

Как лечить паркинсонизм не при болезни Паркинсона?

О.С. Левин

Кафедра неврологии Российской
медицинской академии последипломного
образования
Центр экстрапирамидных заболеваний
Минздрава РФ, Москва

Паркинсонизм – синдром, связанный с поражением базальных ганглиев и проявляющийся гипокинезией и ригидностью, которые часто сопровождаются тремором покоя и постуральными нарушениями [1, 8]. Основной нозологической формой паркинсонизма является болезнь Паркинсона (БП), на долю которой приходится около 70 % его случаев [1, 6, 9]. БП в ряду других нозологических форм паркинсонизма отличается более длительным доброкачественным течением и более высокой эффективностью противопаркинсонических, в первую очередь дофаминергических средств. Лечение БП – сложный многоэтапный процесс, имеющий целью многолетнее поддержание оптимального уровня мобильности пациентов. Проблемы лечения БП подробно освещались в публикациях последних лет [1, 7, 18].

Другие формы паркинсонизма характеризуются более быстрым прогрессированием и часто приводят к утрате способности к самостоятельному передвижению в течение первых 5 лет заболевания. Симптомы паркинсонизма при этих заболеваниях в значительно меньшей степени реагируют на противопаркинсонические средства или не реагируют на них совсем [3, 17]. Проблемы их лечения обсуждаются редко, и это зачастую приводит к тому, что существующие, пусть и весьма ограниченные возможности помощи таким пациентам не используются в достаточной мере, что приводит к более быстрой утрате мобильности и повышению вероятности раннего летального исхода. В статье рассмотрены некоторые практические вопросы диагностики и лечения паркинсонизма, возникающего в рамках иных, чем БП, заболеваний.

Нозологическая структура паркинсонизма

Заболевания, вызывающие паркинсонизм, можно условно подразделить на три основных группы (табл. 1) [8].

Наиболее часто причиной паркинсонизма, помимо БП, являются мультисистемные дегенерации ЦНС – группа заболеваний, клинически проявляющихся сочетанием паркинсонизма с другими неврологическими синдромами («паркинсонизм-плюс»). К этой группе, прежде всего, относятся прогрессирующий надъядерный паралич (4–8 % случаев паркинсонизма), мультисистемная атрофия (4–10 %), деменция с тельцами Леви (6–15 %). К относительно частым относятся также такие формы вторичного паркинсонизма, как лекарственный паркинсонизм (2–15 % случаев паркинсонизма), сосудистый паркинсонизм (3–6 % случаев паркинсонизма), паркинсонизм при нормотензивной гидроцефалии (1–4 % случаев паркинсониз-

Таблица 1. Нозологическая структура паркинсонизма

Категории	Заболевания
Первичный паркинсонизм	Болезнь Паркинсона Аутосомно-рецессивный (ювенильный) паркинсонизм
Вторичный паркинсонизм	Лекарственный паркинсонизм Сосудистый паркинсонизм Паркинсонизм при гидроцефалии Постэнцефалитический паркинсонизм Паркинсонизм при других нейроинфекциях Паркинсонизм при опухолях Кальцификация базальных ганглиев вследствие нарушения метаболизма кальция
Паркинсонизм при мультисистемных дегенерациях ЦНС («паркинсонизм-плюс»)	Преимущественно спорадические заболевания Мультисистемная атрофия Деменция с тельцами Леви Прогрессирующий надъядерный паралич Кортикобазальная дегенерация Наследственные заболевания Гепатолентикулярная дегенерация Лобновисочная деменция с паркинсонизмом Болезнь Гентингтона (вариант Вестфала) Семейная кальцификация базальных ганглиев Спинаocerebellарные дегенерации Болезнь Галлервордена–Шпатца

ма). В настоящее время отсутствуют надёжные объективные маркеры БП и других нейродегенеративных заболеваний, вызывающих паркинсонизм, поэтому их диагноз основывается, главным образом, на клинических данных, что и предопределяет его трудность и вероятностный характер. Даже в специализированных центрах в 10–20 % случаев БП не распознается при жизни, а не менее чем в 25 % случаев имеет место ложноположительная диагностика БП [13].

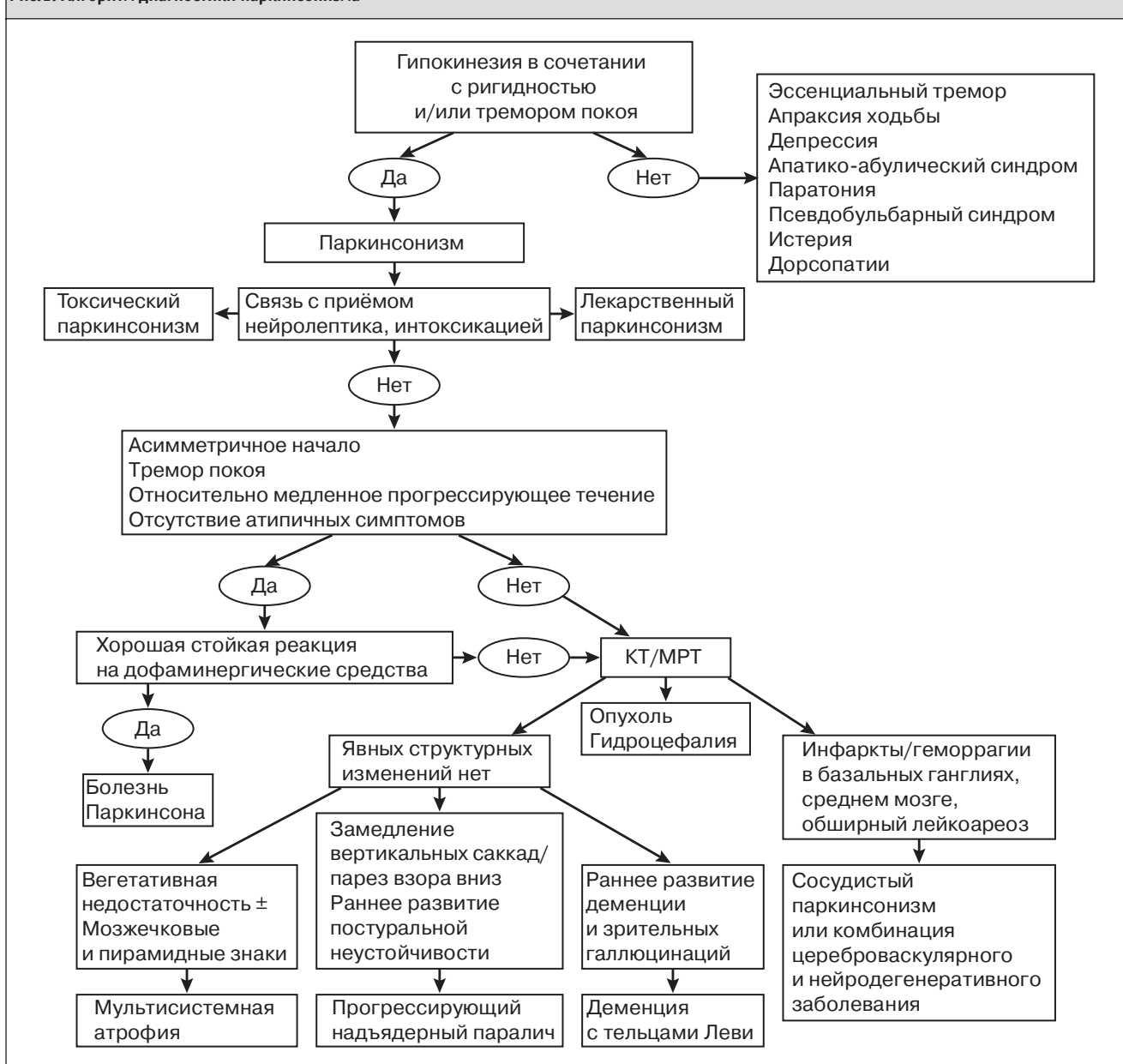
Алгоритм нозологической диагностики паркинсонизма

