

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО

РЕФЕРАТ

тема: Болезнь Паркинсона и паркинсонизм. Клинические проявления,
диагностика, лечение

Выполнил(а):
ординатор 2-го года
Киселёва Мария Сергеевна

Красноярск, 2019г.

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	3
КЛАССИФИКАЦИЯ	4
ЭТИОЛОГИЯ и ПАТОГЕНЕЗ	6
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	9
ДИАГНОСТИКА и ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ	12
ЛЕЧЕНИЕ.....	15
Медикаментозное лечение	15
Хирургическое лечение.....	18
Прогноз	18
ЛИТЕРАТУРА.....	19

ВВЕДЕНИЕ

Паркинсонизм - неврологический синдром, который характеризуется замедленностью движений, ригидностью мышц, тремором покоя и постуральными нарушениями. Болезнь Паркинсона (первичный паркинсонизм, дрожательный паралич) - наиболее частая форма (до 80% случаев) паркинсонизма. Это - идиопатическое медленно прогрессирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), обусловленное в основном дегенерацией пигментированных дофаминергических нейронов плотной части черного вещества и других дофаминсодержащих ядер мозгового ствола. Заболевание встречается с частотой 60-140 на 100000 населения; и с возрастом его частота резко увеличивается. В целом распространенность болезни Паркинсона среди лиц старше 60 лет превышает 1%. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины. Заболевание впервые описано английским врачом Дж. Паркинсоном, назвавшим его дрожательным параличом. В 1877 г. Ж.М. Шарко дополнил клиническую характеристику болезни.

Болезнь Паркинсона - одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний. Согласно эпидемиологическим исследованиям, болезнь Паркинсона наблюдается во всех этнических группах, при этом частота ее развития у мужчин несколько выше, чем у женщин. Заболеваемость болезнью Паркинсона составляет около 20 на 100000 населения, а распространенность 0,16%.

Заболеваемость и распространенность болезни Паркинсона увеличиваются с возрастом. Заболеваемость в популяции лиц в возрасте до 54 лет составляет 5 на 100000 населения, в возрасте 55-64 года - 32 на 100000, в возрасте 64-74 года - 113 на 100000, а в популяции лиц 75 лет и старше - 254 на 100000. По другим данным, заболеваемость достигает 55:100000 у 70-летних людей и 220:100000 человек в возрасте старше 85 лет.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Международная классификация паркинсонизма представляет собой:

■ Первичный (идиопатический) паркинсонизм:

- болезнь Паркинсона;
- ювенильный паркинсонизм.

■ Вторичный (симптоматический) паркинсонизм:

- сосудистый;
- лекарственный;
- токсический;
- посттравматический;
- постэнцефалитический;
- связанный с метаболическими энцефалопатиями (гипотиреоз, паратиреоидные нарушения, печеночная недостаточность);
- при нормотензивной гидроцефалии;
- при опухолях в области базальных ядер или среднего мозга;
- при синингомезэнцефалии.

■ «Паркинсонизм плюс». Паркинсонический синдром при мультисистемных дегенерациях:

- спорадические мультисистемные дегенерации:
 - ✧ прогрессирующий супрануклеарный паралич (синдром Стила-Ричардсона-Ольшевского);
 - ✧ синдром Шая-Дрейджера;
 - ✧ стриатонигральная дегенерация;
 - ✧ оливопонтocerebellарная дегенерация;
 - ✧ комплекс «паркинсонизм-деменция-боковой амиотрофический склероз» (синдром острова Гуама);
 - ✧ кортико-базальная дегенерация;
 - ✧ болезнь диффузных телец Леви;
 - ✧ болезнь Альцгеймера с синдромом паркинсонизма;
- наследственные мультисистемные дегенерации:
 - болезнь Гентингтона (Хантингтона);
 - ✧ болезнь Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация);
 - ✧ спиноцереbellарная дегенерация;
 - ✧ идиопатическая (семейная) кальцификация базальных ядер (синдром Фара);

- ✧ семейный паркинсонизм с деменцией и периферической невропатией;
- ✧ болезнь Галлервордена-Шпатца.

