

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

**КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И ОПТИМИЗАЦИЯ
ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ПАРКИНСОНИЗМА**

Методические рекомендации

Ташкент-2010

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

СОГЛАСОВАНО

Начальник отдела по
координации научных
исследований МЗ РУз
д.м.н., профессор ДАМИНОВ Б.Т.
« ____ » _____ 2010 г.

УТВЕРЖДАЮ

Начальник Главного
управления кадров, науки и
учебных заведений д.м.н.,
профессор АТАХАНОВ Ш.Э.
« ____ » _____ 2010 г.

**КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И ОПТИМИЗАЦИЯ
ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ПАРКИНСОНИЗМА**

Методические рекомендации

Ташкент 2010

Составители:

Халимова Х.М., д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ТМА

Рахимбаева Г.С., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нервных болезней
ТМА

Раимова М.М., к.м.н., докторант кафедры нервных болезней ТМА

Матмуратов Р.Ж., аспирант кафедры нервных болезней ТМА

Методические пособия предназначены для практических врачей-неврологов.

Содержание

Введение.....	
Современная классификация паркинсонизма.....	
Патогенетические основы паркинсонизма.....	
Клиническая характеристика паркинсонизма.....	
Диагностика и дифференциация различных форм паркинсонизма.....	
Лечение паркинсонизма.....	

Введение

Паркинсонизм является одной из важнейших проблем и научной медицины, и практического здравоохранения. Болезнь Паркинсона (БП) и вторичный паркинсонизм входят в число четырех наиболее частых нейродегенеративных заболеваний у пожилых людей. Этой патологии подвержены в среднем от 100 до 150 человек на 100 000 населения во всем мире. По данным большинства зарубежных исследователей, в разных возрастных группах распространенность паркинсонизма колеблется от 18 до 234 на 100 000 населения, увеличиваясь с возрастом [1, 2, 5, 7, 12].

В связи с тем, что средняя продолжительность жизни людей во всем мире постоянно увеличивается, особенно в развитых странах, возрастает и частота нейродегенеративной патологии, которая снижает качество жизни, приводит к инвалидизации и значительным экономическим потерям (Литвиненко И.В., 2006, Голубев В.Л., 2006). По данным ООН, паркинсонизмом страдают 5 млн. жителей Земли. Чаще всего паркинсонизм встречается у людей пожилого возраста (Иллариошкин С.Н., 2007, Федорова Н.В., 2007), но паркинсонизм - болезнь не только пожилых: лишь у 50% пациентов первые ее симптомы отмечаются после 60 лет, у остальных - гораздо раньше. А с усовершенствованием методов диагностики появляется все больше свидетельств того, что недуг поражает и людей моложе 40 лет (И.Н. Карабань, 2007, Нодель М.Р., Яхно Н.Н., 2007).

Удельный вес болезни Паркинсона среди всех форм паркинсонизма составляет по данным разных авторов от 70 до 85%, вторичный паркинсонизм составляет 10-15% всех регистрируемых случаев и около 10-20% составляет синдром дегенеративных заболеваний с поражением экстрапирамидной системы. В настоящее время в Европе, России, на Украине, в Белоруссии подходят рационально в диагностике различных форм паркинсонизма, на основе доказательства причинно-следственных связей

между каким-либо поражением головного мозга и возникновением синдрома паркинсонизма (Кадыков А.С. и соавт., 2001; Левин О.С., 2003, Карабань И.Н., 2007, Голубев В.Л., 2007).

Анализ отечественной научной литературы, проведенный нами, показывает, что нашими врачами в диагностике болезни Паркинсона и оценке эффективности терапии не используются современные критерии оценки и шкалы, разработанные и принятые во всем мире, что значительно снижает вероятность постановки правильного диагноза, затрудняет оценку эффективности проводимой терапии. Также, имеет место гипердиагностика сосудистого паркинсонизма, для верификации которого необходимо обязательное применение методов структурной нейровизуализации –МРТ, наличие причинно-следственной связи.

Несмотря на определенные достижения фармакологии в лечении паркинсонизма, остается чрезвычайно актуальной проблема индивидуального подбора лекарств и совершенствования принципов терапии с учетом формы, стадии и скорости прогрессирования заболевания, а также возрастной категории и индивидуальных особенностей пациента.

Лечение пациентов, практикуемое врачами-неврологами, нередко ориентировано на традиционные, зачастую устаревшие схемы и оказывается малоэффективным и затратным. Это объясняется недостатком информации по терапии этого заболевания и создает существенные трудности в обеспечении пациентов необходимыми препаратами.

В предлагаемом издании изложены современные данные по классификации, диагностике, дифференциации различных форм паркинсонизма, основным принципам терапии паркинсонизма. Также приведен опыт применения блокатора глутаматных (NMDA) рецепторов-амантадина сульфата (ПК-Мерц) в патогенетической терапии болезни Паркинсона на примере собственных исследований.

Паркинсонизм является клиническим синдромом полиэтиологической природы и характеризуется сочетанием дрожания, ригидности, акинезии, изменениями ходьбы и позных (постуральных) нарушений. Возникновение паркинсонизма связано со специфической локализацией поражения головного мозга: в его основе лежит дегенерация дофаминергических нейронов nigrostriарной системы, приводящая к дефициту дофамина. Этот медиатор играет основную роль в формировании двигательной активности на подкорковом уровне. Данный биохимический дефект усугубляется активацией холинергической, подавлением норадренергической и серотонинергической систем мозга.

Хотя болезнь распространена во всех странах, она чаще встречается в индустриально развитых странах, где люди живут дольше. Распространенность среди населения составляет:

2-3 : 1000 в общей популяции

1% - среди населения в возрасте 55-65 лет

2% - среди населения в возрасте 66-75 лет

3% и выше - среди населения старше 75 лет

- Средний возраст начала – 50-60 лет
- У 10% больных дебютирует до 40 лет
- Общая распространенность паркинсонизма в Европе среди людей старше 65 лет составляет 1,6-1,8 случая на 100 человек. Болезнь Паркинсона в Узбекистане по статистическим данным составляет: **1%** населения старше 65 лет и **0,4%** населения старше 40 лет.

