль 1	Біль 2	Біль 3
Немоторний період «вимкнення»			
Синдром «неспокійних ніг»			
СВАД синдром			
Інше			
Бал = Інтенсивність x Частота x Вплив			

Крок 3. Біль, що не спричинений хворобою Паркінсона

	Біль 1	Біль 2	Біль 3
Локалізація			
Механізм			
Бал = Інтенсивність x Частота x Вплив			

Оцінювання підтипів болю

Оцінювання кожного типу болю за інтенсивністю (враховуючи 0 = «Біль відсутній» та 10 = «Найсильніший біль, який можна уявити», виберіть інтенсивність вашого болю), за частотою (1: рідкісний, 2: середній, 3: частий) та за впливом на повсякденне життя (1: низький, 2: помірний, 3: сильний). Загальний бал для кожного опису болю отримується шляхом множення інтенсивності на частоту та вплив, що дає бал у діапазоні від 0 до 90 для кожного болю.

Візуально-аналогова шкала (ВАШ) оцінки інтенсивності болю



Шкала оцінки розладів сну при хворобі Паркінсона (PDSS-2)
Оцініть ступінь тяжкості перелічених нижче проблем на основі
Вашого досвіду протягом минулого тижня (7 днів). Поставте хрестик у
поле для відповіді.

Дуже часто (6-7 днів на тиждень)
 Часто (4-5 днів на тиждень)
 Іноколи (2-3 дні на тиждень)
 Зрідка (1 день на тиждень)

	Дуже часто	Часто	Іноколи	Зрідка	Ніколи
1. У цілому, чи добре ви спали останнього тижня?	0	1	2	3	4
2. Чи було Вам тяжко засинати кожної ночі?	4	3	2	1	0
3. Чи могли Ви спати всю ніч не прокидаючись?	4	3	2	1	0
4. Чи був у Вас руховий неспокій ніг або рук уночі, що порушувало сон?	4	3	2	1	0
5. Чи був порушений Ваш сон через потребу ворухити ногами або руками?	4	3	2	1	0
6. Чи страждали Ви вночі від снів, що не давали Вам спокою?	4	3	2	1	0
7. Чи страждали Ви вночі від неприємних галюцинацій (бачили або чули щось, чого насправді не існує)?	4	3	2	1	0
8. Чи вставали Ви вночі, щоб помочитись?	4	3	2	1	0
9. Чи відчували Ви вночі дискомфорт через неспроможність повернутися у ліжку або поворухитися в результаті скутості руху?	4	3	2	1	0

	Дуже часто	Часто	Інколи	Зрідка	Ніколи
10. Чи відчували Ви біль у руках або ногах, який будив Вас під час сну в нічний час?	4	3	2	1	0
11. Чи мали Ви судоми м'язів у руках або ногах, які будили Вас під час нічного сну?	4	3	2	1	0
12. Чи прокидались Ви рано вранці з руками і ногами, що застигли в болючій позі?	4	3	2	1	0
13. Чи відчували Ви тремтіння у момент пробудження?	4	3	2	1	0
14. Чи відчували Ви втому і сонливість після пробудження вранці?	4	3	2	1	0
15. Чи прокидались Ви вночі через хрипіння або труднощі з диханням?	4	3	2	1	0

Шкала оцінки сонливості Ешворта (ESS)

Яка ймовірність того, що за згаданих нижче обставин Ви не просто відчуватиме втому, а заснете чи задрімаєте?

Питання стосуються звичайних життєвих ситуацій протягом останнього часу.

Навіть якщо останнім часом Ви не опинялися у деяких із цих ситуацій, намагайтеся оцінити, як би вони вплинули на Вас.

Щоб вибрати найбільш відповідну цифру для кожної ситуації, користуйтеся наведеною нижче шкалою:

- 0 = ніколи не задрімав(-ла) би
- 1 = невелика ймовірність задрімати
- 2 = середня ймовірність задрімати
- 3 = висока ймовірність задрімати

Ситуація

Ймовірність задрімати (0-3)

Сидячи і читаючи _____

Дивлячись телевизор _____

Сидячи пасивно у громадських місцях (у театрі, кінотеатрі, на зборах) _____

Їздячи пасажиром у машині впродовж години без зупинки _____

Прилігши відпочити в пообідню пору, коли дозволяють обставини _____

Сидячи і розмовляючи з кимось _____

Сидячи спокійно після обіду, під час якого Ви не вживали алкоголь _____

В автомобілі або автобусі під час кількоххвилинних зупинок в дорожніх пробках _____