ЭТИОЛОГИЯ и ПАТОГЕНЕЗ

Основными этиологическими факторами развития вторичного паркинсонизма служат:

- лекарственные средства (ЛС): нейролептики, метилдопа, некоторые блокаторы медленных кальциевых каналов, препараты лития;
- токсические факторы: интоксикации соединениями марганца, ртути, кобальта, цезия, угарным газом, цианидами или метанолом;
- повторные черепно-мозговые травмы («энцефалопатия боксеров»);
- сосудистые поражения головного мозга:
 - двусторонние, реже односторонние инфаркты лобных долей, таламуса;
 - территориальные подкорковые инфаркты в базальных ядрах и прилегающем белом веществе;
 - множественные лакунарные инфаркты в области базальных ядер, мозгового ствола, подкоркового белого вещества;
 - геморрагические очаги в базальных ядрах, среднем мозге, таламусе;
- инфекционные поражения головного мозга;
- эндокринные нарушения;
- неопластические процессы с локализацией в области базальных ядер и среднего мозга.

По данным многочисленных экспериментальных и патоморфологических исследований, болезнь Паркинсона развивается вследствие сочетанного действия множественной генной мутации и экзогенных токсических факторов. При этом ключевыми патогенетическими процессами, приводящими к гибели меланинсодержащих nigralных нейронов, выступают оксидантный стресс и митохондриальные нарушения.

Семейные случаи болезни Паркинсона составляют 10-15%. В настоящее время идентифицировано 10 локусов с ауто-сомно-доминантным и ауто-сомно-рецессивным наследованием, отвечающих за развитие паркинсонизма. Как правило, случаи наследственного паркинсонизма отличаются от классической болезни Паркинсона началом в юношеском возрасте, клинической картиной и течением. Риск заболевания кровных родственников больного болезнью Паркинсона возрастает в 10-20 раз.

Усилия исследователей в настоящее время направлены на изучение нарушений митохондриального генома, приводящих к дефектам энергетического метаболизма; анализ ассоциаций болезни с полиморфными вариантами генов, кодирующих разнообразные ферменты метаболизма экзогенных токсинов, нейромедиаторов и ксенобиотиков; скрининг генома с целью локализации и идентификации мутантных генов в отдельных семьях с четким ауто-сомно-доминантным типом наследования болезни Паркинсона.

Наряду с генетической предрасположенностью, большое значение имеют факторы внешней среды. Вещество МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиридин) может вызвать паркинсонизм, клинически неотличимый от болезни Паркинсона. МФТП используют для получения экспериментальной модели паркинсонизма у животных. Некоторые гербициды и пестициды, применяемые в сельском хозяйстве, сходны с МФТП по химической структуре. Вероятно, этим можно объяснить большую распространенность заболевания среди сельских жителей, особенно употребляющих колодезную воду и контактирующих с ядохимикатами. В качестве возможных причин развития болезни Паркинсона также рассматривали

некоторые инфекционные агенты, в частности, вирусы гриппа. Вместе с тем некоторые факторы внешней среды ассоциированы с пониженным риском развития заболевания. По некоторым данным, болезнь Паркинсона реже развивается у людей, употребляющих большое количество кофе или курящих.

Основной патогенетический механизм развития паркинсонизма связан с нарастающей дегенерацией дофаминергических нейронов черного вещества в стри-атуме, в результате чего содержание дофамина в последнем снижается, вызывая повышение активности вставочных холинергических нейронов стриатума. До манифестации моторных симптомов заболевания уровень дофамина в стри-атуме уменьшается на 70-90%, при этом гибнет 60-80% нейронов черного вещества. При болезни Паркинсона темп гибели нигростриарных нейронов составляет в среднем 5% в год, а у здоровых пожилых людей - 0,5-1% в год.