Алгоритм нозологической диагностики паркинсонизма представлен на рисунке 1. В первую очередь следует исключить лекарственный и токсический паркинсонизм. Далее анализируют клиническую картину на предмет соответствия клинике БП. В большинстве случаев клиническая картина БП довольно характерна и позволяет диагностировать её уже при первом осмотре или, по крайней мере, при довольно коротком динамическом наблюдении за больным. В пользу диагноза БП в наибольшей степени свидетельствуют:

- одностороннее начало заболевания с дрожания или неловкости и напряжения в одной из конечностей с сохранением асимметрии симптомов в последующем;
- наличие характерного тремора покоя по типу «скатывания пилюль» частотой 3–5 Гц (тремор покоя отсутствует, по меньшей мере, у 20 % пациентов с БП, что исключает данный диагноз);
- значительное стойкое улучшение под влиянием дофаминергических средств, прежде всего препаратов леводопы;
- медленно прогрессирующее течение с утратой способности к самостоятельному передвижению спустя не менее 10 лет от начала заболевания [11, 13].

Однако ни один из этих признаков не является патогномоничным. Так, положительная реакция на леводопу, считающаяся едва ли самой важной особенностью БП, отсутствует не менее чем в 5 % патоморфологически подтвержденных случаев БП. С другой стороны, стойкое уменьшение симптомов под влиянием леводопы возможно и при некоторых других заболеваниях, вызывающих пар-

Рис.1. Алгоритм диагностики паркинсонизма



кинсонизм. Поэтому при осмотре следует уделять внимание выявлению признаков, не характерных для БП и, следовательно, свидетельствующих против этого диагноза (табл. 2).

Эти признаки обычно требуют поиска иного диагноза – иногда его удастся установить лишь при длительном наблюдении за больным (по мере того как проявляются признаки, характерные для того или иного заболевания). До этого в качестве «рабочего» диагноза иногда используют термин «атипичный паркинсонизм» [4].

Лекарственный паркинсонизм

Лекарственный паркинсонизм может быть вызван нейролептиками или другими препаратами,

блокирующими дофаминовые D2-рецепторы (например, циннаризином, метоклопрамидом) либо симпатолитиками (например, резерпином), истощающими пресинаптические запасы дофамина. В пользу лекарственного паркинсонизма свидетельствуют:

- анамнестические данные о длительном приёме препарата, способного вызвать паркинсонизм;
- подострое развитие и быстрый темп прогрессирования паркинсонизма;
- двустороннее начало и относительная симметричность симптоматики;
- отсутствие типичного тремора покоя (чаще наблюдается постральное дрожание, иногда, правда, сохраняющееся и в покое);

Таблица 2. Признаки, не характерные для БП

Признаки, исключающие БП на любой стадии заболевания	Признаки, не характерные для ранней стадии БП
Пирамидные знаки (патологические стопные и/или кистевые знаки) Мозжечковые знаки Парез взора вниз (резкое замедление вертикальных саккад) Острое или подострое развитие Спонтанный регресс симптомов Отсутствие реакции на адекватные дозы леводопы	Выраженная постральная неустойчивость с частыми падениями Деменция с нарушениями памяти, речи и праксиса Выраженная вегетативная недостаточность с клинически явной ортостатической гипотензией, задержкой мочеиспускания или задержкой мочи Выраженный псевдобульбарный синдром с нарушением глотания или тяжёлой дизартрии Аксиальная дистония (например, антеро- или ретроллис)

- комбинация с другими дискинезиями, например, акатизией, стереотипиями, орофациальными дискинезиями [5].

Главный признак лекарственного паркинсонизма – возможность регресса симптомов в течение нескольких недель после отмены соответствующего препарата. Но иногда регресс симптомов занимает месяцы и даже годы, особенно после применения препаратов длительного действия. Следует учитывать, что скрыто протекающее нейродегенеративное заболевание (от БП до гепатолентикулярной дегенерации) повышает риск экстрапирамидных осложнений. В этих случаях симптомы паркинсонизма даже после отмены нейролептика продолжают неуклонно нарастать (иногда после непродолжительного улучшения).

При появлении лекарственного паркинсонизма следует отменить вызвавший его препарат или заменить его другим средством, не блокирующим дофаминовые рецепторы в головном мозге (например, стандартный нейролептик заменить атипичным, а метоклопрамид – домперидоном). Для коррекции двигательных нарушений можно назначать любой противопаркинсонический препарат, но, учитывая возможность ухудшения первичного заболевания (особенно психиатрического), препараты леводопы и агонисты дофаминовых рецепторов не назначают, а используют, главным образом, холинолитики и амантадин. Учитывая нередкие побочные эффекты холинолитиков, в т. ч. возможность стойкого ухудшения когнитивных функций, амантадин в последние годы становится препаратом выбора в лечении лекарственного паркинсонизма, особенно у пожилых. Препараты леводопы иногда назначают на непродолжительное время, если больной не страдает психиатрическим заболеванием и принимал нейролептик как противорвотное средство, а его отмена не привела к быстрому регрессу симптомов. В качестве вспомогательных средств используют витамины E и B₆ [8].