Монреальський когнітивний тест (МоСА)

Інструкція із застосування й оцінки

Монреальський Когнітивний Тест (МоСА) був розроблений як швидкий інструмент для визначення помірно когнітивної дисфункції. Він оцінює різні когнітивні аспекти: увагу й концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, мову, зорово-конструктивні навички, абстрактне мислення, рахунок і орієнтацію. Час виконання МоСА тесту приблизно 10 хвилин. Максимально можливий результат - 30 балів. Результат 26 балів і вище розглядається як норма.

1. Альтернативний взаємозв'язок:

Керівництво:

Екзаменатор інструктує обстежуваного: *«Будь ласка, намалюйте лінію, що йде від цифри до літери у висхідному порядку. Почніть звідси [вказати на одиницю] і намалюйте лінію, що йде від цифри «1» до літери «А», потім до цифри «2» і так далі. Закінчите тут [вказати на букву «Д»]».*

Підрахунок:

Зараховується один бал, якщо обстежуваний успішно намалював наступний паттерн: 1-А-2-Б-3-В-4-Г-5-Д, без пересічних ліній. Бал не зараховується, якщо є будь-яка помилка, що не була негайно самостійно виправлена.

2. Зорово-конструктивні навички (Куб):

Керівництво:

Екзаменатор дає наступні інструкції, указуючи на **куб**: *«Нижче у вільному місці скопіюйте цей малюнок так точно, як можете».*

Підрахунок:

Зараховується один бал за точно виконаний малюнок.

Малюнок повинен бути трьохмірно-просторовий;

Усі лінії повинні бути скопійовані;

Не повинно бути зайвих ліній;

Лінії повинні бути відносно паралельні й однакової довжини (прямокутні призми прийнятні).

Бал не зараховується, якщо не виконаний будь-який із перерахованих вище критеріїв.

3. Зорово-конструктивні навички (Годинник):

Керівництво:

Укажіть на праву верхню третину аркуша і дайте наступні інструкції: *«Намалюйте годинник. Поставте на циферблаті усі цифри й укажіть час 10 хвилин на дванадцяті».*

Підрахунок:

Зараховується один бал за кожний із наступних трьох критеріїв:

Контур (1 бал): циферблат повинен виглядати як коло, припустимі тільки незначні викривлення (наприклад, незначний дефект змикання кола);

Цифри (1 бал): повинні бути присутні усі цифри циферблату, не повинно бути, додаткових цифр; цифри повинні розташовуватися в правильному порядку й у відповідних квадрантах на циферблаті; римські цифри прийнятні; цифри можуть бути розташовані за межами контуру циферблату.

Стрілки (1 бал): повинно бути дві стрілки, що спільно вказують на вірний час; годинна стрілка повинна бути чітко коротшою, аніж хвилинна; стрілки повинні розміщуватися в центрі циферблату і їх з'єднання повинне бути близько до центру годинника.

Бал не зараховується за даний пункт, якщо будь-який із перерахованих вище критеріїв недотримано.

4. Назви:

Керівництво:

Починаючи зліва, указуючи на кожний малюнок запитати: *«Назвіть цю тварину»*.

Підрахунок:

Один бал присуджується за кожну правильну відповідь: (1) верблюд, (2) лев, (3) носоріг.

5. Пам'ять:

Керівництво:

Екзаменатор читає список з 5 слів із частотою одне слово за секунду, даючи наступні інструкції: *«Це тест для перевірки пам'яті. Я прочитаю кілька слів, які Ви повинні запам'ятати. Слухайте уважно. Коли я прочитаю, повторіть стільки слів, скільки Ви запам'ятали. Не має значення, у якому порядку Ви їх назвете»*. Позначте у відповідному полі названі обстежуваним слова в цій першій спробі. Коли обстежуваний покаже, що він (вона) закінчив (повторив усі слова), або не може згадати більше слів, прочитайте список другий раз із наступними інструкціями: *«Я прочитаю ті ж кілька слів другий раз. Спробуйте їх запам'ятати й назвати мені стільки слів, скільки Ви можете, включаючи слова, які Ви назвали перший раз»*. Позначте у відповідному полі названі обстежуваним слова після другої спроби.