К ведущим звеньям патогенеза болезни Паркинсона принадлежат:

- оксидантный стресс;
- феномен эксайтотоксичности;
- апоптоз;
- митохондриальная дисфункция;
- аутоиммунные реакции;
- нейротрансмиттерные и нейропептид-ные нарушения, в том числе дефицит нейротрофических факторов.

У больных болезнью Паркинсона выявлен дефицит комплекса I дыхательной цепи митохондрий в нейронах черного вещества, скелетных мышцах и в клетках периферической крови, причина которого до конца не выяснена.

Нейродегенерация наиболее выражена в компактной части черной субстанции, нейроны которых модулируют функционирование стриато-паллидо-таламокортикального (моторного) круга, состоящего из последовательно и параллельно соединенных тормозящих и активирующих звеньев. Тормозящие (ГАМК-ергические) звенья моторного круга включают скорлупу (основной двигательный центр стри-атума), наружный и внутренний сегменты бледного шара и ретикулярную часть

черной субстанции, активирующие - субталамическое ядро и ядра таламуса. Наиболее мощная афферентная система стриатума - кортикостриарный глутаматергический путь. Импульсы от моторных зон лобной доли и соматосенсорной коры теменной доли поступают в стриатум (преимущественно в скорлупу) и далее следуют к внутреннему сегменту бледного шара и ретикулярной части черной субстанции непосредственно, образуя прямой путь, либо последовательно проходя через наружный сегмент бледного шара и субталамическое ядро (непрямой путь).

Проекционные шиповидные ГАМК-ергические нейроны стриатума, дающие начало прямому и не прямому пути, несут соответственно дофаминовые D1- и D2-рецепторы. Активация прямого пути способствует подготовке, инициации и реализации движений, наиболее адекватных в данный момент, при активации непрямого пути происходит торможение неадекватных движений. Дофамин, вырабатываемый нейронами компактной части черной субстанции, при стимуляции D1-рецепторов облегчает передачу импульсов по прямому пути, а при стимуляции D2-рецепторов тормозит передачу импульсов по не прямому пути. При прогрессирующей гибели nigrostriарных нейронов наблюдается соответственно повышение активности непрямого пути и снижение активности прямого пути, что приводит к уменьшению возбуждающего таламо-кортикального влияния, в результате чего нарушается выполнение моторных программ, клинически проявляющееся гипокинезией.

Предположительно мышечная ригидность при болезни Паркинсона связана с изменением импульсации от базальных ядер, вероятно, передающейся по кортико-ретикуло-спинальному тракту и приводящей к растормаживанию полисинаптических длиннолатентных транскортикальных рефлексов, которое выражается в снижении порога их вызывания, повышении их амплитуды и отсутствии их затухания при повторной стимуляции. Возникновение тремора покоя связано с комбинированным повреждением

дофаминергического nigrostriарного пути и рubro-оливо-церебелло-рубраль-ной петли при условии интактности моторной коры.

