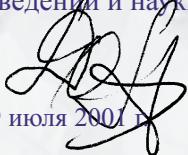


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СОГЛАСОВАНО

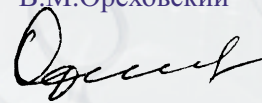
Заместитель начальника
Главного управления кадровой политики,
учебных заведений и науки Н.И. Доста



19 июля 2001 г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель
министра здравоохранения
В.М.Ореховский



6 августа 2001 г.

Регистрационный № 85-0601

ПАРКИНСОНИЗМ (КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ)

Минск 2001

[Перейти к оглавлению](#)

Учреждения-разработчики: 5-я городская клиническая больница г. Минска, НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии

Авторы: д-р мед. наук В.В. Пономарев, д-р мед. наук, акад. НАНБ И.П. Антонов, канд. мед. наук Е.Н. Пономарева

Рецензент: д-р мед. наук, проф. В.Б. Смычек

В методических рекомендациях рассмотрены вопросы, касающиеся клинических проявлений болезни Паркинсона, вторичного и наследственного паркинсонизма. В соответствии с современной классификацией предложены диагностические критерии различных форм заболевания. Обобщены принципы лечения болезни. Разработаны подходы к выбору адекватной фармакотерапии паркинсонизма, реабилитации больных.

Методические рекомендации предназначены для врачей-неврологов, терапевтов, реабилитологов и экспертов.

Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь в качестве официального документа.

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
Классификация паркинсонизма	5
БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА (ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ПАРКИНСОНИЗМ)	7
ВТОРИЧНЫЙ ПАРКИНСОНИЗМ	10
ДЕГЕНЕРАТИВНЫЙ И НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ПАРКИНСОНИЗМ	13
ЛЕЧЕНИЕ ПАРКИНСОНИЗМА	17
Принципы терапии паркинсонизма:	17
Основные группы противопаркинсонических препаратов	19

ВВЕДЕНИЕ

Паркинсонизм характеризуется неуклонным прогрессирующим течением, неизбежно приводит к инвалидизации и значительным социально-экономическим потерям. Частота случаев паркинсонизма в последние десятилетия нарастает, причем увеличивается число больных трудоспособного возраста, что связано с широким распространением среди населения гипертонической болезни, атеросклероза мозговых сосудов. Все это определяет медико-социальную значимость проблемы и необходимость дальнейшей разработки методов фармакотерапии и реабилитации.

За последние годы достигнуты значительные успехи в исследовании патогенеза и в лечении паркинсонизма. В литературе обсуждаются причины, приведшие к изменению клинической картины и течения этого заболевания. Повседневная практика выявляет большое число ошибок практических неврологов в диагностике, стратегии и выборе тактики оптимального применения противопаркинсонических средств, а также в решении экспертных вопросов.

В Республике Беларусь насчитывается свыше 100 тысяч больных паркинсонизмом. Однако к настоящему времени в нашей стране нет единого центра по оказанию консультативной помощи этим больным, не разработаны стандарты диагностики, протоколы лечения паркинсонизма, в аптечной сети недостаточно количество современных эффективных противопаркинсонических препаратов, не внедрены современные способы нейрохирургических вмешательств. Очевидным фактом является гипердиагностика вторичного паркинсонизма. В связи с этим публикация методических рекомендаций, посвященных клинике, диагностике, лечению паркинсонизма, представляется актуальной и своевременной.

Настоящая работа представляет собой обобщение многолетнего опыта по диагностике и лечению паркинсонизма. Мы учли также опыт Центра по экстрапирамидным заболеваниям Министерства здравоохранения Российской Федерации при кафедре неврологии Российской медицинской академии последипломного образования (г. Москва) и последние достижения по данной проблеме, представленные на V конгрессе Европейской федерации неврологических сообществ, проходившем 14–18 октября 2000 г. в Копенгагене (Дания).

Паркинсонизм является клиническим синдромом полиэтиологической природы и характеризуется сочетанием дрожания, ригидности и акинезии. Возникновение паркинсонизма связано со специфической локализацией поражения головного мозга. В его основе лежит дегенерация дофаминергических нейронов нигростриарной 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. Причина паркинсонизма окончательно не выяснена. В последнее время в литературе широко обсуждается теория окислительного стресса, которая связывает проявления заболевания с апоптозом нейронов вследствие образования свободных радикалов.