Після закінчення другої спроби проінформуйте обстежуваного про те, що Ви попросите його (її) повторити ці слова знову: *«Наприкінці тесту я попрошу Вас повторити ці слова знову»*.

Підрахунок:

У цьому завданні бали не присуджуються ні за першу, ні за другу спробу.

6. Увага:

Повторення цифр у прямому порядку:

Керівництво:

Дайте наступні інструкції: *«Я збираюся назвати декілька цифр. Після того, як я їх назву, повторіть ці цифри в тому ж порядку»*. Прочитайте п'ять цифр із частотою одна цифра за секунду.

Повторення цифр у зворотному порядку:

Керівництво:

Дайте наступні інструкції: *«Тепер я збираюся назвати ще кілька цифр, але ви повинні повторити їх у зворотному порядку»*. Прочитайте три цифри із частотою одна цифра за секунду.

Підрахунок:

Додайте один бал за кожне вірно виконане завдання (NB: вірна відповідь для завдання з повторення цифр у зворотному порядку 2-4-7).

Пильність:

Керівництво:

Екзаменатор читає список літер із частотою одна літера за секунду після наступних інструкцій: *«Я збираюся прочитати ряд літер. Щоразу, коли я назву літеру «А» вдарте долонею по столу один раз. Якщо я назву іншу літеру, не треба ударяти долонею»*.

Підрахунок:

Додається один бал, якщо немає помилок або є тільки одна помилка (помилкою вважається удар долонею при називанні іншої літери або відсутність удару при проголошенні літери «А»).

Послідовне лічіння:

Керівництво:

Екзаменуючий дає наступну інструкцію: *«Тепер я попрошу Вас відняти 7 від 100, потім віднімайте 7 від Вашої відповіді й так доти, поки я Вас не зупиню»*. Дайте цю інструкцію двічі, якщо необхідно.

Підрахунок:

За це завдання може бути максимально присуджено три бали. Бали не присуджуються, якщо не було дано жодної правильної відповіді. Один бал присуджується за одну правильну відповідь, два бали – за дві або три правильні відповіді і три бали, якщо обстежуваний дав чотири або п'ять правильних відповідей. Кожне віднімання оцінюється незалежно; якщо обстежуваний відповів неправильно, але потім правильно відняв 7 від неправильної відповіді, надайте 1 бал за кожну правильну відповідь. Наприклад, обстежуваний може відповісти «92 - 85 - 78 - 71 - 64» де «92» неправильна відповідь, але всі інші вирахування зроблені правильно. Це одна помилка, й у цьому випадку необхідно надати 3 бали за це завдання.

7. Повторення фрази:

Керівництво:

Екзаменуючий дає наступні інструкції: *«Я прочитаю Вам речення. Повторіть його з точністю так, як я скажу [пауза]»: «Я упевнений в одному, тільки Євген – це той, хто може сьогодні допомогти»*. Після відповіді скажіть: *«Тепер я прочитаю Вам інше речення. Повторіть його з точністю як я скажу [пауза]»: «Кім завжди ховався під диваном, коли пес був у кімнаті»*.

Підрахунок:

Додайте 1 бал за кожне точно повторене речення. Повторення повинне бути **абсолютно точним**. Не повинно бути пропусків слів (наприклад: пропуск слів «тільки», «завжди») і заміни / додавання (наприклад: «Євген – це той, хто допоможе сьогодні», заміни «ховається» замість «ховався», вживання множинного числа і так далі).

8. Вербальна швидкість:

Керівництво:

Екзаменуючий дає наступні інструкції: *«За одну хвилину назвіть мені стільки слів, скільки зможете, які починаються з певної літери алфавіту, яку я зараз Вам запропоную. Ви можете називати будь-які слова, крім власних імен (наприклад: Євген або Київ), чисел і слів, які мають однаковий корінь, але різні суфікси (наприклад: дружба, дружити, друг). Ви готові? [Пауза] Тепер назвіть мені стільки слів, скільки зможете, які починаються з літери «Н» [60 секунд]. Хвилина закінчилась»*.

Підрахунок:

Додається один бал, якщо обстежуваний назвав за одну хвилину 11 або більше слів. Позначте у відповідному полі кількість названих слів.