Нарушается функция стволово-стриар-но-таламокорковых путей, регулирующих двигательные функции, это приводит к гипокинезии, ригидности и тремору. Изменение состояния серотонинергических, норадренергических, холинергических нейротрансмиттерных систем, наряду с дофаминовым дефицитом, приводит к изменениям когнитивных функций, депрессивным, вегетативным и сенсорным нарушениям.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Основные проявления паркинсонизма включают сочетание гипокинезии, пластического мышечного гипертонуса (ригидности) и тремора покоя. Обязательным клиническим симптомом паркинсонизма выступает гипокинезия, характеризующаяся прогрессирующим замедлением произвольных движений вплоть до полной обездвиженности - акинезии. Отмечают также затруднение инициации движений, обеднение двигательного рисунка, расстройство выполнения последовательных действий с уменьшением их объема. Характерно нарушение физиологических синкинезий, в частности, снижение амплитуды содружественных движений рук при ходьбе - ахейрокинез. В начальных стадиях заболевания затруднены преимущественно тонкие движения в конечностях (например, пронация и супинация кистей или сведение и разведение большого и указательного пальцев кисти). В развернутой фазе болезни Паркинсона характерны такие проявления гипокинезии, как маскообразное лицо (гипо- и ами-мия), микрография, шаркающая походка, редкое мигание, монотонная, замедленная, тихая речь. Мышечная ригидность проявляется повышенным сопротивлением при пассивных движениях в суставах, при этом повышение тонуса наблюдается как в мышцах-агонистах, так и в антагонистах. Характерен феномен «зубчатого колеса». В начале заболевания мышечная ригидность обычно наблюдается с одной стороны или асимметрично, впоследствии по мере прогрессирования заболевания мышечная ригидность становится более распространенной. Помимо конечностей, пластический мышечный гипертонус охватывает мышцы туловища и шеи.

У значительного количества больных первым проявлением заболевания служит тремор. Очень часто именно появление тремора заставляет пациента обратиться к врачу. Паркинсонический тремор является тремором покоя, для него характерна частота 4-8 Гц, при активных движениях тремор, как правило, уменьшается или исчезает, а во время сна прекращается. Паркинсонический тремор обычно ритмичен, стереотипен и напоминает движения по типу «катания пиллюль» или «счета монет». В начале заболевания тремор односторонний, усиливается на холоде, при эмоциональном напряжении и усталости, ходьбе, движениях в контралатеральной руке. По мере прогрессирования заболевания тремор становится двусторонним, может присоединиться дрожание челюсти, языка, век, головы. Болезнь Паркинсона никогда не начинается с тремора головы.

Для заболевания характерно присоединение постуральной неустойчивости в результате нарушений постуральных рефлексов в сочетании с гипокинезией и ригидностью. Вследствие этого у больных отмечается тенденция к частым падениям, пропульсия, ретропульсия, латеропульсия (непреодолимое ускорение движения пациента вперед, назад или в стороны при ходьбе или после легкого толчка).

Как правило, болезни Паркинсона присуще асимметричное начало. Первыми симптомами могут быть неловкость в конечностях, боль или общие затруднения

при ходьбе и активных движениях, изменение почерка, трудности при письме. Стадия гемипаркинсонизма длится от нескольких месяцев до нескольких лет. Затем в процесс вовлекается аксиальная мускулатура, контралатеральные конечности.

Помимо моторных нарушений, болезни Паркинсона свойственны и немоторные расстройства, проявляющиеся в вегетативной (запоры, расстройства мочеиспускания, ортостатическая гипотензия, дисфагия), психической (когнитивные, аффективные и поведенческие расстройства) и сенсорной сферах (например, парестезии или боль). Нередко встречаются расстройства сна и бодрствования. На поздних стадиях именно немоторные нарушения во многом определяют состояние больных.

Традиционно выделяют несколько клинических форм БП в зависимости от преобладания в клинической картине того или иного синдрома:

- дрожательно-ригидная (преобладание дрожания над ригидностью);
- ригидно-дрожательная (преобладание ригидности);
- акинетико-ригидная (в статусе - брадикинезия и ригидность при незначительном и непостоянном треморе);
- дрожательная (в статусе доминирующим симптомом является дрожание в сочетании с незначительно выраженной брадикинезией и отсутствием ригидности).

Более благоприятное течение заболевания наблюдается при дрожательной и дрожательно-ригидной формах, наиболее тяжелое - при акинетико-ригидной.

Для оценки стадии болезни Паркинсона наиболее распространена шкала Хен-Яра (M. Hoehn и M. Yahr) в модификации I. Tetrad и I. W. Langston (1989).

■ Стадия 0 - отсутствие симптомов.

■ Стадия 1,0 - односторонний процесс (только конечности).

■ Стадия 1,5 - односторонний процесс (конечности и одноименная сторона туловища).