Классификация паркинсонизма

1. Болезнь Паркинсона (первичный или идиопатический паркинсонизм).
2. Вторичный паркинсонизм:
 - сосудистый;
 - лекарственный;
 - токсический;

Паркинсонизм (клиника, диагностика, лечение)

- посттравматический;
- постэнцефалитический;
- опухолевый (паранеопластический);
- гидроцефальный.

3. Дегенеративный или наследственный паркинсонизм (множественная системная дегенерация).

А. Спорадический паркинсонизм:

- надъядерная офтальмоплегия (синдром Стила — Ричардсона — Ольшевского);
- синдром Шая — Дрейджера;
- оливопонтocerebellарная дегенерация;
- стрионигральная дегенерация;
- паркинсоническая деменция (синдром Гуам);
- кортикобазальная дегенерация;
- паркинсонизм при болезни Альцгеймера.

Б. Ирритативный паркинсонизм:

- паркинсонизм при хорее Гентингтона;
- паркинсонизм при болезни Галлервордена — Шпатца;
- паркинсонизм при болезни Вильсона — Коновалова;
- синдром семейной паркинсонической деменции;
- системная кальцификация базальных ганглиев (болезнь Фара);
- нейроакантоцитоз;
- спиноцереbellарнонигральная дегенерация;
- глутаматдегидрогеназная недостаточность.

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА (ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ПАРКИНСОНИЗМ)

Болезнь Паркинсона (paralysis agitans) впервые описана английским врачом Джеймсом Паркинсоном в 1817 г. Заболевание возникает во второй половине жизни, иногда носит наследственный характер, однако чаще отмечается семейно-наследственная предрасположенность к нему. По современным представлениям частота болезни Паркинсона (БП) в общей структуре паркинсонизма достигает 80%. Клиническую основу БП 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 БП 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.

К числу других важных симптомов БП 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. Возможно возникновение парадоксальных кинезий (внезапное улучшение под влиянием необычных ситуаций) и акатизии (синдром постоянной смены положения тела);
- 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;
- болевой 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), сноговорений.

Критерии диагностики болезни Паркинсона

1. Наличие в течение года двух из трех основных симптомов паркинсонизма.
2. Одностороннее появление этих симптомов (или их существенная асимметрия в начале болезни). В дебюте БП обязательно должна быть стадия гемипаркинсонизма.
3. Отсутствие в анамнезе причин вторичного паркинсонизма (токсических, гипоксических, травматических).
4. При объективном осмотре не должно быть других симптомов поражения центральной нервной системы (особенно мозжечковых и пирамидных знаков), а также постуральной нестабильности и деменции.
5. Отмечается высокий эффект ДОФА-содержащих препаратов (длительностью не менее года).
7. При компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга нет признаков органического поражения мозга.

ВТОРИЧНЫЙ ПАРКИНСОНИЗМ

Вторичный паркинсонизм развивается на фоне различных патологических состояний, приводящих к характерной клинической картине, и в структуре заболевания составляет около 10%.

Сосудистый паркинсонизм диагностируется в случаях дисциркуляторной энцефалопатии 2–3 стадии, после перенесенных мозговых инсультов на фоне гипертонической болезни или при атеросклерозе магистральных и мозговых сосудов. Характерные признаки этой формы:

- корреляция между течением цереброваскулярной недостаточности и динамикой паркинсонизма;
- признаки поражения других структур мозга (чаще пирамидной или мозжечковой);
- преобладание акинетической и ригидной форм заболевания. Дрожательная форма сосудистого паркинсонизма практически не встречается;
- незначительный эффект от приема ДОФА-содержащих препаратов;
- наличие лакунарных инфарктов в базальных ганглиях при компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

Лекарственный паркинсонизм развивается у больных, длительное время получавших терапевтические дозы нейролептиков, резерпина, допегита, лития, циннаризина. В этих случаях симптомы паркинсонизма развиваются подостро, носят билатеральный характер, преобладают акинетико-ригидные формы. После отмены препарата симптомы паркинсонизма регрессируют.