9. Абстракція:

Керівництво:

Екзаменатор просить обстежуваного пояснити спільне поміж двома словами, починаючи з прикладу: *«Скажіть, що спільного між: яблуком і апельсином?»* Якщо обстежуваний не дає конкретну відповідь, скажіть ще (тільки один раз): *«Скажіть, що ще спільного поміж ними?»* Якщо обстежуваний не дає правильну відповідь (фрукти), скажіть: *«Так, це вони обидва – фрукти»*. Не давайте додаткових інструкцій і роз'яснень.

Після цього прикладу, скажіть: *«Тепер назвіть, що спільного поміж: поїздом і велосипедом»*. Після відповіді дайте наступне завдання: *«Тепер скажіть, що спільного між: лінійкою й годинником»*. Не давайте додаткових інструкцій і роз'яснень.

Підрахунок:

Тільки два останні порівняння оцінюються. Додається 1 бал за кожну правильну відповідь. Наступні відповіді прийнятні:

Поїзд – велосипед = мається на увазі транспорт, засоби пересування, на обох можна їздити.

Лінійка – годинник = вимірювальні інструменти, використовуються для виміру.

Наступні відповіді неприйнятні: поїзд – велосипед = обидва мають колеса; лінійка – годинник = на обох намальовані цифри.

10. Пам'ять:

Керівництво:

Екзаменатор дає наступні інструкції: *«Кілька хвилин назад я прочитав Вам декілька слів і попросив їх запам'ятати. Назвіть мені стільки слів, скільки Ви запам'ятали».* Позначте правильно названі слова у відповідному полі. Не давайте ніяких підказок.

Підрахунок:

Додається 1 бал за кожне назване слово без будь-яких підказок.

Необов'язково (опціонально):

Після спроби згадати слова без підказок використовуйте семантичні категоріальні підказки, наведені нижче, для кожного неназваного слова. Якщо обстежуваний не зміг згадати слова після категоріальних підказок, зробіть підказку множинного вибору, що складається зі списку слів для вибору, використовуючи наступну інструкцію: *«Яке із цих трьох слів, на Ваш погляд було названо НІС, ОБЛИЧЧЯ, РУКА?»* Зробіть позначку в спеціально відведеному місці, якщо обстежуваний згадав слово за допомогою категоріальної підказки або підказки множинного вибору.

Використовуйте наступні категоріальні підказки та/або підказки множинного вибору:

	<u>категоріальна підказка</u>	<u>підказка множинного вибору</u>
ОБЛИЧЧЯ:	частина тіла	ніс, обличчя, рука
ОКСАМИТ:	вид тканини	бавовна, синтетика, оксамит
ШКОЛА:	вид будинку	церква, школа, лікарня
РОМАШКА:	квітка	троянда, ромашка, тюльпан
ЧЕРВОНІЙ:	колір	червоний, синій, зелений

Підрахунок:

За відповіді з підказками бали не надаються. Підказки використовуються тільки для одержання клінічної інформації й можуть дати екзаменаторові додаткову інформацію про тип розладу пам'яті. При розладі пам'яті, що характеризується утрудненням відтворення інформації, результат може бути поліпшений за допомогою підказок. При розладі пам'яті, що характеризується утрудненням запам'ятовування й зберігання інформації, результат не поліпшується за допомогою підказок.

11. Орієнтація:

Керівництво:

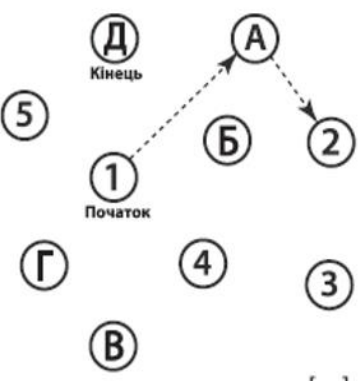
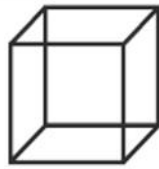
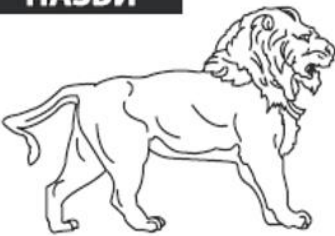
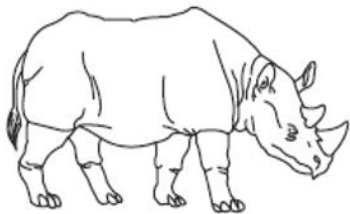
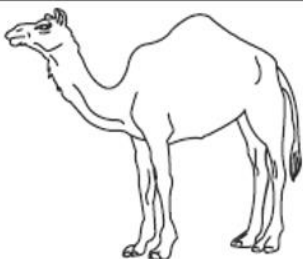
Екзаменатор дає наступні інструкції: *«Назвіть мені сьогоднішню дату».* Якщо обстежуваний не дає повної відповіді, дайте відповідну підказку: *«Назвіть рік, місяць, точну дату й день тижня».* Після чого скажіть: *«Тепер назвіть мені назву місця, де ми зараз перебуваємо, і назву міста».*