Из-за старения населения Земли ожидается, что значение паркинсонизма как проблемы здравоохранения будет возрастать.

Согласно современной классификации выделяют 3 основные группы заболеваний, вызывающие паркинсонизм (табл. 1.):

Таблица 1. Основные группы заболеваний, вызывающие паркинсонизм

Тип	Форма	Частота встречаемости
-----	-------	-----------------------

Первичный (идиопатический паркинсонизм)	болезнь Паркинсона и наследственный аутосомно- рецессивный вариант ювенильного паркинсонизма	80,2%
Вторичный (симптоматический) паркинсонизм	<ul style="list-style-type: none"> • постэнцефалитический • лекарственный • сосудистый • токсический • травматический • паркинсонизм, связанный с тиреоидными нарушениями, гипотиреозом, • гепатоцеребеллярной дегенерацией, • опухолью мозга, • гидроцефалией, • синингомезенцефалией 	<p>0,5%</p> <p>3,9%</p> <p>2,1%</p>
Паркинсонизм при мультисистемных дегенерациях ЦНС (третичный паркинсонизм или «паркинсонизм плюс»)	<ul style="list-style-type: none"> • надъядерная офтальмоплегия (синдром Стила—Ричардсона—Ольшевского); • Мультисистемная атрофия • синдром Шая — Дрейджера; • оливопунктоцеребеллярная дегенерация; • стрионигральная дегенерация; • паркинсоническая деменция (синдром Гуам); • кортикобазальная дегенерация; • паркинсонизм при болезни Альцгеймера. 	<p>7,4%</p> <p>1,7%</p> <p>0,4%</p> <p>0,2%</p> <p>0,5%</p> <p>1,2%</p> <p>0,3%</p>

Патогенетические основы паркинсонизма

Специфичным для паркинсонических нарушений (будь то первичный паркинсонизм, вторичный или так называемый «плюс-паркинсонизм») является сниженная активность дофаминергической nigrostriatной

системы. В норме в структурах этой системы (прежде всего – в хвостатом ядре и скорлупе) осуществляется синтез дофамина – одного из основных тормозных медиаторов ЦНС. Этот важный нейромедиатор продуцируется путем последовательных ферментативных превращений: фенилаланин → тирозин → L-ДОФА → дофамин, затем депонируется в гранулах в цитоплазме нейронов и по мере необходимости транспортируется к синапсам. После высвобождения дофамина из гранул в синаптическую щель медиатор оказывает свое действие, после чего до 80% его возвращается в пресинаптическое пространство; оставшаяся небольшая часть дофамина инактивируется с помощью ферментов моноаминоксидазы-B (МАО-B) и катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ).

Недостаточность продукции дофамина в базальных ганглиях (стриатуме) приводит к дисбалансу нейромедиаторов в ЦНС. Снижение дофаминового тормозного контроля обуславливает повышение активности других нейромедиаторов – глутамата, ацетилхолина и т. д., что и приводит к возникновению специфических двигательных нарушений. Активность дофаминергической системы ЦНС снижается с возрастом практически у всех людей, но в ряде случаев она доходит до стадии клинически выраженных экстрапирамидных расстройств, и у человека развивается паркинсонизм. Важно отметить, что ЦНС хорошо адаптируется к небольшому дофаминдефициту, и клинические признаки паркинсонизма проявляются только при потере не менее чем 70% дофамина, т. е. при серьезных изменениях.

В условиях дефицита дофамина развивается гиперактивация глутаматных влияний. Возбуждающий нейротрансмиттер глутамат может вызывать повреждение и смерть дофаминпродуцирующих нейронов. Данное повреждающее действие глутамата на нейроны обозначается термином «эксайтоксичность». Эксайтоксичность глутамата опосредуется NMDA-рецепторами, названными по специфическому антагонисту N-метил-D-аспартату. При взаимодействии глутамата с этими рецепторами открываются

ионные каналы нейронной мембраны и осуществляется вход **глутамата** в нейрон, что усиливает кальциевый ток в сами дофаминпродуцирующие нейроны, а избыточное накопление кальция в них способствует их гибели, что замыкает порочный круг патогенеза паркинсонизма.

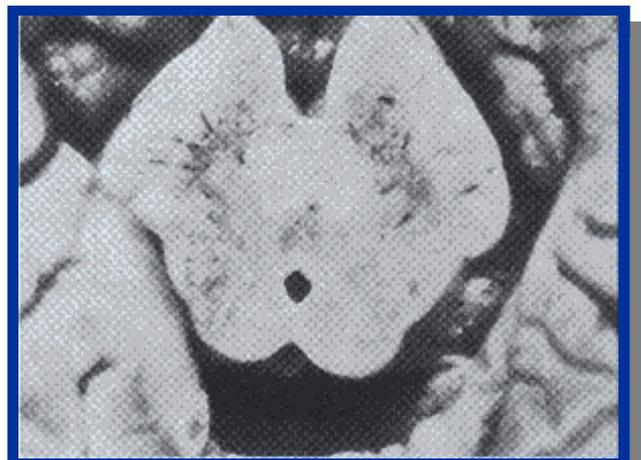
Патогенез Болезни Паркинсона Гипертоксичность глутамата



Повреждение и гибель стриатных нейронов, усугубляющие дофаминовый дефицит, усиливаются и вследствие окислительного стресса. Установлено, что при паркинсонизме в области nigростриатума усиливается свободнорадикальное окисление.

