

Болезнь Паркинсона

[Руководства АЛГОМ](#)

02.04.2018

Авторы:

Сеппо Кааккола

Под редакцией:

к.м.н. Т.Р. Абакумовой, доцента каф. фундаментальной и клинической фармакологии Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, врача-невролога

[Этиология](#)

[Симптомы](#)

[Диагностика](#)

[Лечение](#)

[Специфические осложнения, связанные с лечением](#)

[Нормативные документы](#)

[Дополнительные ресурсы](#)

Этиология

- Болезнь Паркинсона начинается чаще в возрасте 50-70 лет, в среднем - в 62 года.
- Двигательные симптомы вызваны разрушением нейронов nigrostriарного пути и последующим снижением количества дофамина в полосатом теле.
- В большинстве случаев этиология неизвестна. В редких случаях причиной может быть генетический дефект.
- Симптомы болезни Паркинсона также характерны для так называемых синдромов «паркинсонизм-плюс» (см. ниже).
- Вторичный ятрогенный паркинсонизм – частый побочный эффект у пациентов, принимающих нейролептики или Metoclopramidum (метоклопрамид).
- Другие, более редкие причины вторичного паркинсонизма: отравления (окись углерода, марганец, метилфенилтетрагидропиридин (МФТП), метанол), нарушение мозгового кровообращения, опухоли и травмы головного мозга.

Симптомы

- Начало заболевания обычно одностороннее. При симметричных двусторонних симптомах без тремора следует заподозрить другую этиологию.
- Наиболее распространенные (симптомы)
 - Тремор покоя примерно у 75% пациентов (видео [1](#))
 - Гипокинезия
 - Повышение мышечного тонуса (ригидность; видео [1](#))
- Другие симптомы
 - Мышечная боль
 - Анормальная поза

- Склонность к падениям
- Нарушения со стороны вегетативной нервной системы (запоры, импотенция, ортостатическая гипотензия, непроизвольное мочеиспускание и трудности при опорожнении)
- Слюнотечение, трудности при глотании
- Сальность кожи (себорея)
- Нарушение обоняния
- Расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (БДГ)
- Депрессия (примерно в 40–50% случаев), апатия и тревожность
- Деменция на поздних стадиях болезни (более чем в 30% случаев)
- Галлюцинации и психотические симптомы, связанные с приемом препаратов
- Легкие нарушения памяти наблюдаются чаще, чем деменция.
- Тремор крупноразмашистый, уменьшающийся при движениях.
- Тремор нижней челюсти, но, как правило, нет покачивания головы (кивки "нет-нет" при болезни Паркинсона маловероятны).
- Мышечная ригидность ощущается как равномерная (по типу свинцовой трубы) или может ритмически колебаться (тип "зубчатого колеса") в зависимости от типа тремора.
- Гипокинезия проявляется скудностью движений (акинезия) и замедлением движений (брадикинезия).
- Выразительность глаз и мигание уменьшаются, лицо приобретает вид "маски", речь может быть монотонной.
- Процесс письма замедляется, и почерк становится мелким (микрография).
- Руки полусогнуты в локтях, прижаты к бокам и не двигаются при ходьбе (т.е. снижаются содружественные движения), длина шага укорачивается и походка становится шаркающей и медленной. Одностороннее снижение содружественных движений часто является ранним симптомом болезни.
- Со временем туловище может принять наклонную позу (появляется сильная сутулость – «поза просителя»).
- Тенденция к падению может быть связана с двигательными нарушениями и с ортостатической гипотензией.
- При психологическом и физиологическом стрессе все симптомы усиливаются.
- У многих больных могут наблюдаться только некоторые симптомы.