Підрахунок:

Додається один бал за кожну правильну відповідь (рік, місяць, дата, день, місце, місто). Обстежуваний повинен назвати точну дату й точне місце де він перебуває (назва лікарні, відділення). Бал за конкретне питання не нараховується, якщо обстежуваний зробив будь-яку помилку при відповіді на це питання.

Сумарна кількість балів:

Сума балів за кожне завдання підраховується на правому боці аркуша. Додайте 1 бал, якщо обстежуваний отримав освіту 12 років або менше. Максимальний результат за цим тестом – 30 балів. Остаточна сума балів 26 і більше розглядається як норма.

МОНРЕАЛЬСЬКИЙ КОГНІТИВНИЙ ТЕСТ (МОСА)				Ім'я: _____ Освіта: _____ Стать: _____		Дата народження: _____ ДАТА: _____	
ЗОРОВО-КОНСТРУКТИВНІ / ВИКОНАВЧИ НАВИЧКИ   Скопіюйте куб []				Намалюйте ГОДИННИК (10 хвилин на дванадцяті) (3 бали) []		БАЛИ: _____/5	
НАЗВИ  []  []  []				_____/3			
ПАМ'ЯТЬ Прочитайте список слів. Обстежуваний повинен їх повторити. Зробіть дві спроби, навіть якщо обстежуваний повторив усі слова після першої спроби. Перепитайте слова через 5 хвилин.				ОБЛИЧЧЯ ОКСАМИТ ШКОЛА РОМАШКА ЧЕРВОНІЙ 1 спроба [] [] [] [] [] 2 спроба [] [] [] [] []		БАЛИ НЕ ДОДАЮТЬСЯ	
УВАГА Прочитайте список цифр (1 цифра/сек)				Обстежуваний повинен повторити їх у такому ж порядку [] 2 1 8 5 4 Обстежуваний повинен повторити їх у зворотному порядку [] 7 4 2		_____/2	
Прочитайте список букв. Обстежуваний повинен вдарити долонею по столу кожен раз при проголошенні букви А.				БАЛИ НЕ ДОДАЮТЬСЯ, ЯКЩО Є ДВІ АБО БІЛЬШЕ ПОМИЛОК. [] Ф Б А С М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж А М О Ф А А Б		_____/1	
Серійне віднімання 7 починаючи зі 100.				[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 або 5 правильних відніманих: 3 бали , 2 або 3 прав, відн.: 2 бали , 1 прав, відн.: 1 бал , 0 прав, відн.: 0 балів		_____/3	
МОВА Повторіть: Я упевнений в одному, тільки Євген - це той, хто може сьогодні допомогти [] Кіт завжди ховався під диваном, коли пес був у кімнаті []				_____/2			
Вербальна швидкість / Назвати за одну хвилину максимальну кількість слів, що починаються з букви Н [] _____ (N ≥ 11 слів)				_____/1			
АБСТРАКЦІЯ Спільне між словами, наприклад, яблуко і апельсин = фрукти [] поїзд і велосипед [] лінійка й годинник []				_____/2			
ВІДКЛАДЕНЕ ПОВТОРЕННЯ Повторені слова БЕЗ ПІДКАЗКИ				ОБЛИЧЧЯ ОКСАМИТ ШКОЛА РОМАШКА ЧЕРВОНІЙ [] [] [] [] []		БАЛИ ПРИСУДЖУЮТЬСЯ ТІЛЬКИ ЗА НАЗВАНІ СЛОВА БЕЗ ПІДКАЗОК	
ОПЦІЙНО Категоріальна підказка _____ Список слів для вибору _____				_____/5			
ОРІЄНТАЦІЯ [] Дата [] Місяць [] Рік [] День тижня [] Місце [] Місто				_____/6			
© Z. Nasreddine MD Версія 7.1 www.mocatest.org Норма ≥ 26 / 30				Сума балів: Додайте 1 бал, якщо освіта ≤ 12			