■ Стадия 2,0 - двусторонний процесс без нарушения равновесия.

■ Стадия 2,5 - начальные проявления двустороннего процесса с возвращением к норме при исследовании стабильности позы.

■ Стадия 3,0 - от начальных до умеренных проявлений двустороннего процесса, некоторая нестабильность позы, самообслуживание сохранено.

■ Стадия 4,0 - выраженная инвалидизация с сохранением самообслуживания и способности к прогулкам.

■ Стадия 5,0 - полная инвалидизация, беспомощность.

Кроме того, при анализе двигательной активности, дневной активности, мышления, поведения, настроения и эффективности лечения при болезни

Паркинсона в международной исследовательской практике широко применяют унифицированную рейтинговую шкалу оценки клинических проявлений - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). К сожалению, для использования в обычной клинической практике эта шкала слишком объемна.

ДИАГНОСТИКА и ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Современная диагностика болезни Паркинсона основана на анализе клинических и анамнестических данных, учитывающих как позитивные, так и негативные критерии постановки диагноза. Прижизненная диагностика болезни Паркинсона носит вероятностный характер. В настоящее время для клинической диагностики болезни Паркинсона чаще всего используют критерии Банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании.

Шаг 1. Диагностика синдрома паркинсонизма

Гипокинезия и по меньшей мере один из следующих симптомов:

- мышечная ригидность;
- тремор покоя 4-6 Гц;
- постуральная неустойчивость, не связанная с первичными зрительными, проприоцептивными, вестибулярными и мозжечковыми нарушениями.

Шаг 2. Критерии исключения болезни Паркинсона:

- присутствие в анамнезе повторных инсультов со ступенеобразным прогрессированием симптомов паркинсонизма, повторных черепно-мозговых травм, достоверного энцефалита;
- лечение препаратами, способными вызвать паркинсонизм;
- окулогирные кризы;
- симптомы поражения мозжечка;
- раннее появление выраженной вегетативной недостаточности;
- длительная ремиссия;
- супрануклеарный паралич взора;
- семейный анамнез паркинсонизма (не менее двух кровных родственников с аналогичным заболеванием);
- раннее появление выраженной деменции;
- симптом Бабинского;
- признаки церебральной опухоли или открытой (сообщающейся гидроцефалии) гидроцефалии на МРТ;
- отсутствие реакции на большие дозы леводопы ;
- контакт с токсическими веществами, вызывающими паркинсонизм.

Шаг 3. Подтверждающие критерии

Необходимо присутствие не менее трех признаков из перечисленных ниже:

- тремор покоя;
- одностороннее начало заболевания;
- постоянная асимметрия с более выраженными симптомами на стороне тела, с

которой началось заболевание;

- прогрессирующее течение болезни;
- хорошая реакция на лечение лево-допой ;
- сохранение эффекта в течение 5 лет и более;
- выраженные дискинезии, индуцированные леводопой ;
- длительное течение заболевания(10 лет и более).

Дополнительные методы обследования включают следующие тесты и методики.

Леводопа -тест. Положительная динамика на фоне приема леводопы служит важным критерием постановки диагноза болезни Паркинсона. Суть теста заключается в назначении леводопасодержащего препарата в средней суточной дозе 200-250 мг в 3 приема в течение 4-5 суток. До и после тестирования оценивают степень двигательных нарушений с помощью шкалы UPDRS. Следует отметить достаточно низкую специфичность данного теста: нередко как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты.

Позитронная эмиссионная томография с флюородопой (6-[F18]-фтор-L-ДОФА). Метод позволяет прижизненно оценивать структурно-функциональные изменения в экстрапирамидной системе. В ходе исследования определяют степень поглощения меченой флюородопы тканями базальных ядер. При болезни Паркинсона в зоне базальных ядер выявляется значительное снижение накопления флюородопы. Исследование достаточно информативно, хотя высокая стоимость и технические сложности не позволяют широко использовать его в рутинной клинической практике.