Сосудистый паркинсонизм

В прошлом сосудистое поражение мозга считалось основной причиной паркинсонизма, однако патоморфологические исследования показывают, что оно является причиной лишь 3–6 % случаев паркинсонизма. Диагностика сосудистого паркинсонизма (СП) значительно облегчается с помощью методов нейровизуализации, однако выявление у больного паркинсонизмом при КТ и МРТ сосудистого поражения мозга является необходимым, но не достаточным условием диагностики СП – причинно-следственную связь между цереброваскулярным заболеванием и паркинсонизмом нужно доказывать. В пользу такой связи свидетельствуют не столько сосудистые факторы риска, клинические признаки цереброваскулярного заболевания (инсультов или дисциркуляторной энцефалопатии), сколько:

- 1) особенности паркинсонического синдрома: сравнительно малая эффективность препаратов леводопы, преимущественное вовлечение нижних конечностей, отсутствие классического тремора покоя и позы просителя, раннее развитие постуральной неустойчивости, деменции, псевдобульбарного синдрома, наличие мозжечковой или пирамидной симптоматики и других симптомов не характерных для БП;
- 2) особенности течения заболевания – острое или подострое развитие вскоре после перенесённого инсульта с последующей стабилизацией и регрессом симптомов либо ступенеобразное прогрессирование с чередованием эпизодов быстрого нарастания симптомов и их последующего частичного регресса;

- 3) выявление при КТ или МРТ структурных изменений головного мозга, способных вызвать синдром паркинсонизма, т. е. расположенных в стратегических для развития паркинсонизма зонах (обширный подкорковый лейкоареоз, множественные двусторонние подкорковые очаги, поражения среднего мозга, таламуса или лобных долей) [2].

У больных с сосудистым поражением мозга чаще встречается не истинный паркинсонизм, а так называемый «паркинсонизм нижней части тела», который правильнее рассматривать не как форму паркинсонизма, а как первичное нарушение ходьбы (лобная дисбазия). Одна из основных трудностей дифференциальной диагностики СП с нейродегенеративными заболеваниями заключается в том, что по меньшей мере у трети больных с БП, мультисистемной атрофией, деменцией с тельцами Леви, прогрессирующим надъядерным параличом при КТ и МРТ выявляются одиночные или множественные сосудистые очаги, которые вводят врача в искушение диагностировать сосудистый паркинсонизм.

Указанные сосудистые изменения особенно многочисленны у пациентов с выраженной ортостатической гипотензией, они могут усугублять нарушения ходьбы, выраженность постуральной неустойчивости, псевдобульбарных и когнитивных нарушений, но часто не имеют клинического значения. Типичная клиническая картина может играть решающую роль в дифференциальной диагностике дегенеративного заболевания с цереброваскулярным «сопровождением» и истинного СП.

В лечении СП первоочередное значение имеют меры, направленные на предупреждение дальнейшего сосудистого повреждения мозга (коррекция факторов риска, приём антиагрегантов или антикоагулянтов, средств, нормализующих функцию эндотелия). Традиционно считалось, что препараты леводопы неэффективны при СП, но в последние годы выяснилось, что даже в патоморфологически доказанных случаях наблюдается стойкая положительная реакция на леводопу, особенно в тех случаях, когда сосудистые очаги вовлекают нигростриарные пути (либо на уровне чёрной субстанции, либо на уровне стриатума). Более того, у части больных на фоне длительного приёма леводопы развиваются дискинезии и флуктуации. При недостаточной эффективности леводопы к лечению следует добавлять препараты амантадина. Коррекция флуктуаций и дискинезий проводится по тем же принципам, что и при БП.

Нормотензивная гидроцефалия

Нормотензивная гидроцефалия (НТГ) – разновидность сообщающейся гидроцефалии, при которой расширение желудочков происходит в отсутствие клинических признаков внутричерепной гипертензии. НТГ может быть следствием нарушения всасывания ликвора арахноидальными ворсинками над конвексимальной поверхностью полушарий головного мозга, возникающего в исходе субарахноидального кровоизлияния, гнойного менингита, тяжёлой черепно-мозговой травмы или в силу других причин. Как и при дисциркуляторной энцефалопатии, при НТГ чаще встречается не истинный акинетико-ригидный синдром, а нарушения ходьбы по типу лобной дисбазии. Отличительными особенностями паркинсонизма при НТГ являются быстрое прогрессирование, сопутствующая деменция подкорково-лобного типа, нарушения мочеиспускания, паралич взора вверх. При МРТ выявляются расширение желудочковой системы, диспропорциональное расширению корковых борозд, наличие признаков усиленного тока цереброспинальной жидкости

через третий желудочек и силвиев водопровод (по данным МРТ).

Реакция на препараты леводопы чаще отсутствует или имеет преходящий характер. Но некоторые случаи паркинсонизма при гидроцефалии напоминают болезнь Паркинсона – по наличию тремора покоя и хорошей реакции на препараты леводопы, а также по развитию при длительном приёме леводопы лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций. В подобных случаях паркинсонизм, по-видимому, обусловлен давлением, оказываемым расширенными желудочками на нигростриарные пути [8]. Важное диагностическое значение имеет положительный результат ликвородинамической пробы: удаление 40–50 мл цереброспинальной жидкости при люмбальной пункции может приводить к существенному улучшению двигательных функций в течение нескольких часов или дней.

Лечение нейрохирургическое; оно заключается в устранении препятствия для оттока ликвора или установлении вентрикуло-перитонеального (вентрикуло-атриального или вентрикуло-венозного) шунта. В ряде случаев признаки паркинсонизма уменьшаются под влиянием препаратов леводопы, что указывает на преимущественное повреждение нигростриарных путей. Часто требуется лишь кратковременное применение препаратов леводопы до получения клинического эффекта от шунтирования или устранения окклюзии, но иногда потребность в леводопе сохраняется в течение многих лет после операции.

Прогрессирующий надъядерный паралич

Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) характеризуется дегенерацией базальных ганглиев, стволовых ядер, лобной коры и проявляется акинетико-ригидным синдромом, параличом вертикального взора, быстро нарастающей постуральной неустойчивостью, псевдобульбарными проявлениями, деменцией подкорково-лобного типа. В основе заболевания – накопление в клетках головного мозга аномально фосфорилированного тау-протеина. ПНП обычно начинается на седьмом–восьмом десятилетии жизни. Наиболее характерный признак ПНП – паралич вертикального взора, особенно при взгляде вниз (парез взора вверх менее специфичен и возможен у пожилых больных с паркинсонизмом любой этиологии, в том числе и при БП), однако он может появляться спустя несколько лет после начала заболевания [3, 15]. Тем не менее, начиная с ранней стадии, больные часто жалуются на нарушение зрения, невозможность сосредоточиться при чтении. Рано воз-

никает и ослабление зрительного внимания в нижних полях зрения (что создает трудности при подъёме или спуске по лестнице или приёме пищи), затруднения в оценке дистанции.