Шкала оцінки розладів контролю імпульсів при ХП (QUIP-RS)**Інструкція із застосування****ЧАСОВИЙ ІНТЕРВАЛ****Останні 4 тижні****ОПИС ПОВЕДІНКИ**

А. Азартні ігри (казино, азартні ігри через інтернет, лотереї, квитки моментальної лотереї, букмекерські ставки або ігрові автомати)

В. Секс (вимоги сексуального характеру до інших, безладні статеві зносини, проституція, зміна сексуальної орієнтації, мастурбація, секс по телефону або через інтернет, порнографія)

С. Покупки (забагато одних і тих же речей, що не потрібні Вам, або що Ви не використовуєте)

Д. Вживання їжі (вживання більших обсягів або інших видів їжі, ніж у минулому, вживання їжі швидше, ніж звичайно, та інший час (наприклад, вживання їжі вночі), до появи неприємного відчуття переповненого шлунку або вживання їжі, коли немає відчуття голоду)

Е. Хобізм (особисті інтереси) (специфічні завдання, хобі або інші організаційні заходи, такі як письменницька праця, живопис, садівництво, ремонт або розбирання речей, колекціонування, застосування комп'ютера, робота над проектами тощо)

Ф. Пандінг (повторення відповідних простих моторних дій, таких як очищення, прибирання, перевезення, вивчення, сортування, замовлення, збирання, накопичення або розміщення об'єктів тощо)

Г. Прийом лікарських засобів (постійний прийом занадто великої кількості лікарських засобів для лікування хвороби Паркінсона або збільшення на власний розсуд, без консультації з лікарем, загальної дози лікарських засобів для лікування хвороби Паркінсона).

ЧАСТОТА ВИНИКНЕННЯ ВИПАДКІВ ТАКОЇ ПОВЕДІНКИ

Ніколи	(0) = зовсім немає
Рідко	(1) = нечасто або 1 день/тиждень
Інколи	(2) = іноді або 2-3 дні/тиждень
Часто	(3) = більшість часу або 4-5 днів/тиждень
Дуже часто	(4) = майже завжди або 6-7 днів/тиждень

Опитувальник щодо імпульсивно-компульсивних розладів при хворобі Паркінсона - шкала оцінки QUIP-RS

1. Як часто Ви думаєте про наступні дії (наприклад, не можете викинути ці думки з голови або відчуваєте провину)?

Азартні ігри? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)
Секс? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)
Покупки? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)
Вживання
їжі? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)
Виконання завдань або
хобі? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)
Повторювання
простих дій? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)
Прийом лікарських засобів для лікування
ХП? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)

2. Чи бувають у Вас поклики або бажання займатися будь-якою з наступних дій, які Ви вважаєте надмірними або виснажливими (включаючи збудження або дратівливість у випадку, якщо Ви не можете взяти в них участь)?

Азартні ігри? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)
Секс? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)
Покупки? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)
Вживання
їжі? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)
Виконання завдань або
хобі? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)
Повторювання
простих дій? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)
Прийом лікарських засобів для лікування
ХП? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)

3. Чи бувають у Вас труднощі з самоконтролем щодо наступних дій (наприклад, бажання з часом посилюється або Ви не можете досягти міри чи зупинитися)?

Азартні ігри? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)
Секс? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)
Покупки? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)
Вживання
їжі? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)
Виконання завдань або
хобі? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)
Повторювання
простих дій? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)
Прийом лікарських засобів для лікування
ХП? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)

4. Чи робите Ви щось безпосередньо для того, щоб продовжувати займатися наступними діями (наприклад, приховуєте те, що робите, брешете, накопичуєте речі, позичаєте в інших, збільшуєте борг, крадете або займаєтеся неправомірними діями?