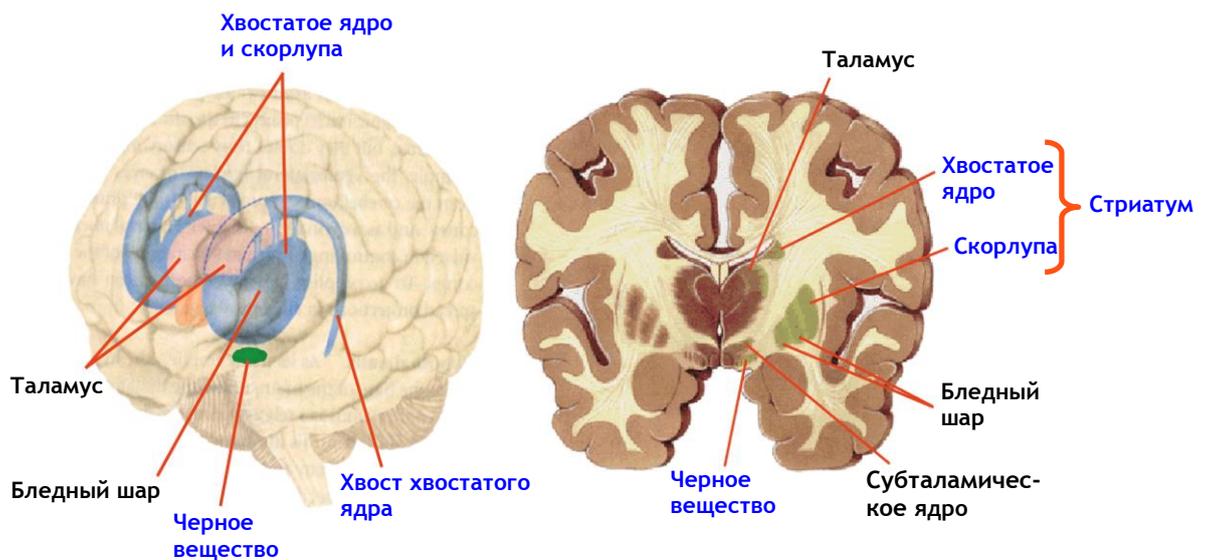


Здоровый



Больной болезнью Паркинсона

Впрочем, морфологические изменения при БП не ограничиваются nigrostriatum, они локализуются и в других отделах головного мозга: бледном шаре, ядре среднего мозга, таламусе, голубом пятне.



Клиническая характеристика паркинсонизма

Клиническую основу паркинсонизма составляет сочетание трех основных симптомов:

1. **Дрожание** (тремор) носит стереотипический, ритмичный и статический характер (усиливается в покое, уменьшается при активных движениях). Вовлекаются преимущественно дистальные отделы конечностей и нижняя челюсть. В начале болезни тремор возникает только

при волнении или незначительной физической нагрузке (удержание ложки, чашки). В развитой стадии болезни характерно дрожание кистей типа «катания пилюль» или «счета монет».

2. **Скованность** (пластическая ригидность) обусловлена повышением мышечного тонуса, обнаруживается при пассивном растяжении мышцы и проявляется классическим феноменом «зубчатого колеса» (синдром Негро). В дебюте паркинсонизма скованность проявляется только в пронаторах и супинаторах кисти.

3. **Акинезия** (гипокинезия) обусловлена снижением инициативы к осуществлению движения и способности продолжать движение с нормальной скоростью. Отмечается брадикинезия (замедление темпа) и/или олигокинезия (уменьшение количества движений). Замедление мимики лица приводит к формированию маскообразного лица или гипомимии.



Рисунок 1. Пациент с болезнью Паркинсона. Рисунок из руководства 1886 года W. R. Gowers

К числу других важных симптомов паркинсонизма относятся следующие:

- нарушение позы** — классическая поза «просителя», реже —«манекена»;
- изменение походки** в виде бради- или микробазии,

- замедлен старт-рефлекс**, характерно топтание на месте в начале движения и отсутствие содружественного движения рук — ахейрокинез.
- изменение речи** в виде монотонности, брадилалии или тахифазии (резкое ускорение на отдельных слогах). Иногда встречается затухающая или треморирующая речь;
- нарушение почерка** в виде микрографии или осциллирующего характера (при дрожательной форме);
- постуральная неустойчивость** возникает на поздней стадии болезни. У больных часто наблюдаются про-, ретро- или латеропульсия, внезапные падения при ходьбе;
- вегетативные расстройства** проявляются артериальной гипотонией, себореей, запорами, выпадением зубов и волос, ломкостью ногтей, нарушением мочеиспускания (никтурия или задержка мочи), потерей в весе;
- болевого синдром**: боли локализуются в области плечевых суставов, шее или пояснице, уменьшаются после приема противопаркинсонических средств, но практически неврологами часто расцениваются как проявления остеохондроза позвоночника;
- когнитивные нарушения** проявляются снижением памяти, интеллекта, аспонтанностью, брадифренией (замедлением психических процессов) или акайрией (патологическим, навязчивым повторением одного слова);
- депрессия**, которая иногда предшествует формированию паркинсонизма;
- нарушения сна** встречаются в форме инсомнии, парасомнии (ночные кошмары, сомнамбулизм), сногворений.

В зависимости от преобладания того или иного признака из компонентов классической триады симптомов – дрожания, ригидности или гипокинезии, выделяют следующие формы паркинсонизма:

- а) дрожательные*
- б) акинетико-ригидные*
- в) смешанные*

О тяжести заболевания судят на основании выраженности каждого из симптомов и их совокупности (в баллах), стадии заболевания и скорости его прогрессирования.

Э.И.Кандель выделил 4 стадии паркинсонизма:

1 стадия – минимальные нарушения двигательных возможностей при локализации двигательных нарушений преимущественно в одной конечности.

2 стадия – стадия гемипаркинсонизма.

3 стадия – характеризуется уже двусторонней симптоматикой.

4 стадия – выраженная паркинсоническая обездвиженность.