Методы нейровизуализации (компьютерная рентгеновская и магнитно-резонансная томографии). При болезни Паркинсона методы нейровизуализации не выявляют каких-либо специфических

изменений в структуре головного мозга, однако их применение особенно актуально для определения очагов ишемического и геморрагического инсультов, гидроцефалии, опухолей головного мозга, воспалительных и посттравматических изменений, которые могут быть причинами развития вторичного (симптоматического) паркинсонизма.

Дифференциальная диагностика

Клиническая картина, сходная с проявлениями болезни Паркинсона, нередко наблюдается и при других заболеваниях:

- лекарственном, токсическом, посттравматическом, сосудистом, постэнцефалитическом паркинсонизме;
- эссенциальном треморе;
- болезни Вильсона-Коновалова (гепато-лентикулярной дегенерации);

- болезни Гентингтона;
- прогрессирующем супрануклеарном параличе (синдроме Стила-Ричардсона-Ольшевского);
- мультисистемной атрофии;
- кортико-базальной дегенерации;
- аутосомно-доминантной болезни телец Леви.

Правильная и своевременная постановка диагноза болезни Паркинсона позволяет адекватно обосновать тактику и стратегию лечения, необходимых профилактических мероприятий, а также определить прогностические перспективы.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение болезни Паркинсона принадлежит к наиболее обсуждаемым темам в неврологической литературе. Основы тактики ведения больных, представленные С. W. Olanow с соавторами (2001), включают:

- индивидуализированную тактику ведения в зависимости от возраста, когнитивных нарушений, клинической картины, динамики заболевания в процессе лечения;
- сочетание фармакологических и нефармакологических воздействий;
- тщательное наблюдение за динамикой состояния;
- применение дофаминергических препаратов в качестве исходной монотерапии;
- контроль эффективности и при необходимости коррекция лечения.

Тактика ведения пациентов с болезнью

Паркинсона зависит от многих факторов, в том числе от выраженности функциональной недостаточности, формы заболевания и возраста больного. Необходимо сочетание медикаментозной терапии с лечебной физкультурой, по показаниям - с логопедическими занятиями и другими методами. Следует уделять внимание возможностям медико-социальной реабилитации пациентов, их активного участия в повседневной жизни, а также улучшению качества жизни больных и членов их семей.

Необходимо учитывать индивидуальную переносимость препаратов. Оптимально постепенное повышение дозы и при необходимости комбинация с другими противопаркинсоническими препаратами для достижения наилучшего лечебного эффекта с учетом интересов больного (баланс эффективности, побочных эффектов и стоимости препаратов).

Задача терапии состоит в максимальном восстановлении повседневной активности при использовании минимальных доз препаратов, безопасных для пациента.

Терапию целесообразно начинать с момента, когда врач удостоверился в диагнозе.

Медикаментозное лечение

Лечение болезни Паркинсона и паркинсонизма направлено на восстановление нарушений нейротрансмиттерного баланса в базальных ядрах (недостаточность дофаминовых, гиперактивность холинергических и глутаматергических систем). Медикаментозная терапия синдрома паркинсонизма при болезни Паркинсона включает препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов, ингибитор моноаминоксидазы (МАО-В), препараты амантадина, ингибиторы катехол-орто-метилтрансферазы (КОМТ), холинолитические препараты.

Основу лечения на ранних стадиях болезни Паркинсона составляют агонисты дофаминовых рецепторов, амантадини селективные ингибиторы МАО-В.