В пользу ПНП свидетельствуют также симметричность симптомов паркинсонизма; преимущественное вовлечение аксиальных отделов (в дистальных отделах конечностей симптомы паркинсонизма, в отличие от БП, выражены минимально); отсутствие классического тремора покоя; раннее развитие постуральной неустойчивости с тенденцией к частым падениям; быстрое развитие грубой дизартрии и дисфагии; преобладание тонуса мышц-разгибателей спины с формированием ретроколлеса (возможны также сгибательная или прямая установка головы), умеренная пирамидная недостаточность с гиперрефлексией и патологическими стопными знаками, развитие деменции с выраженными чертами «лобной психики», речевыми персеверациями с повторением слогов, слов или даже целых фраз; ретракция век и апраксия открывания глаз (неспособность в течение нескольких секунд или минут открыть глаза по команде) [3, 9, 10]. Клинически значимые вегетативные нарушения для ПНП не характерны.

Помимо представленной выше типичной формы ПНП, определяемой как синдром Ричардсона, в последние годы описаны несколько атипичных форм ПНП, в частности, паркинсоническая форма, которая по своим проявлениям ближе к симптомам БП и характеризуется более медленным течением, асимметричностью симптомов, наличием умеренной реакции на препараты леводопы. Ещё одна клиническая форма ПНП характеризуется изолированной гипокинезией, проявляющейся замедленной инициацией ходьбы, медленным шаркающим шагом, частыми застытиями, микрографией. МРТ у большинства больных ПНП выявляет атрофию среднего мозга, которая может служить визуализационным маркером заболевания.

Несмотря на наличие дегенерации нигростриарных нейронов, дофаминергические средства чаще всего оказываются неэффективными. Но примерно у 20–40 % больных все же можно отметить лёгкий или умеренный эффект препаратов леводопы в виде некоторого уменьшения брадикинезии, гипофонии, снижения тонуса в конечностях, улучшения походки. Данный эффект, как правило, бывает преходящим, проявляется чаще на ранней стадии и истощается в течение нескольких месяцев. Иногда он более очевиден при применении более высоких доз (до 1500 мг/сут).

Поскольку офтальмоплегия, аксиальная дистония и постуральная неустойчивость, как правило,

Информация о препарате

МАДОПАР (Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцария)

Капсулы 125 мг и 125 ГСС;

Таблетки 250 мг, диспергируемые 125 мг

СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА

Одна капсула содержит леводопы 100 или 200 мг и бенсеразида гидрохлорида 25 или 50 мг соответственно; во флаконах по 30 и 100 шт.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Противопаркинсоническое средство. Повышает содержание дофамина в ЦНС (леводопа), ингибирует периферическую дофа-декарбоксилазу (бенсеразид).

ПОКАЗАНИЯ

Все формы паркинсонизма, кроме медикаментозной. Синдром покоя.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжёлые декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой и

эндокринной систем, печени, почек; психозы, тяжёлые психоневрозы, закрытоугольная глаукома, беременность, возраст (до полного завершения периода роста – 25 лет).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Анорексия, тошнота, рвота, сердечно-сосудистые нарушения (аритмии, ортостатическая гипотензия), психические расстройства (бессонница, агитация, депрессия), самопроизвольные движения (хореического или атетозного типа), повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы, гемолитическая анемия, умеренная лейкопения и тромбоцитопения.

Разделы: Взаимодействие, Способ применения и дозы, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

не улучшаются под действием дофаминергических средств, в целом степень инвалидизации больных даже при положительном эффекте этих средств снижается незначительно. Дискинезии и флуктуации при длительном применении леводопы возникают редко, поэтому дозу леводопы можно повышать быстрее, чем при БП и до более высоких значений. Но у некоторых больных при применении высокой дозы все же отмечаются возбуждение, спутанность сознания, галлюцинации или окулофациальные дискинезии [14].

Если максимальная доза леводопы не привела к улучшению, то дозу снижают до 300–600 мг/сут. Попытки полной отмены леводопы при кажущейся неэффективности нецелесообразны, так как могут приводить к быстрому ухудшению состояния пациентов. Агонисты дофаминовых рецепторов крайне редко усиливают эффект леводопы, если последняя была назначена в достаточно высокой дозе. Холинолитики при ПНП малоэффективны, что связано с дегенерацией холинергических нейронов в стриатуме, однако и холиномиметики не приносят клинического эффекта. Амантадин в дозе 200–400 мг/сут вызывает преходящее улучшение у 15–20 % больных. В нескольких открытых исследованиях продемонстрирован положительный эффект трициклических антидепрессантов (например, амитриптилина, 12,5–100 мг/сут), которые несколько уменьшали ригидность, глазодвигательные нарушения, улучшали походку, но главным образом, были полезны при инсомнии, насильственном смехе и плаче. В небольшом контролируемом исследовании показан благоприятный, но приходящий эффект золпидема (5–10 мг/сут) на двигательные функции. При застываниях у отдельных больных эффективны ингибиторы МАО типа В – селегилин или расагилин. При блефароспазме, апраксии открывания глаз, шейной дистонии показано введение ботулотоксина.

Важную роль играют реабилитационные мероприятия, включающие лечебную гимнастику, проводимую для улучшения постуральной устойчивости, но главным образом, психологического состояния больных, выработку специальных приёмов для поддержания контакта с больными, страдающими тяжёлой дизартрией. При дисфагии во избежание аспирации больных следует кормить малыми порциями, используя слизистые супы и другую жидкую, но густую пищу (например, приготовленную с добавлением крахмала). В тяжёлых случаях прибегают к гастростомии. Специальные корригирующие призмы облегчают больным с вертикальным парезом зрения приём пищи, чтение, ходьбу, но при нарушении зрительного внимания они помогают мало. Многим больным при ходьбе не помогают костыли или обычные ходунки, так как падения часто происходят назад или в сторону, и из-за гипокинезии и постуральной неустойчивости больной не успевает вовремя среагировать и ухватиться за поддержку или переставить костыль. Больным ПНП обычно необходимы более массивные ходунки со специальными приспособлениями, предупреждающими падение назад [8].

Мультисистемная атрофия

Мультисистемная атрофия (МСА) – спорадическое заболевание, которое характеризуется преимущественным вовлечением базальных ганглиев, стволово-мозжечковых систем, вегетативных нейронов ствола и спинного мозга и клинически проявляется сочетанием паркинсонизма с вегетативной недостаточностью, мозжечковым и пирамидным синдромами. В основе лежит накопление альфа-синуклеина в олигодендроцитах [1, 8, 9].