Диагностика

- Болезнь Паркинсона рассматривается при наличии двух из трех основных симптомов (тремор, гипокинезия, ригидность).
- Симптомы не развиваются быстро (в течение нескольких дней или недель).
- На начальной стадии болезни падений и деменции не отмечается.
- Гиперрефлексия или положительный симптом Бабинского не являются признаками болезни Паркинсона.
- Основная причина большинства ошибочных диагнозов- эссенциальный тремор.
- Необходимо исключить заболевания, при которых, помимо симптомов болезни Паркинсона, наблюдаются другие симптомы или признаки.
 - Прогрессирующий надъядерный (супрануклеарный) паралич (ограничение движений взора)
 - Множественная системная атрофия (выраженная ортостатическая

- гипотензия)
- Кортико-базальная дегенерация (односторонняя мышечная ригидность конечностей, апраксия)
- Гидроцефалия с нормальным (внутричерепным) давлением (атаксия в нижних конечностях, недержание мочи)
- Деменция с тельцами Леви (ранняя деменция, галлюцинации)
- Мультиинфарктный синдром (нарушения памяти и эмоциональные нарушения, спастичность (мышц) и/или положительный симптом Бабинского, отсутствие тремора покоя)
- Болезнь Альцгеймера (тяжелая деменция)
- Лекарственный паркинсонизм (обычно быстрое начало, тремор наблюдается реже)
- Некоторые заболевания, вызывающие паркинсонизм (деменция с тельцами Леви, множественная системная атрофия, кортико-базальная дегенерация, прогрессирующий супрануклеарный паралич), не всегда удается с уверенностью отличить от болезни Паркинсона в первые годы заболевания.

Лечение

- Включает произвольные упражнения, лекарственные препараты и, иногда, хирургическое лечение.
- Физические упражнения направлены на сохранение функциональных возможностей, равновесия и свободы движений в суставах.
- Специалист- невролог должен разработать лечение, особенно для молодых пациентов (например, для работающих), чтобы минимизировать побочные эффекты длительной терапии.
- Медикаментозная терапия подбирается индивидуально с учетом возраста и сопутствующих заболеваний.
- Полное купирование симптомов не обязательно является целью лечения.
- Пациенты должны быть проинформированы об эффектах препаратов. Им также рекомендуется вести дневник приема препаратов, пищи или (нежелательных) эффектов лекарств в течение 2-3 дней до последующего посещения (врача).

Levodopum (леводопа)

- В дофаминергических клетках Levodopum (леводопа) трансформируется в дофамин.
- Применяется вместе с ингибитором декарбоксилазы (Carbidopum (карбидопа), Benserazidum (бензеразид)), который ингибирует метаболизм леводопы вне центральной нервной системы и, таким образом, уменьшает периферические побочные эффекты.
- Лечение начинают с малых доз (50 мг 3 р/сут), постепенно повышая дозировку до 100-200 мг 3 р/сут каждые 3-5 дней в зависимости от отклика (на препарат) и побочных эффектов.
- Абсорбция индивидуальна, и по мере прогрессирования заболевания, часто требуются более высокие дозы.
- График приема препарата связан с продолжительностью бодрствования. На начальных стадиях лечения (первые несколько лет) препарат следует принимать в 7.00, в 12.00 и 17.00 часов (с пятичасовым интервалом), если пациент бодрствует с 7 до 22.00.
- В течение первых 1-2 месяцев лечения препарат принимается во время

еды (период корректировки дозы), затем на голодный желудок (например, за 30-45 минут до приема пищи) для улучшения всасывания и усвоения. Некоторые препараты пролонгированного действия - исключение из этого правила, так как они лучше усваиваются после приема небольшого количества пищи.