Агонисты дофаминовых рецепторов - гетерогенная группа препаратов, включающая производные алкалоидов спорыньи (такие как бромокриптин) и синтетические неэрголиновые препараты (пирибедил, прамипексол). Назначение агонистов дофаминовых рецепторов на ранних стадиях болезни Паркинсона позволяет достаточно эффективно контролировать двигательные нарушения в течение первых 1-2 лет, отсрочить необходимость назначения леводопы и уменьшить риск развития лекарственных дискинезий в последующем. Возможные нежелательные явления при терапии данными препаратами: тошнота, артериальная гипотензия, галлюцинации, сонливость. Неэрголиновые агонисты дофаминовых рецепторов переносятся лучше. Дозы наиболее часто используемых агонистов дофаминовых рецепторов:

Пирибедил: по 150-250 мг/сут в 3-5 приемов;

Прамипексол: по 1,5-4,5 мг/сут в 3 приема.

Амантадин назначают в дозе 50-200 мг 2 раза в день. В первые месяцы лечения моторные функции улучшаются почти у 70% пациентов, эффект сохраняется до года. Основные побочные явления включают периферические отеки, кожную сыпь и когнитивные нарушения (особенно у пожилых пациентов).

Селегилин в дозе 5-10 мг/сут в 2 приема оказывает умеренный противопаркинсонический эффект и позволяет отложить назначение леводопы. Основные побочные действия: тошнота, головокружение, нарушение сна и когнитивных функций.

Традиционно в лечении болезни Паркинсона используют холинолитические препараты (бипериден, тригексифенидил) как изолированно, так и в сочетании с другими антипаркинсоническими средствами. Вместе с тем в последние годы преобладает достаточно сдержанное отношение к их применению вследствие относительно низкой эффективности и широкого круга побочных эффектов.

Основу лечения болезни Паркинсона на более поздних стадиях составляют препараты леводопы, назначаемые изолированно или в сочетании с другими препаратами. Лечение начинают с малых доз препарата (100-200 мг/сут), при необходимости постепенно повышая дозу до наступления терапевтического эффекта. Обычно не рекомендуют превышать дозу 800 мг. Побочные эффекты леводопы проявляются в трех сферах:

- вегетативная нервная система (тошнота, рвота, ортостатическая гипотония, тахикардия);
- моторная система (дискинезии, моторные флюктуации);
- психическая сфера (беспокойство, возбуждение, галлюцинации, депрессии).

Среди противопаркинсонических средств препараты леводопы наиболее эффективны и, как правило, отличаются наилучшей переносимостью, но при длительной терапии леводопой развиваются осложнения: моторные флюктуации и нередко сопровождающие их насильственные движения - дискинезии.

Возможные методы коррекции двигательных флюктуаций (феномена

«изнашивания»):

■ увеличение кратности приема леводопы или увеличение продолжительности действия каждой дозы (использование лекарственных форм с замедленным высвобождением препарата);

■ дополнительное назначение агонистов дофаминовых рецепторов (пирибеди-ла, прамипексола), при этом возможно уменьшение дозы леводопы ;

■ назначение препаратов, увеличивающих период полувыведения леводопы - ингибиторов КОМТ (энтакапона);

■ назначение амантадина, который способствует высвобождению дофамина из пре-синаптических нервных окончаний, а также подавляет дискинезии вследствие антагонизма с NMDA-рецепторами (приблизительно в 60% случаев).

Лечение болезни Паркинсона, особенно на поздних стадиях, включает также препараты для симптоматической терапии (например, коррекции нарушений сна, депрессии, вегетативных расстройств).

До появления леводопы через 5 лет после начала заболевания у 16% больных болезнью Паркинсона наступала тяжелая инвалидность, а через 15 лет глубокими инвалидами становились 42% больных. Летальность в 3 раза превосходила смертность в сопоставимой популяции.

Около 40 лет назад А. Карлссон (A. Carlsson) заметил, что резерпин вызывает замедление движений у кошек. Это действие нивелировалось леводопой - предшественником дофамина. Также было известно, что препараты, блокирующие дофаминовые рецепторы, могут вызвать признаки паркинсонизма. Было установлено снижение содержания дофамина в стриатуме при болезни Паркинсона. В 1967 г. исследователи убедительно продемонстрировали эффективность больших доз леводопы при болезни Паркинсона.