Сохрани точность движений



леводопа + бенсеразид = 4:1[®]
Мадопар

Золотой стандарт
лечения болезни
Паркинсона

ЗАО «Рош-Москва»

Официальный дистрибьютор

«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)

Россия, 125445, Москва,

ул. Смольная, 24Д

Бизнес-центр «Меридиан»

Тел.: +7 (495) 258-27-77

Факс: +7 (495) 258-27-71

www.roche.ru

Заболевание чаще всего дебютирует на шестом десятилетии жизни. Выделяют три основных клинических типа МСА. При преобладании паркинсонизма диагностируют стриатонигральный (паркинсонический) тип, при преобладании мозжечковой атаксии – оливопонтocerebellарный (мозжечковый) тип, при преобладании признаков быстро нарастающей вегетативной недостаточности, прежде всего, ортостатической гипотензии – синдром Шая–Драйджера (вегетативный тип). Паркинсонизм возникает у 90 % больных МСА и в целом напоминает синдром, наблюдающийся при БП, однако он отличается малоэффективностью леводопы, быстрым прогрессированием с относительно ранним развитием постуральной неустойчивости, нарушений позы, псевдобульбарных нарушений. Как и при БП, паркинсонические симптомы в большинстве случаев имеют асимметричный характер. У большинства больных отмечается тремор, но классический тремор покоя наблюдается только в 10 % случаев. Часто выявляется иррегулярный постурально-кинетический тремор, возникающий вследствие наложения на дрожательный гиперкинез лёгких миоклонических подергиваний пальцев (миоклонический тремор) [12, 19].

Для МСА характерно более раннее развитие изменений позы, чем для БП, особенно характерен (хотя и не специфичен) антероколлиз, реже встречаются другие поздние изменения, например, по типу камптокормии или синдрома Пизанской башни. Вегетативная недостаточность выявляется у всех больных (в её отсутствие диагноз МСА теряет достоверность). Помимо ортостатической гипотензии, она может проявляться недержанием или задержкой мочи, ослаблением моторики желудочно-кишечного тракта, акрогипотермией [20]. Относительно специфичны для МСА затруднения дыхания, одной из причин которых является дисфункция (слабость или дистония) мышц, отводящих голосовые складки, которая может проявляться инспираторным стридором, особенно выраженным в ночное время. Хотя у многих пациентов отмечаются депрессия и другие аффективные нарушения, интеллект у большинства пациентов остаётся относительно сохранным, однако на поздней стадии заболевания может развиваться деменция. При МРТ в Т2-режиме выявляется характерное снижение интенсивности сигнала от скорлупы, иногда вместе со щелевидными полосками гиперинтенсивности по её наружному краю. Кроме того, нередко наблюдаются атрофия мозжечка и моста, изменение интенсивности сигнала от понтocerebellарных волокон [3].

Хотя в большинстве случаев леводопы неэффективна, не менее чем у трети больных на фоне лечения отмечается умеренное уменьшение симптомов, которое чаще всего, в отличие от БП, бывает нестойким. Лишь у 10 % больных (по-видимому, с опережающей дегенерацией нигростриарных нейронов) эффективность препаратов леводопы сохраняется в течение всего заболевания. У некоторых больных симптомы паркинсонизма уменьшаются лишь при применении высоких доз леводопы, а их эффект иногда может проявиться лишь спустя несколько недель. Поэтому делать заключение о неэффективности препаратов леводопы при МСА следует лишь после 2–3 месяцев лечения, при этом доза леводопы должна быть доведена как минимум до 1000–1200 мг/сут (например, 5–6 таблеток мадопара 200/50). В части случаев больные МСА (особенно при синдроме Шая–Дрейджера) не способны переносить даже низкие дозы леводопы из-за усиления ортостатической гипотензии. В этих случаях коррекция ортостатической гипотензии позволяет достичь эффективной дозы. У большин-

ства больных леводопы не вызывает дискинезии, если же они возникают, то имеют преимущественно дистонический характер и вовлекают аксиальную мускулатуру (включая лицо и шею), но не конечности, как при БП.

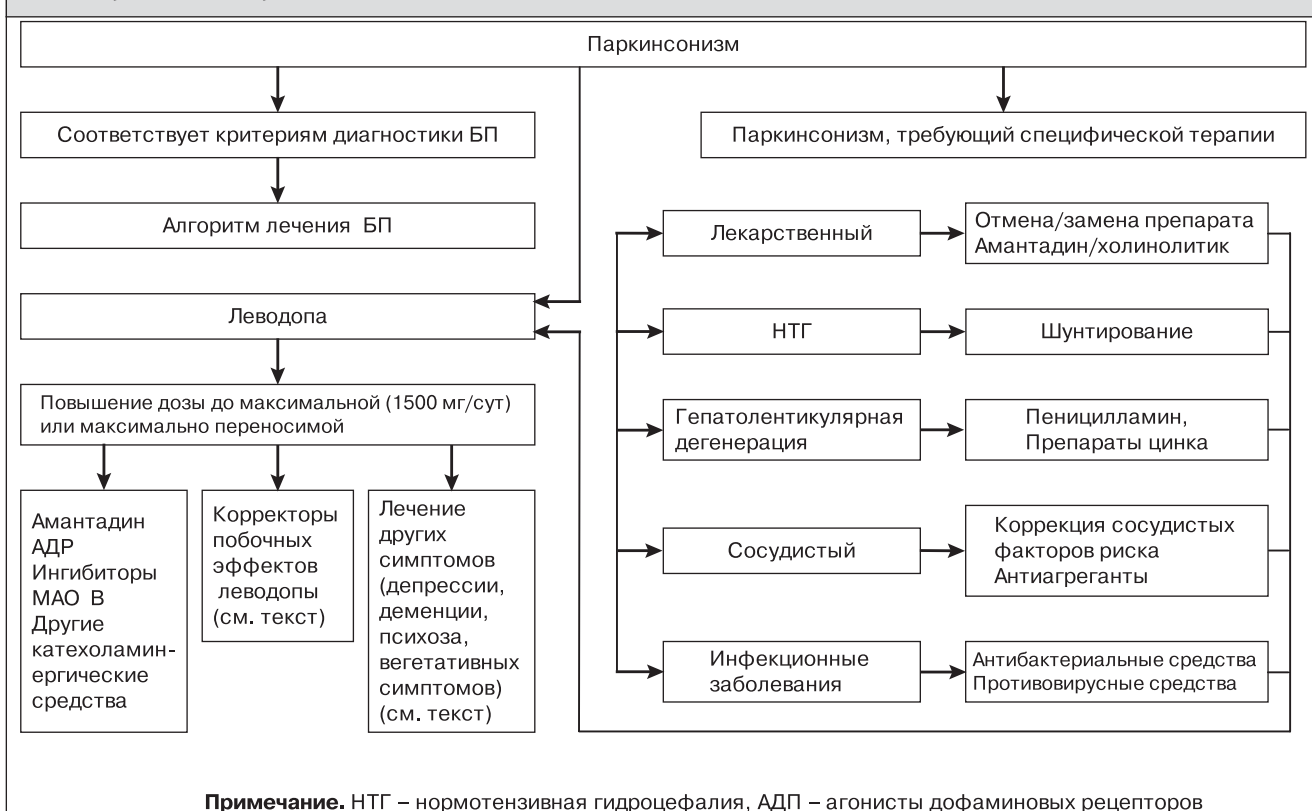
Спутанность сознания, галлюцинации и параноидный синдром возникают значительно реже, чем при БП. В отсутствие эффекта дозу леводопы следует снизить, но полная отмена препарата нередко приводит к ухудшению состояния даже при кажущемся отсутствии его эффекта. Повторное назначение леводопы в этих случаях нередко оказывается безуспешным.