- Биодоступность препаратов пролонгированного действия составляет около 70% по сравнению со стандартной терапией, пики концентрации в плазме ниже, продолжительность действия больше, а эффект развивается медленнее (в течение 2 часов). Эффект стандартных препаратов наступает через 45 минут, если их глотать, не разжевывая. Водорастворимые препараты (Madopar (Мадопар)[®]) обладают наиболее быстрым началом действия.
- Препарат эффективен при ригидности и гипокинезии, и на ранних этапах лечения переносится хорошо.
- Побочные эффекты
 - Желудочно-кишечный тракт (тошнота, боли в желудке, изжога)
 - Головокружение, потливость
 - Спутанность сознания, галлюцинации (в высоких дозах)
 - Сердечная аритмия (редко)
- Нейролептики и Metoclopramidum (метоклопрамид) снижают эффективность, а препараты железа уменьшают абсорбцию препарата.
- Длительная терапия Levodopum (леводопой) у многих пациентов вызывает дискинезию или дистонию. Снижение дозы позволяет сократить эти симптомы, но при этом часто нарастают (клинические) проявления болезни Паркинсона. Другое типичное осложнение лечения Levodopum (леводопой) - укорочение длительности действия (феномен «изнашивания»- wearing-off). Ежедневные (двигательные) флюктуации у пациента.
- Молодые пациенты в большей степени подвержены развитию дискинезий. Так как предполагаемый курс лечения больных длительный, его следует начинать с препаратов, не вызывающих дискинезию при монотерапии (например, ингибиторы MAO-B и агонисты дофаминовых рецепторов). Удастся отсрочить введение в схему лечения Levodopum (леводопы) [1](#) или, по крайней мере, снизить суточную дозу.
- При тяжелых осложнениях терапии Levodopum (леводопой) использование комбинации Levodopum (леводопы) и Carbidopum (карбидопы) может быть рассмотрено индивидуально. Препарат вводится непосредственно в тонкую кишку через (дуоденальный зонд), установленный путем чрескожной эндоскопической гастростомии (ЧЭГ).

Ингибиторы MAO-B (Selegilinum (селегилин), Rasagilinum (разагилин))

- Действуют, как ингибиторы MAO-B, и потенцируют эффект Levodopum (леводопы). Selegilinum (селегилин) назначают по 5–10 мг, а Rasagilinum (разагилин) – по 1 мг утром.
- Противопоказано одновременное применение с ингибиторами MAO -A (риск гипертонического криза).
- Selegilinum (селегилин) усиливает ортостатическую гипотензию и вызывает нарушение сна.
- По данным некоторых исследований, ингибиторы MAO-B могут замедлить темп прогрессирования болезни; результаты исследований противоречивы [1](#).

Entacaponum (энтакапон)

- Entacaponum (энтакапон) – ингибитор фермента катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ). Поскольку Levodopum (леводопа) – субстрат фермента КОМТ, Entacaponum (энтакапон) уменьшает метаболизм леводопы в организме, продлевая ее (терапевтический) эффект.
- Одну таблетку (содержащую 200 мг Entacaponum (энтакапона)) принимают одновременно с приемом (каждой дозы) Levodopum (леводопы).
- Эффективен при двигательных флуктуациях больных (феномен «изнашивания»-"wearing-off") [2](#).
- Entacaponum (энтакапон) не влияет на максимальную концентрацию Levodopum (леводопы) в плазме при использовании стандартных препаратов, но может увеличить концентрацию ее форм пролонгированного действия.
- Entacaponum (энтакапон) может повысить риск развития дофаминергических побочных эффектов, например, вызвать усиление дискинезий [3](#). При использовании пролонгированных форм Levodopum (леводопы) степень выраженности (лекарственных) дискинезий также может увеличиться. В этих случаях следует снизить разовую дозу Levodopum (леводопы).
- Может вызвать диарею, абдоминальные боли и изменение цвета мочи.
- Помимо Entacaponum (энтакапона) в виде таблеток по 200 мг, существуют комбинированные препараты, содержащие Levodopum (леводопу), Carbidopum (карбидопу) и Entacaponum (энтакапон).