Для оценки выраженности нарушений применяют ряд шкал. Из них наиболее часто применяется шкала Hoehn & Yahr (1967) в модификации Lindvall (1989), Tetrud, Langston (1989) с выделением следующих стадий (табл.2):

Таблица 2. Стадии заболевания по Хен и Яру (1967г)

Стадия	Признаки
0.0	Нет признаков паркинсонизма
1.0	Только односторонние проявления
1.5	Односторонние проявления с вовлечением аксиальной мускулатуры
2.0	Двусторонние проявления без признаков нарушения равновесия
2.5	Мягкие двусторонние проявления. Сохранена способность преодолевать вызванную ретропульсию
3.0	Умеренные или средней тяжести двусторонние проявления. Небольшая поструральная неустойчивость. Но больной не нуждается в посторонней помощи
4.0	Тяжелая обездвиженность, однако, больной еще может ходить или стоять без поддержки
5.0	Без посторонней помощи больной передвигаться не может, прикован к креслу или кровати

Для оценки динамики заболевания, например в процессе фармакотерапии, широко используется "Унифицированная рейтинговая шкала оценки

проявлений паркинсонизма" (UPDRS, C.Fahn, S.Elton и соавт., 1987), в которой выделяют 4 подшкалы: 1-отражает эмоциональную и когнитивную сферы; 2-дневную активность; 3-двигательную сферу; 4-осложнения терапии.

Темпы прогрессирования паркинсонизма:

-быстрый: смена стадий паркинсонизма происходит в течение двух или менее лет.

-умеренный: смена стадий паркинсонизма наступает в течение 3-5 лет

-медленный: смена стадий длится более 5 лет

Типы течения паркинсонизма:

-равномерно прогрессирующий (прогредиентный) тип наблюдается при болезни Паркинсона, дегенеративном и наследственном паркинсонизме;

-прогредиентно-ремиттирующий тип: встречается чаще при вторичном паркинсонизме. Его декомпенсация связана с прогрессированием соматической (чаще сосудистой) патологии, оперативными вмешательствами или травмами (особенно после переломов шейки бедра) и нарушениями лекарственного режима;

-стационарный тип наблюдается при посттравматическом или токсическом паркинсонизме, при условии устранения этиологической причины;

-регрессирующий тип бывает при лекарственном паркинсонизме (непродолжительное лечение нейролептиками)

Диагностика и дифференциация различных форм паркинсонизма

Наиболее часто встречаемой формой паркинсонизма является болезнь Паркинсона, её удельный вес в общей структуре паркинсонизма достигает 80%.

Диагностика болезни Паркинсона проводится в два этапа.

На первом этапе ставят синдромальный диагноз паркинсонизма, проводится дифференциация его с внешне сходными состояниями, такими как эссенциальный тремор, аффективные нарушения (апатия, депрессия), паратонией, истерией, гипотиреозом.

Второй этап –установление нозологического диагноза паркинсонизма и дифференциальная диагностика болезни Паркинсона с другими заболеваниями, вызывающими паркинсонизм.

В настоящее время для клинической диагностики болезни Паркинсона используют критерии банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании (Gibb, Lees, 1988), согласно которым, диагностика синдрома паркинсонизма выставляется при сочетании гипокинезии с не менее чем с одним из следующих симптомов:

(а) Мышечная ригидность.

(б) Тремор покоя 4-6 Гц.

(в) Постуральная неустойчивость, не связанная с первичными зрительными, вестибулярными, мозжечковыми или проприоцептивными нарушениями.

Нозологическая диагностика болезни Паркинсона проводится путем применения критериев исключения и критериев подтверждающих диагноз болезни Паркинсона:

Критерии исключения болезни Паркинсона:

-Повторные инсульты в анамнезе со ступенеобразным прогрессирующим симптомами паркинсонизма.

-Повторные черепно-мозговые травмы в анамнезе.

-Энцефалит в анамнезе.

Окулогирные кризы.

-Лечение нейролептиками на момент появления симптомов.

-Семейный характер заболевания (более 1 родственника с аналогичным заболеванием).

-Наличие длительной ремиссии.

-Строго односторонняя симптоматика более 3 лет.

-Паралич взора вниз.

-Ранняя быстро прогрессирующая вегетативная недостаточность.

-Мозжечковые знаки.

-Рано развивающаяся деменция с нарушением памяти, речи и праксиса.

-Симптом Бабинского.

-Наличие атрофии мозжечка или сообщающейся гидроцефалии на компьютерной томографии.

-Отсутствие реакции на высокие дозы леводопы (при исключении мальабсорбции).

-Контакт с токсическими веществами, вызывающими паркинсонизм.

Критерии, подтверждающие диагноз болезни Паркинсона (не менее 3)

-Одностороннее начало.

-Тремор покоя.

-Прогрессирующее течение.

-Сохранение асимметрии симптоматики с преобладанием на первоначально вовлеченной стороне.

-Высокая эффективность препаратов леводопы (уменьшение симптомов на 70-100%).

-Выраженные хореоформные дискинезии, индуцированные леводопой.

-Сохранение реакции на леводопу в течение 5 лет и более.

-Течение заболевания в течение 10 лет и более.

Дифференциация различных форм паркинсонизма

Вторичному (симптоматическому) паркинсонизму свойственны следующие особенности:

1) острое начало болезни и последующая стабилизация ее выраженности или "ступенчатое" прогрессирование заболевания;

2) предшествующий контакт с токсическими веществами, или лечение нейролептиками и некоторыми другими лекарствами, влияющими на дофаминергические процессы в экстрапирамидной системе, нарушение мозгового кровообращения, черепно-мозговая травма, гипоксия мозга;

3) перенесенный больным энцефалит с расстройством функций глазодвигательных нервов и диссомнией, окулогирными кризами, вертикальным парезом зрения;

4) наличие у больного кроме синдрома паркинсонизма пирамидных, мозжечковых симптомов или признаков поражения спинальных мотонейронов;

5) выраженные вегетативные и сосудистые расстройства, в том числе повторные синкопы, особенно если они проявляются уже в начале болезни.