Агонисты дофаминовых рецепторов также эффективны примерно у трети больных, особенно на ранней стадии заболевания. Однако если препарат леводопы в максимальной дозе оказался неэффективным, то добавление агониста дофаминовых рецепторов редко приносит дополнительный эффект. Амантадин в дозе 200–500 мг/сут улучшает состояние у 10–20 % больных, чаще на ранней стадии заболевания. Некоторым больным он помогает больше, чем леводопы. У части больных умеренное действие оказывают холинолитики, но они противопоказаны при затруднённом мочеиспускании и накоплении остаточной мочи в мочевом пузыре. При треморе и миоклонии дополнительно назначают клоназепам (0,5–1,0 мг 2 раза в день). Показаны регулярные занятия ЛФК, направленные на поддержание мобильности больного, улучшение ходьбы, обучение приёмам предотвращения падений. При антероколлизе применяют поддерживающий воротник; иногда больные лучше переносят вынужденное положение головы, если надевают очки со специальными призматическими стеклами, позволяющими им смотреть перед собой. Инъекции ботулотоксина в передние группы мышц шеи при антероколлизе обычно не проводят из-за высокого риска дисфагии.

Важное значение имеет коррекция вегетативной недостаточности, особенно ортостатической гипотензии, которая иногда в большей степени ограничивает активность больного, чем собственно двигательные расстройства. В первую очередь осуществляют немедикаментозные меры: увеличение потребления соли и жидкости (в отсутствие сердечной недостаточности), ношение эластичных чулок или эластичное бинтование (до верхней трети бедра, иногда до живота), поднятие изголовья постели во время ночного сна на 15–20 см. Нужно избегать провоцирующих факторов: натуживания (при склонности к запорам рекомендуют продукты с высоким содержанием пищевых волокон, слабительные), резких изменений положения тела, тепловых процедур и перегревания, приёма алкоголя, длительного постельного режима, интенсивных физических упражнений, особенно в изометрическом режиме. Следует по возможности отменить гипотензивные и сосудорасширяющие средства, симпатолитики, диуретики, трициклические антидепрессанты или уменьшить их дозу.

Если перечисленные меры оказались недостаточно эффективными, прибегают к медикаментозным средствам, повышающим объём циркулирующей крови и сосудистый тонус. Наиболее эффективное из них – фторсодержащий синтетический кортикостероид флудрокортизон (кортинефф), обладающий минералокортикоидной активностью. Лечение начинают с 1 таблетки (0,1 мг) утром, затем дозу постепенно повышают каждые 2 нед. до достижения эффекта (в среднем до 0,2–0,4 мг/сут в 2 приёма). Для уменьшения ортостатической гипотензии, обычно в комплексе с флудрокортизоном, назначают и симпатомиметики, в первую очередь агонист α -адренорецепторов мидодрин,

Рис.2. Алгоритм лечения паркинсонизма



начиная с 2,5 мг 2 раза в сут до 15–30 мг/сут в 2–3 приёма (в первой половине дня) [20].

При императивных позывах у больных с гиперрефлекторным мочевым пузырем эффективны препараты с холинолитическим действием: оксибутирин, толтерадин, тропий. Поскольку эти препараты могут вызвать затруднения мочеиспускания, лечение следует проводить под контролем остаточной мочи. При нарушении опорожнения мочевого пузыря и накоплении остаточной мочи по возможности следует отменить холинолитики и назначить селективные блокаторы α_1 -адренорецепторов, расслабляющие внутренний сфинктер (например, тамсулозин или доксазозин). При назначении этих препаратов следует соблюдать особую осторожность, так как они могут усилить ортостатическую гипотензию.

При депрессии показано назначение антидепрессантов (амитриптилин, пароксетин, сертралин и др.). Показано, что некоторые антидепрессанты (например, пароксетин) могут улучшать двигательные функции при МСА. При психомоторном возбуждении во сне с быстрым движением глаз показаны небольшие дозы клоназепама (0,5–2 мг/сут). При дыхательном стридоре, который может быть фактором внезапной смерти, могут быть эффективны аппараты, создающие постоянное положительное давление в дыхательных путях. В резистентных случаях показана трахеостомия, но лишь на ранней стадии МСА, когда остальные неврологические функции более сохранены.

Деменция с тельцами Леви

Деменция с тельцами Леви (болезнь диффузных телец Леви) (ДТЛ) характеризуется распространённым дегенеративным процессом, поражающим как корковые, так и подкорковые структуры. При этом заболевании, как и при БП, в дегенерирующих нейронах формируются особые внутриклеточные включения – тельца Леви, но, в отличие от БП, они в большом количестве выявляются не только в подкорковых образованиях, но также в

лимбической системе и различных отделах новой коры. В отличие от БП, деменция при ДТЛ возникает не на фоне развёрнутой клиники паркинсонизма, а опережает его появление или развивается параллельно с ним. Паркинсонизм при ДТЛ нередко носит акинетико-ригидный характер, бывает резистентным к препаратам леводопы, иногда сопровождается фокальной дистонией или миоклонией, но в некоторых случаях имеет все характерные признаки, свойственные БП.