Азартні ігри? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)
Секс? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)
Покупки? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)
Вживання їжі? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)
Виконання завдань або хобі? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)
Повторювання простих дій? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)
Прийом лікарських засобів для лікування ХП? __ Ніколи(0) __ Рідко (1) __ Інколи (2) __ Часто (3) __ Дуже часто (4)

Лист оцінки

А. Азартні ігри	(0-16)	_____
В. Секс	(0-16)	_____
С. Покупки	(0-16)	_____
Д. Вживання їжі	(0-16)	_____
Е. Хобі-пандінг	(0-32)	_____
Ф. Прийом препаратів для	(0-16)	_____
Загальний бар ІКР (А-Д)	(0-64)	_____
Загальний бал шкали оцінки	(0-112)	_____

Діагностичні критерії делірію

МКХ 10

Згідно з МКХ-10, F05 стосується конкретно делірію, спричиненого відомим фізіологічним або медичним станом (за винятком алкоголю чи інших речовин). Делірій – це синдром, а не захворювання, що характеризується порушенням уваги та/або усвідомлення з раптовим початком, коливальним перебігом та принаймні одним новим когнітивним дефіцитом, який не пояснюється деменцією.

Ключові діагностичні компоненти включають:

Порушення свідомості та уваги: Труднощі з фокусуванням, підтримкою або перемиканням уваги.

Додаткові когнітивні зміни: Такі як порушення пам'яті, дезорієнтація, проблеми з мовою, зорово-просторові проблеми або порушення сприйняття (наприклад, галюцинації або ілюзії).

Психомоторні зміни: Можуть проявлятися як гіпоактивність, гіперактивність або поєднання обох.

Порушення циклу сну та неспання: Фрагментований сон, зворотні режими сну або денна сонливість є поширеними.

Гострий початок та коливання тяжкості: симптоми зазвичай виникають протягом кількох годин або днів і часто посилюються ввечері (на заході сонця).

Докази фізіологічної причини: клінічний зв'язок з гострою медичною проблемою (наприклад, інфекцією, метаболічним дисбалансом, гіпоксією), окремо від вживання психоактивних речовин.

Крім того, для діагностики делірію він повинен являти собою помітну зміну від початкового рівня і не повинен краще пояснюватися вже існуючими нейрокогнітивними розладами. Швидка діагностика та лікування є критично важливими, враховуючи зв'язок делірію з підвищеною захворюваністю, смертністю та ризиком тривалих когнітивних порушень.

МКХ 11

- Для діагностики необхідне порушення уваги, орієнтації та усвідомлення, що розвивається протягом короткого періоду часу (наприклад, протягом годин або днів), зазвичай проявляється як значна сплутаність свідомості або глобальні нейрокогнітивні порушення з тимчасовими симптомами, які можуть коливатися залежно від основної причинної причини або етіології.

- Порушення являє собою зміну від базового функціонування людини. Делірій може бути спричинений прямими фізіологічними наслідками захворювання, не класифікованого як психічні, поведінкові та нейророзвиткові розлади, прямими фізіологічними ефектами речовини або ліків, включаючи абстинентний синдром, або множинними або невідомими етіологічними факторами.

- Симптоми не можна краще пояснити вже існуючим або розвиваючимся нейрокогнітивним розладом (наприклад, амнестичний розлад, легкий нейрокогнітивний розлад, деменція) або іншим психічним розладом (наприклад, шизофренія або інший первинний психотичний розлад, розлад настрою, посттравматичний стресовий розлад, дисоціативний розлад).

- Коли присутня речовина або ліки, симптоми перевищують типові для сп'яніння речовиною або абстинентного синдрому, пов'язаного з цією речовиною, хоча делірій може виникати як ускладнення сп'яніння або станів абстиненції (див. 6D70.1 Делірій, спричинений психоактивними речовинами, включаючи ліки).

DSM 5

А. Порушення уваги (тобто знижена здатність спрямовувати, фокусувати, підтримувати та перемикаєти увагу) та усвідомлення (знижена орієнтація в навколишньому середовищі).

В. Порушення розвивається протягом короткого періоду часу (зазвичай від кількох годин до кількох днів), являє собою різку зміну початкового рівня уваги та усвідомлення, а його тяжкість, як правило, коливається протягом дня.

С. Додаткове порушення когнітивних функцій (наприклад, дефіцит пам'яті, дезорієнтація, мова, зорово-просторові здібності або сприйняття).

Д. Порушення, зазначені в критеріях А та С, не можна краще пояснити вже існуючим, усталеним або розвиваючимся нейрокогнітивним розладом і не виникають у контексті значно зниженого рівня збудження, такого як кома.

Е. Існують докази з анамнезу, фізикального обстеження або лабораторних досліджень, що порушення є прямим фізіологічним наслідком іншого захворювання, сп'яніння речовинами або абстиненції (тобто через зловживання наркотиками або ліками), або впливу токсину, або зумовлене кількома етіологіями.