Сосудистый паркинсонизм - по данным патоморфологических исследований, проводимых в специализированных центрах, сосудистый паркинсонизм составляет не более 6-8% среди всех форм паркинсонизма (Yamanouchi H. and Nagura H., 1997; Winikates J. And Jancovic J., 1999; Foltynie T., Barker R. and Brayne 2002).

Критерии сосудистого паркинсонизма можно представить следующим образом [Левин О.С., 2007]:

1. Позитивные признаки- наличие симметричного или асимметричного акинетико-ригидного синдрома в сочетании с пирамидными знаками, псевдобульбарным синдромом, мозжечковыми нарушениями, нарушениями ходьбы по типу дисбазии, ранними постуральными расстройствами, ранним развитием когнитивных нарушений вплоть до деменции, наличие ступенеобразного течения или развитие паркинсонизма в течение 1-2 месяцев после острого нарушения мозгового кровообращения, наличие очаговых и/или диффузных изменений на МРТ, приводящих к поражению экстрапирамидной системы;

2. Негативные-отсутствие типичного тремора покоя, отсутствие синдрома прогрессирующей вегетативной недостаточности, отсутствие нарушений обоняния, низкая эффективность дофаминергических препаратов.

Токсический паркинсонизм – возникает вследствие различных экзогенных интоксикаций- марганцем, оксидом углерода, тетраэтилсвинцом, сероуглеродом, таллием, свинцом, метиловым или этиловым спиртом, фосфорорганическими соединениями и др. В последние годы описан паркинсонизм у наркоманов, вызванный введением суррогатов героина, содержащего 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин.

Лекарственный паркинсонизм - следствие применения препаратов, блокирующих дофаминергические рецепторы мозга. Чаще причиной лекарственного паркинсонизма являются нейролептики, реже - при длительном лечении препараты из группы раувольфии, метилдофа (альдомет, допамин), циннаризин, пипольфен, церукал, НПВС, циклоспорин, вальпроат

натрия и пр. Частота лекарственного паркинсонизма находится в пределах от 4 до 12% случаев среди всех форм паркинсонизма. Симптомы паркинсонизма обычно развиваются через 2-12 недель от начала приема нейролептиков или при резком увеличении дозы нейролептика. В клинической картине лекарственного паркинсонизма наблюдается ряд симптомов, которые встречаются ещё только при постэнцефалитическом паркинсонизме: окулогирные кризы, синдром оральных гиперкинезов Кукенкампа-Тарнова, приступы тризма, тортиколис и ретроколис, кризы опистотонуса. Чаще симптоматика имеет симметричный характер, однако описаны случаи с асимметричным развитием заболевания (Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М., 2000). Для лекарственного паркинсонизма свойственен полный регресс симптомов после отмены вызвавшего его препаратов. Однако, у отдельных больных спустя месяцы и годы после отмены нейролептиков развивается клиническая картина болезни Паркинсона, что возможно связано с тем, что прием нейролептиков запускает латентно протекавший нейродегенеративный процесс у изначально предрасположенных лиц.

Посттравматический паркинсонизм - результат непосредственного механического повреждения экстрапирамидных структур мозга или их гипоксия, посттравматическая гидроцефалия. Вариантом посттравматического паркинсонизма является синдром Мартланда (посттравматическая энцефалопатия боксеров) развивается при получении частых повторных черепно-мозговых травм у лиц, занимающихся контактными видами спорта (бокс, различные виды борьбы, восточные единоборства и пр.). Кроме признаков паркинсонизма, при нем часто отмечаются дизартрия, атаксия, деменция. В патогенезе формирования паркинсонизма при этом виде травматического воздействия на головной мозг играют роль мелкие надрывы в ножках мозга, приводящие к аксональному повреждению нигростриарного тракта.

Постэнцефалитический паркинсонизм – в 1916-1927 гг. проявление эпидемического энцефалита, при котором обычны глазодвигательные расстройства, в частности окулогирные кризы, гиперсомния, обусловленные поражением верхнего отдела ствола мозга. В настоящее время постэнцефалитический паркинсонизм наблюдается как следствие ВИЧ-энцефалита, энцефалитов, вызванных вирусами простого герпеса, эпидемического паротита, при нейроборрилизе, микоплазменной инфекции, нейросифилисе. Решающее значение для постановки диагноза имеют анамнестические сведения относительно перенесенного энцефалита с характерными клиническими проявлениями. Основным вопросом установления нозологического диагноза постэнцефалитического паркинсонизма является доказательство причинно-следственной связи между инфекционным поражением мозга и развитием паркинсонизма.

Лечение паркинсонизма.

Наиболее значимым патогенетическим фактором развития заболевания является не структурно-функциональная патология в каких-либо отделах ЦНС, а нарушение интегративных взаимоотношений между различными структурами коры, подкорковых образований и ствола мозга, дисбаланс нейромедиаторов, расстройство механизмов их взаимоконтроля. Это положение легло в основу патогенетической терапии при паркинсонизме, поскольку медикаментозное управление и коррекция нарушенных взаимоотношений в структурах головного мозга требует разнонаправленных терапевтических влияний.

К сожалению, современная медицина не располагает способами излечения нейродегенеративных заболеваний, в том числе и паркинсонизма. Главная цель терапии в случае данной патологии – замедлить ее прогрессирование насколько это возможно. Естественно, что необходимо добиваться также максимального устранения патологических симптомов, улучшения качества жизни пациента, предупреждения его инвалидизации. Основными задачами лечения больных паркинсонизмом являются компенсация дофаминового дефицита и его последствий (коррекция нарушенных взаимоотношений нейромедиаторов), замедление прогрессирования заболевания (сохранение и защита дофаминовых нейронов), активация восстановительных процессов и стимуляция синтеза дофамина.