Агонисты дофаминовых рецепторов

- Стимулируют дофаминовые рецепторы, т.е. воспроизводят эффект дофамина.
- Некоторые препараты (Bromcriptinum (бромкриптин) [4](#), Cabergolinum (каберголин) [5](#)) являются производными алкалоидов спорыньи, в то время как некоторые новые препараты (Pramipexolum (прамипексол) [6](#), Ropinirolum (ропинирол) [7](#), Rotigotinum (ротиготин)) относятся к другим классам.
- Пациент должен привыкать к лечению постепенно.
- Лечение начинают с небольших доз, постепенно повышая их в течение 4-8 недель до достижения поддерживающей дозы.
- Агонисты дофаминовых рецепторов уступают по эффективности препаратам леводопы, но более эффективны, чем Amantadinum (амантадин), холинергические средства или ингибиторы MAO-B.
- Преимущество этих препаратов по сравнению с Levodopum (леводопой) – это большая продолжительность действия; период полувыведения составляет несколько часов (у Levodopum (леводопы) $T_{1/2} = 1$ час).
- Побочные эффекты сходны с побочными эффектами Levodopum (леводопы), но развиваются чаще.
- Главным образом, тошнота [8](#) и рвота, которые могут возникать в начале лечения. Галлюцинации [8](#), отеки нижних конечностей и ортостатическая гипотензия – наиболее частые побочные эффекты при длительной терапии. Пожилые люди хуже переносят препараты, в отличие от более молодых пациентов.
- Нежелательный побочный эффект- приступы засыпания (в течение дня). Пациент может внезапно уснуть. Это явление характерно для всех

агонистов дофаминовых рецепторов, как и поведенческие расстройства, такие, как гиперсексуальность, патологический шопинг (навязчивое желание делать покупки) или патологическая тяга к азартным играм.

- Применение производных алкалоидов спорыньи могут сопровождаться развитием плеврита и фиброза (например, фиброза легких, сердца и желудка). Появление плеврального экссудата сопровождается повышением СОЭ и уровня С-реактивного белка. Плеврального выпот исчезает при отмене приема препарата, однако легочной фиброз может быть необратим, что приводит к длительным нарушениям дыхательной функции.
- При применении производных алкалоидов спорыньи показан контроль СОЭ и С-реактивного белка раз в 6 месяцев. Также показана эхокардиография.
- При развитии плеврита пациенты могут применять неэрготаминовые агонисты дофаминовых рецепторов. Переход на другой агонист дофаминовых рецепторов, являющийся производным спорыньи, приводит к рецидиву плеврита.
- Использование неэрготаминовых агонистов дофаминовых рецепторов более предпочтительно из-за большей безопасности их применения.
- Аromorphinum (апоморфин) – один из давно известных препаратов, агонист дофаминовых рецепторов. Существуют два подхода к введению Аromorphinum (апоморфина): инъекция с помощью шприца-ручки (подкожное введение) и инфузионное устройство, которое напоминает инсулиновую помпу (используется специальная инструкция по применению).
- Действие разовой дозы Аromorphinum (апоморфина) наступает через несколько минут и длится короткое время (1–2 часа).

Антихолинергические средства

- Антихолинергические средства доказали свою эффективность, но у большинства больных часто возникают побочные эффекты.
- Лечение начинают с малых доз, постепенно повышая до достижения оптимального эффекта или появления побочных реакций, препятствующих наращиванию дозы.
- Побочные эффекты антихолинергических препаратов: обострение закрытоугольной глаукомы (нелеченой), нарушение памяти даже у больных с исходно сохранной памятью, спутанность сознания (применять осторожно при нарушениях памяти), нечеткость зрения, сухость во рту, запор, задержка мочи (осторожно применять пациентам с гипертрофией предстательной железы).

Amantadinum (амантадин)

- Первоначально был разработан как средство профилактики гриппа А.
- Положительный эффект при болезни Паркинсона был обнаружен случайно.
- В начале использования механизм действия препарата был не до конца известен, пока не было выявлено, что Amantadinum (амантадин) блокирует NMDA-рецепторы.
- Один из основных эффектов Amantadinum (амантадина) - уменьшение дискинезий, т.к. в их возникновение важную роль играют NMDA-рецепторы.

- Эффективность сопоставима с антихолинергическими препаратами, хотя она недостаточно доказана результатами рандомизированных контролируемых исследований [9](#).
- Лечение может быть начато в терапевтических дозах, а побочные эффекты встречаются редко.
- Иногда может развиться толерантность (снижение реакции на повторное введение).
- Наиболее частые побочные эффекты: livedo reticularis (цианотическая сеть на коже, "мраморная кожа"), отеки нижних конечностей и галлюцинации.