У большинства больных спонтанно или под влиянием противопаркинсонических средств развиваются психотические расстройства, чаще всего зрительные галлюцинации. При БП также возможно развитие галлюцинаций, но они обычно появляются на поздней стадии заболевания, на фоне грубого двигательного дефекта, а после коррекции противопаркинсонической терапии могут регрессировать. При ДТЛ они развиваются уже в первые годы болезни, на фоне негрубых двигательных нарушений и имеют более развёрнутый и стойкий характер. В пользу диагноза ДТЛ свидетельствуют также: выраженные колебания внимания и психической активности на протяжении суток или нескольких дней, раннее развитие поструральной неустойчивости с частыми падениями, выраженная вегетативная недостаточность с явлениями ортостатической гипотензии, синдрома слабости синусового узла, синкопальными состояниями, гиперчувствительность к нейролептикам [16].

Примерно у трети больных препараты леводопы неэффективны, у остальных они нередко оказывают лишь умеренное действие, но у части больных леводопа не менее эффективна, чем при БП. Одной из причин относительной резистентности к леводопе являются дегенеративные изменения в стриатуме. Однако главным «ограничителем» возможностей противопаркинсонической терапии при деменции с тельцами Леви является склонность к развитию психотических нарушений, которые могут быть спровоцированы или усилены под влиянием любого противопаркинсонического препарата. По-

сколькo леводопа реже вызывает это осложнение, то является препаратом выбора при этом заболевании. Тем не менее, при деменции с тельцами Леви не следует стремиться к излишней эскалации дозы леводопы с целью преодолеть резистентность к ней. Как правило, это не приводит к желаемому результату, но повышает риск осложнений. Ограничителем дозы леводопы могут служить и вегетативные нарушения, прежде всего, ортостатическая гипотензия. В большинстве случаев доза леводопы колеблется от 200 до 400 мг/сут. Вместе с тем, нужно избегать отмены леводопы и любых резких изменений схемы лечения. Для коррекции психитических нарушений используют атипичные нейролептики (клозапин, кветиапин) или антихолинэстеразные препараты (ривастигмин, галантамин). Последние позволяют в части случаев существенно ослабить когнитивные, поведенческие нарушения. Атипичные нейролептики, ингибиторы холинэстеразы, препараты, уменьшающие ортостатическую гипотензию, могут выполнять роль корректора для препаратов леводопы, позволяя увеличить их дозу до более эффективного уровня.

Общие принципы лечения паркинсонизма, не связанного болезнью Паркинсона

1. В первую очередь следует рассмотреть возможности этиопатогенетической терапии. При диагностике нормотензивной гидроцефалии показана шунтирующая операция, при лекарственном паркинсонизме – отмена лекарственных средств, вызвавших данный синдром, при сосудистом паркинсонизме – коррекция факторов риска цереброваскулярного заболевания, при гепатолентикулярной дегенерации – назначение препаратов цинка и/или пеницилламина (рис. 2).

2. Назначение препаратов леводопы, остающихся наиболее эффективным противопаркинсоническим средством, при БП часто стараются отсрочить, по крайней мере, у пациентов молодого и среднего возраста – с тем, чтобы отдалить момент развития флуктуаций и дискинезий. У пациентов с другими заболеваниями (за исключением лекарственного паркинсонизма) препараты леводопы должны быть препаратами выбора. В пользу этого существует несколько аргументов. Во-первых, симптомы паркинсонизма прогрессируют быстрее, и потребность в назначении леводопы возникает раньше. Во-вторых, если препараты леводопы и оказывают клинически значимый эффект, то на сравнительно ранней стадии заболевания, когда могут преобладать проявления нигростриарной дегенерации. В последующем эффект леводопы истощается по мере того, как развивается дегенерация стриарных нейронов с постсинаптическими дофаминовыми рецепторами и утрачиваются дофаминовые рецепторы, а также в процесс дегенерации вовлекаются другие структуры фронтостриарного круга за пределами нигростриарной системы.

3. Прежде чем сделать вывод о неэффективности леводопы, её дозу следует довести до максимального уровня, обеспечивающего максимально возможный эффект. В некоторых случаях пациенты реагируют лишь на большие дозы леводопы. Поэтому прежде чем делать вывод о неэффективности леводопы, её дозу следует довести до максимально переносимого уровня. В отличие от БП, при которой дозу леводопы редко бывает целесообразным увеличивать свыше 800 мг/сут, для получения эффекта у больного ПНП или МСА дозу леводопы приходится повышать до 1000 мг/сут и выше. При этом нужно учитывать, что клинический эффект препаратов леводопы может развиваться сравнительно медленно. Для того, чтобы

оценить эффект повышения дозы, необходимо принимать её как минимум в течение 4 недель.

4. Другие противопаркинсонические препараты (например, агонисты дофаминовых рецепторов, амантадин или ингибиторы МАО В) обычно добавляют к леводопе для усиления эффекта. Если препараты леводопы в адекватной (высокой) дозе неэффективны, то дополнительное назначение агонистов дофаминовых рецепторов редко приносит пользу. В то же время назначение препаратов амантадина и в отдельных случаях – ингибиторов МАО типа В может принести умеренный эффект даже при резистентности симптомов к препаратам леводопы.

5. Если дозу леводопы не удается довести до эффективной из-за побочных эффектов, могут быть назначены корректоры. Так, если у больных МСА на «пути» увеличения дозы леводопы встает ортостатическая гипотензия, для её коррекции могут быть использованы флудрокортизон и/или мидодрин, на фоне приёма которых дозу леводопы иногда удаётся довести до эффективного уровня. При деменции с тельцами Леви дозу леводопы иногда не удаётся поднять из-за психотических осложнений. Однако под «прикрытием» антипсихотического корректора (атипичного нейролептика или ингибитора холинэстеразы) двигательные функции больного могут быть существенно улучшены без ухудшения его психического статуса.

6. Важное значение имеет коррекция других синдромов и сопутствующих заболеваний. Ошибочное впечатление о неэффективности противопаркинсонической терапии может создавать депрессия. Назначение антидепрессантов в этих случаях может существенно улучшать состояние пациентов.

7. Современные методы стереотаксических вмешательств, например, стимуляция глубинных структур мозга, позволяют добиваться при БП успеха в тех случаях, когда фармакологические методы коррекции оказываются недостаточно эффективными, например, при грубом дрожательном гиперкинезе или тяжёлых флуктуациях и дискинезиях. Однако при абсолютной резистентности к препаратам леводопы, а также в тех случаях, когда паркинсонизм вызван не БП, а сосудистым паркинсонизмом или мультисистемными дегенерациями ЦНС, нейрохирургические вмешательства, как правило, неэффективны. Исключением из этого правила является болезнь Галлервордена-Шпатца, при которой стимуляция бледного шара может вызывать клиническое улучшение.