Терапевтический эффект леводопы при болезни Паркинсона удивителен, это средство и сейчас составляет «золотой стандарт» ее лечения. Препарат наиболее эффективен для лечения болезни Паркинсона и увеличивает продолжительность жизни больных. Для предотвращения «периферических» дофаминергических побочных явлений (ортостатической гипотензии, тошноты, нарушений ритма сердца), а также для уменьшения необходимой дозы леводопы почти всегда назначают в сочетании с ингибитором

периферической ДОФА-декарбоксилазы (бенсеразидом или карбидопой). Это позволяет уменьшить дозу препарата и увеличить его биодоступность в 5 раз.

Бенсеразид не проникает через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ).

Карбидопа , так же как и бенсеразид, не проникает через ГЭБ.

С этой точки зрения целесообразна комбинация леводопы с ингибитором периферической ДОФА-декарбоксилазы карбидопой и ингибитором КОМТ энтакапоном (сталево). С одной стороны, это сочетание позволяет уменьшить дозу, что обеспечивает более низкую частоту периферических побочных

эффектов леводопы (тошноты, рвоты), а с другой стороны, способствует увеличению периода полувыведения и биодоступности леводопы, стабилизации ее концентрации в крови, увеличивая длительность действия препарата. Это создает условия для обеспечения постоянной, а не пульсирующей стимуляции дофаминовых рецепторов в стриатуме, снижая риск развития моторных флюктуаций и дискинезий.

Хирургическое лечение

Несмотря на большие успехи, достигнутые в медикаментозном лечении, его возможности нередко ограничены.

При грубом треморе, нарушающем повседневную активность (прием пищи, письмо) и рефрактерном к лекарственной терапии, проводят таламотомию или глубокую стимуляцию таламуса или суб-таламического ядра. При развернутой стадии болезни Паркинсона (продолжительность заболевания более 8 лет) с выраженной гипокинезией и ригидностью, которые не удается адекватно купировать лекарственной терапией (моторные флюктуации, дискинезии), осуществляют операцию паллидотомии или глубокую стимуляцию бледного шара либо субта-ламического ядра.

Прогноз

Болезнь Паркинсона неуклонно прогрессирует. Согласно многим исследователям, у пожилых больных и пациентов с преобладанием акинетико-ригидного синдрома болезнь чаще прогрессирует быстрее, а у пациентов с преобладанием тремора медленнее. В конечном итоге медленное, но неуклонное прогрессирование болезни Паркинсона приводит к инвалидизации пациентов, которая обычно наступает через 3-5 лет. Средняя продолжительность жизни больных составляет 15 лет. Причинами смерти могут быть легочные инфекции, аспирация, инфекции мочевых путей, тромбоэмболия легочной артерии и осложнения падений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. - М: Медпресс, 1999. - 415 с.
3. Гусев Е.И., Никифоров А.С., Гехт А.Б. Лекарственные средства в неврологической клинике. - М.: МЕДпресс-информ, 2003. - 416 с.
4. Левин О.С., Федорова Н.В., Смоленцева И.Г. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона // Рос. мед. журн. - 2000. - № 15-16. - С. 643-646.
5. Левин О.С. Лечение болезни Паркинсона на ранней стадии // В мире лекарств. - 2001. - № 1. - С. 41-47.
6. Иллариошкин С.Н. Современные подходы к лечению болезни Паркинсона // Атмосфера. Нервные болезни. - 2004. - № 4. - С. 14-21.
7. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шапаронова Н.В. Болезнь Паркинсона и паркинсонизм // Реабилитация неврологических больных. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - С. 171-202.
8. Левин О.С., Смоленцева И. Особенности лечения болезни Паркинсона в поздней стадии // Врач. - 2007. - № 4. - С. 12-16.
9. Шток В.Н., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона // Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению / под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. - М.: МЕДпресс-информ, 2002. - С. 87-120.