Стереотаксическая хирургия

- Электрическая стимуляция через электрод, стереотаксически имплантированный в головной мозг, практически полностью заменила ранее использованную локальную нейроаблативную процедуру (таламотомия, паллидотомия).
- Имплантирование электродов может быть одно- или двустороннее.
- Может быть эффективна стимуляция субталамических ядер, особенно при проявлениях флуктуации (дискинезии, феномен «истощения конца дозы») [10](#).
- Стимуляция таламуса может быть эффективна в лечении тремора.

Специфические осложнения, связанные с лечением

- Дистония
 - Дистония – это длительные мышечные сокращения, которые могут быть болезненными.
 - Levodopum (леводопа) может быть эффективной; но интенсивность дистонии также может возрасти при повышении или понижении концентрации препарата в плазме.
 - При утренней и ночной дистонии показаны агонисты дофаминовых рецепторов, т.к. препараты обладают длительным действием, а также Diazepam (диазепам) (5 мг), принимаемый перед сном.
 - Утром самый быстрый эффект леводопы достигается (быстродействующей) лекарственной формой препарата Mandopar (Мандопар)[®].
- Спутанность сознания и галлюцинации, связанные с приемом противопаркинсонических препаратов
 - Частые серьезные осложнения.
 - При длительном течении заболевания и у пожилых пациентов спутанность сознания в большинстве случаев коррелирует со снижением когнитивных функций и также наблюдается на фоне приема других противопаркинсонических препаратов, кроме Levodopum (леводопы).
 - Спутанность сознания обычно возникает при приеме агонистов дофаминовых рецепторов [8](#). Нужно снизить дозу или отменить прием препарата, компенсировав увеличением дозы Levodopum (леводопы).
 - Классические нейролептики не могут быть использованы, поскольку эти препараты блокируют дофаминовые рецепторы и усугубляют

- симптомы болезни Паркинсона.
- Можно рассмотреть применение так называемых атипичных нейролептиков, таких как Quetiapinum (кветиапин); лечение начинают с низких доз (седация может привести к отказу от дальнейшего лечения).
 - Ингибиторы ацетилхолинэстеразы могут быть эффективны для лечения психоза. Но эти препараты могут усилить тремор.
- Депрессия
 - Применяются трициклические антидепрессанты и СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина); последние лучше переносятся и более предпочтительны [11](#).
 - Деменция
 - Отличается от болезни Альцгеймера: меньше провалов в памяти, но больше нарушений исполнительных функций.
 - Для лечения могут быть использованы ингибиторы холинэстеразы (уровень доказательности эффективность выше у Rivastigminum (ривастигмина) [12](#)).
 - Лечение пациента в конечной стадии болезни с акатизией
 - Эффект Levodopa (леводопы) уменьшается, а лечение с помощью других препаратов бесполезно.
 - Лекарственная терапия не дает результатов (необходим постоянный уход).

Нормативные документы

- [1](#) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.12.2012 N 1556н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни Паркинсона с выраженными когнитивными и другими немоторными расстройствами"
- [1](#) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. № 1583н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни Паркинсона, требующей стационарного лечения в связи с нестабильной реакцией на противопаркинсонические средства"

Дополнительные ресурсы

- Кокрейновские обзоры [1](#)
- Другие резюме доказательств [1](#)
- Другие интернет-ресурсы [1](#)
- Дополнительная литература [1](#)

Под редакцией: к.м.н. Т.Р. Абакумовой, доцента каф. фундаментальной и клинической фармакологии Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, врача-невролога

Предыдущие авторы: Хейкки Терявяйнен

Последний пересмотр и обновление 02.04.2018

Идентификатор статьи: ebr00798 (036.047)

© Duodecim Medical Publications Ltd, MediAxel OY, ООО АЛГОМ