Фармакотерапия паркинсонизма носит патогенетический характер, лишь замедляет дегенерацию нейронов и продолжается всю жизнь. Лечение заключается в коррекции нейротрансмиттерного баланса в базальных ганглиях: повышении активности дофаминергической и снижении холинергической активности соответствующих нейронов.

Исходя из этого выделяют несколько вариантов терапии (табл.№3):

1. Повышение синтеза дофамина в мозгу.

ДОФА-содержащие препараты. Их применение началось в 1969 г. и решительно изменило судьбу больных паркинсонизмом. В настоящее время ДОФА-препараты остаются золотым стандартом в лечении БП, так как они обеспечивают быстрое улучшение состояния у больных. Эти медикаменты являются средствами заместительной терапии, так как представляют собой метаболитические предшественники дофамина. В наши дни используют три поколения ДОФА-препаратов: 1) содержащие чистую леводопу (левопа, допафлекс) в максимальной дозе 3 г в сутки; 2) леводопа в сочетании с ингибиторами периферической ДОФА-декарбоксилазы (карбидопа и бенсеразид), облегчающими проникновение препарата через гематоэнцефалический барьер. К ним относятся: синемет (наком, тидомет-форте), содержащий 250 мг леводопы и 25 мг карбидопы, соотношение 1:10, максимальная суточная доза 3–4 таблетки; мадопар-125 (100 мг леводопы и 25 мг бенсеразида, соотношение 4:1); мадопар-250 (200 мг леводопы и 50 мг бенсеразида, соотношение 4:1). Препараты леводопы эффективны в отношении всех основных симптомов заболевания-гипокинезии, тремора,

ригидности. Терапевтическое действие наступает у 95% больных болезнью Паркинсона.

В начале лечения препаратами леводопы часто возникают побочные эффекты: тошнота (у 80% больных), рвота, ощущение «приливов». Эти эффекты можно уменьшить, применяя леводопу строго после еды. Кроме того, возможно кратковременное (до 10 дней) использование небольших доз домперидона (мотилиума) или метоклопрамида (церукала, реглана) на время адаптации больного к препаратам леводопы. Указанные препараты блокируют дофаминовые D2-рецепторы на периферии и в пусковой зоне рвотного центра (с возбуждением последних связано происхождение тошноты и рвоты).

Следующая группа побочных эффектов леводопы отмечается со стороны ЦНС. Это головная боль, головокружения, спутанность сознания, психозы, галлюцинации. Они более типичны для пожилых пациентов. Возможны также дискинезии (насильственные движения), особенно при продолжительном лечении. Это могут быть легкие, незаметные для самого больного, фокальные хореиформные движения (часто в лицевой мускулатуре, мышцах рта), либо тяжелые, генерализованные движения по типу дистонии. Еще одним опасным осложнением является феномен «включения-выключения». Он встречается более чем у половины пациентов, получающих леводопу в течение 10 лет, и заключается в чередовании состояния, при котором у больного все симптомы максимально выражены, и состояния, когда эти симптомы практически отсутствуют.

При длительном приеме препаратов леводопы снижается их эффективность — возникает привыкание. Известно, что данный препарат наиболее эффективен в течение двух-шестилетней терапии. Только каждый четвертый пациент в течение шести лет лечения леводопой сохраняет работоспособность. Кроме развития привыкания, со временем усиливаются побочные эффекты, в том числе дискинезии. Поэтому врач может назначить «лекарственные каникулы» на 5–7 дней, а затем снова подбирает адекватную дозу. Другим подходом к коррекции побочных эффектов является снижение разовой дозы при более частом приеме леводопы (с интервалом до 1 часа), однако эта мера далеко не всегда удобна.

2. Прямая стимуляция дофаминовых рецепторов

В 80-е годы прошлого века были идентифицированы D1 и D2 подтипы дофаминовых рецепторов, а в начале 90-х годов были выделены 5 подтипов дофаминовых рецепторов, которые связаны с семействами D1 и D2 рецепторов. Агонисты дофаминовых рецепторов являются фармакологическими средствами с различными физическими и химическими свойствами, которые обладают способностью прямой стимуляции специфических D1, D2, D3 -рецепторов и обеспечивают равномерный синтез и высвобождение дофамина. Применяют бромокриптин (достинекс, лизурид,

перголид) в дозе 15–25 мг в сутки (по две таблетки 3 раза в день) и неэрголиновые производные (ропинерол, проноран, мирапекс).

3. Влияние на метаболизм Л-дофа

С целью увеличения биодоступности Л-дофа возможно использовать подходы, направленные на уменьшение ее ферментативного разрушения—это применение препаратов ингибиторов МАО-В и КОМТ

Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО). Их эффективность связана с задержкой окислительного расщепления дофамина и антиоксидантным действием. Селективным ингибитором МАО типа В является селегилин (депренил, юмекс). Лечение проводится в дозе 10 мг в сутки (по одной таблетке 2 раза в день). Эти препараты могут применяться в качестве монотерапии на ранней стадии паркинсонизма или в сочетании с ДОФА-препаратами на поздних стадиях заболевания.

Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ-ингибиторы). Механизм их действия связан с угнетением влияния этого фермента, разрушающего леводопу, но сохраняющего определенную ее концентрацию в плазме. Среди этих препаратов известны энтакапон и толкапон, которые назначаются в дозе 400 мг в сутки. В качестве монотерапии КОМТ-ингибиторы малоэффективны. Применение их в комбинации с ДОФА-препаратами позволяет значительно уменьшить разовую и суточную дозы и моторные флюктуации.

4. Влияние на высвобождение дофамина.