8. У пациентов и их родственников необходимо формировать разумный уровень ожиданий, позволяющий заметить хотя бы небольшое улучшение функциональных возможностей больных.

Литература

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: Медпресс, 1999; 415.
2. Левин О.С. Сосудистый паркинсонизм // Неврологический журнал. 1997; 4: 42–51.
3. Левин О.С. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики паркинсонизма. Автореф. диссерт.докт. м.н. М.: 2003; 36.
4. Левин О.С., Амосова Н.А. Дифференциальная диагностика атипичного паркинсонизма. В кн.: Диагностика и лечение экстрапирамидных расстройств. М.: 2000; 71–83.
5. Левин О.С., Федорова Н.В., Шток В.Н. Дифференциальная диагностика паркинсонизма // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2003; 3: 54–60.
6. Левин О.С., Докадина Л.В. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона // Неврологический журнал. 2005; 5: 41–49.
7. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: 2006; 256.
8. Экстрапирамидные расстройства. Руководство для врачей. М.: Медпресс-информ, 2003; 780.

9. Яхно Н.Н., Хатиашвили И.Т. Паркинсонизм: клиника, диагноз и дифференциальный диагноз // Русский Медицинский журнал. 2002; 8: 10: 418–425.
10. Dubois B., Pillon B. Cognitive and behavioral aspects of movement disorders / In: J.Jankovic, E.Tolosa (eds). Parkinson's disease and movement disorders. 3rd ed. Baltimore. Williams&Wilkins, 1998; 837–858.
11. Gibb W.R., Lees A.J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988; 51: 745–752.
12. Gilman S., Low P., Quinn N. et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy // J. Neurol. Sci. 1999; 163: 94–98.
13. Hughes A.J. Diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases // J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1992; 55: 181–184.
14. Litvan I., Campbell G., Mangone C.A. et al. Which clinical features differentiate progressive supranuclear palsy from related disorders? // Brain. 1997; 120: 65–74.
15. Litvan I., Bhatia K., Burn D.J. et al. SIC Task force appraisal of clinical diagnostic criteria for parkinsonian disorders // Mov. Disord. 2003; 18: 467–486.
16. McKeith I.G., Galasko D., Kosaka K. et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies // Neurology. 1996; 47: 113–1124.
17. Muller J., Wenning G.K., Jellinger K., et al. Progression of Hoehn and Yahr stages in Parkinsonian disorders: a clinicopathologic study // Neurology. 2000; 55: 888–891.
18. Oertel W. H., Quinn N. P. Parkinsonism. Neurological Disorders: Course and Treatment. – New York, 2002; 715–772.
19. Wenning G.K., Ben-Shlomo Y., Hughes A. et al. What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2000; 68: 434–440.
20. Zesiewicz T., Baker M.J., Wahba M. et al. Autonomic nervous system dysfunction in Parkinson's disease // Current Treatment Options in Neurology. 2003; 5: 149–160.

14 апреля 2008 года в «ПРЕЗИДЕНТ-ОТЕЛЕ» прошла научная дискуссия «Доступность для населения и безопасность современных медикаментозных средств лечения ожирения», организованная фармацевтической компанией АББОТТ.

Ведущие международные и российские специалисты в области эндокринологии, гинекологии, терапии и кардиологии собрались для обсуждения проблемы применения сибутрамина в качестве лекарственного препарата для лечения избыточной массы тела. В мероприятии приняли участие: Мельниченко Г.А., член-корреспондент РАМН, директор Эндокринологического научного центра Росмедтехнологий, Фадеев В.В., профессор, зам. директора Эндокринологического научного центра Росмедтехнологий, Романцова Т.И., профессор кафедры эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова, профессор Ван Гаал, руководитель департамента эндокринологии и метаболизма (Бельгия), член международного экспертного комитета исследования SCOUT и др.

Сегодня в России проблема избыточного веса актуальна для 40 млн человек. Это послужило одной из причин широкого распространения и высокой популярности среди потребителей всевозможных средств для снижения веса.

«В связи с тем, что сибутрамин был «скомпрометирован» его незаконным использованием в различных пищевых добавках, государством были предприняты меры, которые на практике привели к возникновению дефицита не только этих добавок, но и клинически апробированных и официальных лекарственных препаратов. К числу последних относится «Меридиа», – сообщил в своем приветственном письме к врачебному сообществу генеральный директор представительства компании Abbott в России Энтони Вонг. «Мы полностью поддерживаем правительственное решение, призванное препятствовать использованию низкокачественных химических веществ в медицинских препаратах и производстве пищевых добавок, но в то же время нас беспокоит проблема доступности для населения современных и безопасных лекарственных средств. Пациенты не должны остаться без безопасных и клинически протестированных препаратов», – заявил г-н Вонг.

В продолжение темы Мельниченко Г.А. рассказала собравшимся о серьезных эндокринологических проблемах, к которым приводит неправильное лечение от избыточного веса с помощью «волшебного-шаманических» биологически активных добавок. По её мнению, «ожирение без правильного лечения – это неуклонно прогрессирующее заболевание». «Нельзя умалчивать о тех последствиях для пациента, которые несёт за собой лечение небезопасными способами», – отметила Мельниченко Г.А.

В своем выступлении профессор Ван Гаал рассказал о крупномасштабных многолетних исследованиях эффективности и безопасности препарата Меридиа, которые проводились среди пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в исследовании SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial), начатом в 2002 году, приняли участие более 10 тыс. пациентов в 300 медицинских центрах, расположенных в 16 странах мира. Результаты первого уже завершившегося этапа исследования доказали благоприятный профиль безопасности лекарства Меридиа даже у пациентов группы высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Это позволяет сделать вывод об эффективности и безопасности применения Меридиа даже у такой группы пациентов.

В ходе мероприятия приглашенные врачи задавали вопросы выступающим; дискуссия оказалась полезной и интересной. Подчеркивая важность происходящего, Мельниченко Г.А. отметила, что данное мероприятие проводится в целях «выполнения нашей общей обязанности – заботы о пациентах».

О компании:

АББОТТ – американская фармацевтическая компания, одна из крупнейших мультинациональных фармацевтических компаний, которая была основана в 1888 году в г. Чикаго (США). Компания концентрирует свои усилия на развитии инновационных и высокотехнологичных методов диагностики и лечения; имеет более 100 научно-исследовательских, производственных, логистических центров по всему миру, представляя свою продукцию в более чем 130 странах, с количеством сотрудников 65 тысяч человек. Abbott в России с 1978 года представляет оригинальные высокотехнологичные продукты, большая часть которых является мировыми лидерами благодаря надёжности, высокой эффективности и хорошей переносимости.