Токсический паркинсонизм может возникнуть вследствие различных экзогенных интоксикаций: оксидами марганца или углерода, серой, таллием, метанолом, синтетическим героином. В этих случаях симптомы паркинсонизма развиваются медленно на фоне других проявлений интоксикации и часто сочетаются с соматической патологией (гепатит, железодефицитная анемия).

Посттравматический паркинсонизм встречается редко в результате повторных закрытых легких черепно-мозговых травм (паркинсонизм боксеров) либо гипоксии мозга, сопровождающей тяжелую травму мозга. Характерные признаки — сочетание амиостатического комплекса с другими симптомами травмы мозга (вестибулярными, пирамидными нарушениями, эпилептическими припадками). Возможны полиморфные гиперкинезы атетоидного или хореиформного характера.

Постэнцефалитический паркинсонизм (болезнь Экономо) развивается у больных, перенесших летаргический энцефалит. Ранее в Европе наблюдалась пандемия этого заболевания, в настоящее время оно является раритетным. Обязательным условием постановки диагноза постэнцефалитического паркинсонизма являются анамнестические сведения о ранее перенесенном энцефалите с признаками поражения оральных отделов ствола мозга (диссомния, глазодвигательные нарушения). Характерным признаком считается наличие окулогирных кризов (тоническая судорога взора вверх или вниз, сопровождающаяся запрокидыванием головы и вегетативными нарушениями).

Опухолевый (паранеопластический) паркинсонизм встречается редко, может развиваться при онкологических процессах различного характера и локализации. В этих случаях симптомы паркинсонизма сопровождаются симптомами раковой интоксикации либо другими признаками поражения мозга (пирамидными, мозжечковыми, гипертензионными, судорожными).

Паркинсонизм (клиника, диагностика, лечение)

Гидроцефальный паркинсонизм развивается вследствие нормотензивной гидроцефалии после перенесенных субарахноидальных кровоизлияний, воспалительных процессов в оболочках мозга, а также у больных, перенесших нейрохирургическое вмешательство. В этих случаях паркинсонизм сочетается с апраксией ходьбы, недержанием мочи, когнитивными нарушениями.

ДЕГЕНЕРАТИВНЫЙ И НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ПАРКИНСОНИЗМ

Данная группа объединяет значительное число редко встречающихся болезней, протекающих с признаками паркинсонизма. В современной литературе эти разнородные заболевания называют «множественной системной дегенерацией» или «паркинсонизмом плюс». В данную группу входит около 10% всех случаев паркинсонизма. В клинической картине в различных сочетаниях доминируют четыре группы симптомов: экстрапирамидные, пирамидные, мозжечковые и прогрессирующая вегетативная недостаточность.

Надъядерная офтальмоплегия (синдром Стила — Ричардсона — Ольшевского) возникает в возрасте 50–65 лет, неуклонно прогрессирует и заканчивается летально через 2–9 лет. Клинические проявления характеризуются сочетанием супрануклеарной офтальмоплегии (симптом кукольных глаз), акинетико-ригидного синдрома, преимущественно в мышцах шеи, псевдобульбарного и мозжечкового синдромов, когнитивных нарушений, пирамидной недостаточности, постуральной нестабильности.

Синдром Шая — Дрейджера характеризуется умеренными акинетико-ригидными проявлениями и выраженной вегетативной недостаточностью. Заболевание развивается в возрасте 50–60 лет и быстро прогрессирует. Наблюдаются ортостатическая гипотония, фиксированный пульс, нарушение функции тазовых органов, импотенция, ангидроз. На поздних этапах болезни присоединяются переднероговые и мозжечковые симптомы.

Болезнь Галлервордена — Шпатца развивается в возрасте 10–20 лет, носит наследственный характер. Течение медленно прогрессирующее, доброкачественное. В клинической картине преобладают экстрапирамидная ригидность, нарастающая деменция, которые сочетаются с гиперкинезами, пирамидными и псевдобульбарными нарушениями, атрофией зрительных нервов, гиперпигментацией кожи. Специфическими изменениями при магнитно-резонансной томографии головного мозга считаются зоны симметричного резкого снижения интенсивности сигнала в области бледного шара и черной субстанции в виде «глаза тигра», которые связаны с отложением железа.