Представителем этого класса препаратов является амантадин. Механизм его действия связывают со способностью синтеза и высвобождения дофамина в синаптическую щель, торможением обратного захвата дофамина в пресинаптическую терминаль, стимуляцией экспрессии D₂ дофаминовых рецепторов в стриатуме, слабым холинолитическим действием. Амантадины считают препаратами монотерапии в начале лечения паркинсонизма. В последние годы установлено, что механизм действия амантадина, как и других производных адамантана, значительно сложнее и многограннее. Ведущее значение в нем принадлежит блокаде глутаматных NMDA-рецепторов, благодаря чему ослабляется стимулирующее влияние глутаматергических нейронов коры больших полушарий на подкорковые ядра. К тому же угнетение NMDA-рецепторов уменьшает вход ионов кальция в клетку, что наряду с ограничением образования свободных радикалов способствует нейропротекторному эффекту амантадина. Препарат существует в двух формах—амантадина сульфат (ПК-Мерц) и амантадина гидрохлорид (мидантан, неомидантан) Оптимальной дозой считают 300 мг (3 таблетки) в день. Единственная в мире форма противопаркинсонического препарата для внутривенного действия (ПК-Merz) в дозе 200-400 мг в течение 3–7 дней используется для коррекции акинетических кризов.

У пациентов с паркинсонизмом препарат преимущественно уменьшает гипокинезию, меньше влияет на ригидность и тремор. Применяется при

болезни Паркинсона и симптоматическом паркинсонизме, особенно атеросклеротическом, после энцефалита, отравления угарным газом, в основном в тех случаях, когда противопоказана леводопа. Если таких противопоказаний нет, целесообразна комбинация этих средств, позволяющая уменьшать дозу леводопы. Отличительная особенность амантадина — довольно быстрое развитие терапевтического эффекта (уже через несколько суток).

Механизм действия ПК-Мерц



Амантадин обычно характеризуется хорошей переносимостью. Возможны такие побочные эффекты, как нарушения сна, головная боль, галлюцинации, ортостатическая гипотензия, снижение аппетита, сухость во рту, периферические отеки, диспепсия.

Препарат способен усиливать эффекты различных стимуляторов ЦНС. Может комбинироваться с различными противопаркинсоническими средствами, в том числе с холиноблокаторами.

Противопоказания к приему амантадина — гиперчувствительность, тяжелые нарушения функции почек и печени, беременность, психозы, судорожный синдром.

5. Антиацетилхолинергические средства (холинолитики).

Механизм их действия связывают со снижением функциональной активности холинергических систем мозга. Традиционно холинолитики служат препаратами выбора для терапии начальных стадий паркинсонизма, особенно у лиц молодого возраста. Отмечается их преимущественное влияние на тремор, в меньшей степени на ригидность и резистентность к акинезии. Наиболее часто применяется тригексифенидил (циклодол, паркопан, ромпаркин) в дозе 1–2 мг 3 раза в сутки. К числу побочных действий препаратов относят сухость во рту, запоры, задержку мочеиспускания, ухудшение аккомодации, развитие психотических нарушений.

Таблица 3. Классификация противопаркинсонических средств

№ п/п	Направленность механизма действия	Препараты
1	Средства, усиливающие дофаминергические влияния	
1.1	Предшественники дофамина	Леводопа (L-ДОФА, леводофа); Леводопа с ингибиторами периферической ДОФА-декарбоксилазы (мадопар-125, мадопар-250, мадопар HBS, наком, наком-R, синемет, синемет-CR, тидомет ЛС, тидомет плюс, тидомет форте)
1.2	Средства, возбуждающие дофаминовые D2-рецепторы	Эрголиновые агонисты -бромокриптин (парлодел, абергин, бромэргон), достинекс Неэрголиновые агонисты-проноран (пирибедил), мирапекс (прамипексол),
1.3	Средства, ингибирующие фермент MAO-B	Селегилин (сеган, юмекс, депренил, когнитив, ниар)
1.4	Прочие дофаминергические средства — ингибиторы фермента КОМТ	Энтакапон (толкапон, комтан)
2	Средства, угнетающие глутаматергические влияния	Амантадин (мидантан, неомидантан, глудантан, симметрел, ПК-мерц)

3	Средства, ослабляющие холинергические влияния	Тригексифенидил (циклодол, артан) Бипериден (акинетон, акинетон-ретард)
---	---	--

Собственный опыт изучения эффективности препарата ПК-Мерц в терапии больных болезнью Паркинсона.

На кафедре нервных болезней Ташкентской Медицинской Академии проведено изучение эффективности ПК-Мерца у 38 больных болезнью Паркинсона (20 мужчин и 18 женщин), средний возраст составил $58,9 \pm 8,6$. ПК-Мерц назначался на начальных стадиях заболевания в виде монотерапии, на развернутых стадиях заболевания в комбинации с левадопасодержащими препаратами. На начальных стадиях заболевания ПК-Мерц назначался в таблетированном виде по рекомендуемой схеме, на развернутых стадиях заболевания первоначально проводились внутривенные инфузии по 200 мг/сут №4-6, с последующим переходом на таблетки по 1 таблетке 3 раза в день. Препарат назначался длительно, оценку эффективности проводили на 5, 10 день от начала терапии, в последующем амбулаторно через 3 месяца. Группу сравнения составили 40 (21 мужчина и 19 женщин) больных болезнью Паркинсона, получавшие левадопасодержащие препараты.

Проводилось исследование неврологического статуса с определением стадии заболевания по шкале Хен и Яра (M. Hoehn, M. Yahr, 1967) в модификации Lindval и соавт. (1989), оценка тяжести неврологического дефицита при помощи III подшкалы унифицированной рейтинговой шкалы оценки проявлений паркинсонизма (UPDRS, Fahn S., Elton R., 1987), определялись показатели дневной активности с помощью шкалы Шваба и Ингланда. Оценка эффективности проводимой терапии проводили при помощи повторной оценки соматического статуса и неврологического статуса по унифицированной рейтинговой шкале проявлений паркинсонизма (UPDRS) и шкалы Шваба и Ингланда. Результаты исследования показали высокую эффективность препарата ПК-Мерц как на начальных, так и

развернутых стадиях заболевания. Отмечается значительное улучшение в результате лечения у 15 (39,4%) больных, умеренное улучшение-у 21 (55%) больных получавших ПК-Мерц.