Паркинсоническая деменция (синдром Гуам) редко встречается в Европе. Заболевают мужчины в возрасте около 50 лет. Характерны постепенно развивающаяся деменция, выраженная акинезия и симптомы бокового амиотрофического склероза. Течение прогрессирующее, всегда заканчивается летально через 3–5 лет.

Клинические формы паркинсонизма:

- дрожательная;
- ригидная;
- акинетическая;
- смешанная.

По мере развития заболевания может происходить трансформация клинических форм или преобладание одного симптома над другим. В этих случаях устанавливается акинетико-ригидная, ригидно-дрожательная или дрожательно-ригидная форма болезни.

Степень тяжести паркинсонизма:

- 1 степень характеризуется появлением двух нерезко выраженных основных симптомов паркинсонизма;

Паркинсонизм (клиника, диагностика, лечение)

– 2 степень: проявляется умеренно выраженными симптомами паркинсонизма, однако больные свободно передвигаются и обслуживают себя;

– 3 степень характеризуется симптомами паркинсонизма, которые приводят к утрате способности к самообслуживанию.

Темпы прогрессирования паркинсонизма:

– быстрый: смена стадий паркинсонизма просходит 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 БП, 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).

При формулировании диагноза паркинсонизма следует учитывать нозологическую и клиническую формы, степень тяжести, тип течения, темп прогрессирования, осложнения фармакотерапии, состояние после нейрохирургических вмешательств (если они имели место).

Паркинсонизм (клиника, диагностика, лечение)

Примерами развернутого клинического диагноза могут служить следующие:

- болезнь Паркинсона, ригидно-дрожательная форма, 3 степень тяжести, быстро прогрессирующее течение, лекарственные дискинезии в форме хореоатетоидного гиперкинеза, феномен «включения-выключения», состояние после таламотомии слева;
- сосудистый паркинсонизм, акинетико-ригидная форма, 2 степень тяжести, прогрессирующе-ремиттирующее течение при атеросклерозе мозговых сосудов и гипертонической болезни.

ЛЕЧЕНИЕ ПАРКИНСОНИЗМА

Терапия паркинсонизма может быть консервативной и оперативной. Консервативное лечение включает заместительное и базисное лечение. 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.

Принципы терапии паркинсонизма:

1. Выбор оптимальных сроков начала лечения. Терапия паркинсонизма должна быть назначена не позднее, чем через год после появления первых признаков болезни, то есть срока достаточного, чтобы убедиться в правильности диагноза.

2. Выбор препаратов для начальной терапии. Препаратами выбора могут быть холинолитики, амантадины или дофаминовые агонисты. В дебюте паркинсонизма предпочтительнее монотерапия. Не следует начинать лечение с назначения ДОФА-препаратов.

3. Выбор оптимальной дозы и кратности приема зависит от индивидуальной чувствительности к противопаркинсоническим препаратам (ППП). Оптимальная индивидуальная доза подбирается постепенно, в течение 2–3 недель и осуществляется в пределах «фармакотерапевтического окна», то есть достижения клинического эффекта препарата без его побочных действий.

4. Выбор индивидуальной дозы. Начальная терапия паркинсонизма всегда должна начинаться с субпороговой дозы препарата. В последующем следует придерживаться принципа минимизации доз.

5. Тактика назначения комбинированного лечения. Комбинированная терапия проводится в случаях недостаточного эффекта монотерапии либо его истощения, появления побочных действий при применении доз препаратов, обеспечивающих терапевтический эффект. В этих случаях к монотерапии следует добавить только один ППП в субпороговой дозе.

6. Перерывы в приеме лекарственных средств («лекарственные каникулы»). Полная отмена ППП нецелесообразна. Эффективно некоторое снижение дозы по выходным дням у работающих больных. «Лекарственные каникулы», или «зигзаг в терапии» (перерыв в приеме лекарственных средств более чем на 2–3 дня с одновременным назначением дезинтоксикационной инфузионной терапии), по нашему опыту, целесообразно проводить только у лиц молодого возраста с первой и второй степенью тяжести заболевания в условиях стационара.

7. Коррекция побочных эффектов ППП. К наиболее частым побочным эффектам ППП относятся лекарственные дискинезии, тошнота, головокружение, вегетативные расстройства. Их коррекция возможна за счет уменьшения дозы, изменения кратности приема, перехода на комбинированную терапию.

8. Сочетание постоянного приема ППП с базисным (курсовым) лечением нейропротекторами с частотой 2–3 раза в год. К числу последних относятся антиоксиданты (эмоксипин, актовегин), антигипоксанты (рибоксин, витамин Е), оптимизаторы мозгового кровообращения (трентал, сермион, эуфиллин), ноотропы (ноотропил, пирацетам).

9. Этиотропная терапия паркинсонизма проводится в случаях вторичного паркинсонизма и включает комплексное лечение одного или нескольких основных заболеваний, вызвавших паркинсонизм. Назначаются противосклеротические, антигипертензивные, противовоспалительные, рассасывающие и другие средства.

10. Нейрохирургическое лечение паркинсонизма (стереотаксическая таламотомия, паллидотомия или стимуляция базальных ганглиев) проводится при прогрессирующем течении, отсутствии эффекта от ППП и эффективно у 40–60% больных с дрожательной формой болезни.

Основные группы противопаркинсонических препаратов

1. Антиацетилхолинергические средства (холинолитики). Механизм их действия связывают со снижением функциональной активности холинергических систем мозга. Традиционно холинолитики служат препаратами выбора для монотерапии 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. Холинолитики следует с осторожностью применять у мужчин с аденомой простаты, у лиц с глаукомой, а также в пожилом возрасте.

2. Амантадины. Механизм их действия связывают со способностью синтеза и высвобождения дофамина в синаптическую щель. Амантадины также считают препаратами монотерапии в начале лечения паркинсонизма. Обычно применяют амантадин гидрохлорид (мидантан, симметрел). Оптимальной дозой считают 300 мг (3 таблетки) в день. Единственная в мире форма ППП для внутривенного действия (РК-Merz) в дозе 100 мг в течение 3–7 дней используется для коррекции акинетических кризов. Побочные действия амантадинов носят преимущественно косметический характер и заключаются в «мраморности» кожи дистальных отделов конечностей.

3. *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.

4. *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. Установлено, что дофаминовые агонисты (ДА) не выделяют свободные радикалы и тем самым не индуцируют оксидантный стресс. В настоящее время на ранних стадиях паркинсонизма роль ДА в качестве монотерапии становится более заметной. На поздних стадиях болезни сочетание ДА и ДОФА-препаратов позволяет значительно уменьшить число их побочных эффектов. Применяют бромокриптин (достинекс, лизурид, перголид) в дозе 15–25 мг в сутки (по две таблетки 3 раза в день) и неэрготиновые производные (ропинерол). Уникальным ДА нового поколения является прамипексол (мирапекс), обладающий высокой селективностью воздействия на D₃-рецепторы. Мирапекс обладает рядом преимуществ: на ранней стадии применение препарата позволяет уменьшить не только степень двигательных нарушений, но и тремор, позволяет отсрочить срок назначения ДОФА-препаратов в среднем на 36 мес., обладает антидепрессивным эффектом. На поздней стадии болезни мирапекс позволяет снизить дозу леводопы на 25%, уменьшить число побочных эффектов препарата. Лечение целесообразно назначать с малых доз с постепенным наращиванием до 1,5–4,5 мг в сутки в 3 приема. При невозможности назначения таблеток, возможно подкожное введение апоморфина в переднюю брюшную стенку в дозе 4–10 мг/ч.

5. *Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ-ингибиторы)*. Механизм их действия связан с угнетением влияния этого фермента, разрушающего леводопу, но сохраняющего определенную ее концентрацию в плазме. Возможны два уровня действия КОМТ-ингибиторов: периферический (желудочно-кишечный тракт и кровеносное русло) и центральный (головной мозг). Среди этих препаратов известны энтакапон (периферического действия) и толкапон (обладает как центральным, так и периферическим эффектом), 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.