Таблица 4. Динамика показателей у больных болезнью Паркинсона

Показатель		До лечения (исходные)	После лечения	P м/гр.
UPDRS - III раздел (баллы)	основная	48,8±16,7	35,3±15,9	0,01
	группа сравнения	47,9±19,3	43,6±18,3	1
Стадия болезни (шкала Хена и Яра)	основная	2,8±0,44	2,1±0,37	0,01
	группа сравнения	2,79±0,8	2,6±0,6	0,06
Шкала повседневной активности Шваба и Ингланда (баллы)	основная	57,9±18,2	75,1±13,5	0,01
	группа сравнения	63,5±16,1	68,3±16,5	0,5

У больных БП основной группы результаты терапии были более значимыми (табл. 4). Так, двигательная активность возросла на 28% в основной (с 48,8±16,7 до 35,3±15,9 баллов по UPDRS -III) и на 9% - в группе сравнения (с 47,9±19,3 до 43,6±18,3 баллов). После лечения, выявили незначительное, но достоверное уменьшение выраженности стадии болезни (по Хен и Яру) у пациентов основной группы (с 2,8±0,44 до 2,1±0,37, p=0,01). Тогда как у лиц группы сравнения уменьшение выраженности стадии болезни (по Хен и Яру) не достоверное (с 2,79±0,8 до 2,6±0,6, p=0,06). В начальный период исследования у пациентов, наблюдали заниженную самооценку своих двигательных возможностей в обеих группах (57,9±18,2 и 63,5±16,1баллов по шкале Шваба и Ингланда, соответственно). После проведения лечения они отметили улучшение повседневной активности (75,1±13,5 против 68,3±16,5 баллов в группе сравнения).

При рассмотрении влияния ПК-Мерц на основные симптомы заболевания: гипокинезия, ригидность, тремор, наблюдается более значимое влияние препарата на первые два признака. Тремор покоя был более устойчив при терапии ПК-Мерцем. В таких случаях мы сочетали его

применение с назначением пиридоксина гидрохлорида (5% раствора-4 или 6 мл/сут), атипичного нейролептика адаптол (таблетки 300мг 3 раза в день), что приводило к значительному уменьшению тремора.

В наших исследованиях лишь у 2-х пациентов отмечались побочные проявления препарата, в виде повышенной напряженности, ажитированности, нарушения сна, в связи с чем, терапия ПК-Мерцем у них была приостановлена.

Таким образом, применение препарата ПК-Мерц как на ранних, так и на развернутых стадиях болезни Паркинсона, способствует более полному восстановлению неврологического дефицита, позволяет отсрочить сроки применения и уменьшить дозы левадопосодержащих препаратов. ПК-Мерц вызывает улучшение двигательной активности больных болезнью Паркинсона, влияя преимущественно на гипокинезию и ригидность. Обладает хорошей переносимостью и совместимостью с другими препаратами. Оказывает положительное влияние на тремор покоя при сочетании с пиридоксина гидрохлоридом и нетипичными нейролептиками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. - М.: Мед-пресс, 1999. - 415 с.
2. Иллариошкин С.Н. Основные принципы терапии болезни Паркинсона // Российский медицинский журнал. - 2004. - Т.12, № 10.- С.604-608.
3. Карпова Е.А., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н., Маркова Е.Д., Черникова Л.А., Тимербаева С.Л. Динамика основных симптомов болезни Паркинсона на фоне терапии пронораном // Неврологический журнал.- 2003 - Т.8 - №2 - С.49 - 52.
4. Левин О.С. Сосудистый паркинсонизм.//Неврологический журнал.-1997.- №4.-С.42-51
5. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона.//Москва.-2006.-216 с.
6. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона.-М.: Издательство НЬЮДИАМЕД; 2006.-184 с.
7. Похабов, Д. В. Опыт организации медицинской помощи больным с экстрапирамидными расстройствами / Д. В. Похабов, В. Г. Абрамов, А. Т.

- Бугаев // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2006. – Т. 106, №7. – С. 64-67.
8. Похабов, Д. В. Опыт снижения дозы дофаминсодержащих препаратов в схеме лечения болезни Паркинсона на фоне темпоритмовой коррекции ходьбы / Д. В. Похабов, В. А. Руднев, С. В. Прокопенко // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2003. – Т. 103, №8. – С. 76-77.
 9. Похабов, Д. В. Эпидемиология паркинсонизма (по материалам регистра в Красноярском крае) / Д. В. Похабов, В. Г. Абрамов, Ю. В. Нестерова // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Рук. для врачей: по матер. I нац. конгресса / Под ред. С. Н. Иллариошкина, Н. Н. Яхно. – М, 2008. – С. 20-27.
 10. Пчелина, С.Н. Мутации в гене *LRRK2* у больных с болезнью Паркинсона в России / С.Н.Пчелина, О.Н. Иванова, А.К. Емельянов, А.Ф. Якимовский, А.Л. Шварцман // Медицинская генетика.- 2006.- Т.5- №2.- С. 48-51.
 11. Федорова Н.В., Шток В.Н. Стратегия и тактика лечения болезни Паркинсона // *Consilium medicum*. - 2001. - Т.3, №5 - С.237 - 242.
 12. Dooly M., Markham A. Pramipexole. A review of its use in the management of early and advanced Parkinson's disease. // *Drugs Aging*. - 1998. - Vol. 12, №6 - P.495 – 514
 13. 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: 181–4
 14. Ellis S.M., Lemmens G., Williams S.C. et al. (1997) Changes in putamen N-acetylaspartate and choline ratios in untreated and levodopa-treated Parkinson's disease: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neurology*, 49(2): 438–444.
 15. Federico F., Simone I.L., Lucivero V. et al. (1999) Usefulness of proton magnetic resonance spectroscopy in differentiating parkinsonian syndromes. *Ital. J. Neurol. Sci.*, 20(4): 223–229.