6. *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. К сожалению, у больных вторичным и наследственным паркинсонизмом их эффективность не столь высока. Эти медикаменты являются средствами заместительной терапии, так как представляют собой метаболические предшественники дофамина. Сроки начала ДОФА-терапии обсуждаются в литературе. Мы разделяем точку зрения, согласно которой данные препараты нужно назначать, когда прогрессирование паркинсонизма приводит к существенному двигательному дефициту, который не поддается коррекции другими средствами.

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: синимет (наком), содержащий 250 мг леводопы и 25 мг бенсеразида, соотношение 1:10, максимальная суточная доза 3–4 таблетки; мадопар-62 (50 мг леводопы и 12,5 мг бенсеразида, соотношение 4:1); мадопар-125 (100 мг леводопы и 25 мг бенсеразида, соотношение 4:1); мадопар-250 (200 мг леводопы и 50 мг бенсеразида, соотношение 4:1).

Подобное разнообразие доз одного препарата в едином процентном соотношении составляющих очень удобно при подборе индивидуальной дозы для пациентов различного возраста и на разных стадиях болезни. Уникальной формой является мадопар-125 растворимый (диспергированный — быстрого действия), который особенно показан больным с нарушением глотания и побочными эффектами ДОФА-препаратов;

3) препараты леводопы пролонгированного действия: синимет CR, наком CR, мадопар HBS (содержит 100 мг леводопы и 25 мг бенсеразида) в медленно разрушающейся в желудке матрице, что обеспечивает его равномерное всасывание.

К сожалению, быстрый и хороший эффект ДОФА-терапии у больных с БП продолжается 3–5 лет, а затем проявляются ее *побочные действия*:

- 1) желудочно-кишечные: тошнота, рвота, потеря аппетита и массы тела;
- 2) сердечно-сосудистые: аритмия, тахикардия, стенокардия, ортостатическая гипотензия;
- 3) психические: депрессии, бред, галлюцинации, нарушение сна;
- 4) неврологические, которые складываются из сочетания дискинезий и специфических феноменов двигательной активности (моторных флюктуаций) в следующих вариантах:
 - феномен истощения эффекта дозы: укорочение продолжительности действия однократной дозы леводопы (менее 3 ч);

Паркинсонизм (клиника, диагностика, лечение)

- феномен неравномерного действия однократной дозы: утром после ночного сна препарат действует хуже, чем днем;
- феномен «включения-выключения»: быстрое наступление и быстрое прекращение эффекта однократной дозы;
- феномен застывания: характеризуется внезапной утратой двигательной активности на несколько секунд или минут;
- феномен «беспокойных ног»: проявляется парестезиями в ногах в покое исключительно в ночное время, что сопровождается непреодолимой потребностью в движении ногами.
- лекарственные дискинезии и дистонии хореоатетоидного типа в мышцах плечевого пояса, шеи, мимической мускулатуры, гиперкинезы туловища торзионного типа, крампи икроножных мышц.

Приемы коррекции побочных эффектов ДОФА-препаратов в клинической практике:

- уменьшение однократной дозы;
- увеличение кратности доз;
- применение препаратов пролонгированного действия;
- использование диспергированной формы препарата;
- назначение витамина В₆ внутримышечно с 2 мл по возрастающей схеме до 10 мл;
- проведение схемы «зигзаг в терапии».

В лечении паркинсонизма хорошо зарекомендовали себя вспомогательные немедикаментозные методы: физиотерапия (грязи, электрофорезы вазоактивных препаратов, озокеритовые аппликации, лечебные ванны, легкий массаж), иглорефлексотерапия, гипербарическая оксигенация, лечебная физкультура, психотерапия.

Паркинсонизм (клиника, диагностика, лечение)

Все больные паркинсонизмом нуждаются в диспансерном наблюдении невролога с целью повышения эффективности индивидуальной фармакотерапии, замедления темпа прогрессирования заболевания, повышения степени социальной адаптации и снижения инвалидизации.