

О.С.Левин, Н.В.Федорова

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

5-е издание



Москва
«МЕДпресс-информ»
2015

УДК 616.858

ББК 56.1

Л36

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Левин О.С.

Л36 **Болезнь Паркинсона / Левин О.С., Федорова Н.В. – 5-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2015. – 384 с. : ил. ISBN 978-5-00030-285-9**

В монографии обобщен многолетний отечественный и зарубежный опыт диагностики и лечения болезни Паркинсона. С практических позиций рассматриваются проблемы, которые могут возникнуть перед врачом при ведении пациента с болезнью Паркинсона: как выбирать методы диагностики, терапию в начале лечения и на поздней стадии заболевания, в какой последовательности назначать противопаркинсонические средства, что делать при возникновении побочных эффектов, как предупреждать осложнения, как выявлять и корректировать немоторные проявления заболевания. В данном издании отражены изменения в практике диагностики и лечения, произошедшие за последние 5 лет, внесены сведения о вновь появившихся противопаркинсонических средствах и новых лекарственных формах ранее применявшихся препаратов, приведены новые данные о возможностях нейрохирургического лечения, подходах к реабилитации больных, перспективах нейропротективной терапии.

УДК 616.858

ББК 56.1

ISBN 978-5-00030-285-9

© Левин О.С., Федорова Н.В., 2012, 2014

© Оформление, оригинал-макет.

Издательство «МЕДпресс-информ», 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	4
Глава 1. Общие сведения о болезни Паркинсона	8
Глава 2. Этиология и патогенез болезни Паркинсона ..	16
Глава 3. Клиническая картина болезни Паркинсона ...	31
Глава 4. Диагностика болезни Паркинсона	77
Глава 5. Общие подходы к лечению болезни Паркинсона	117
Глава 6. Осложнения длительной терапии препаратами леводопы	152
Глава 7. Современная тактика применения противопаркинсонических средств	178
Глава 8. Лечение немоторных проявлений болезни Паркинсона	220
Глава 9. Нейрохирургическое лечение болезни Паркинсона (<i>совместно с Е.В.Бриль</i>)	240
Глава 10. Реабилитация больных болезнью Паркинсона (<i>совместно с Д.В.Похабовым</i>)	245
Глава 11. Медико-социальная экспертиза больных с болезнью Паркинсона (<i>совместно с Н.Н.Шиндряевой</i>)	254
Приложения	259
Литература	369

ПРЕДИСЛОВИЕ

Болезнь Паркинсона – одно из самых частых неврологических заболеваний и одна из основных причин инвалидизации пожилых лиц. За почти 200 лет, прошедших со времени клинического описания заболевания Джеймсом Паркинсом, достигнуты колоссальные успехи в понимании причин и механизмов развития патологического процесса. Особенно интенсивно исследования болезни Паркинсона происходили в последние десятилетия. Их результатом являются все расширяющиеся возможности лечения заболевания.

Идеальное средство для лечения болезни Паркинсона должно замедлять прогрессирование заболевания, предупреждая развитие дегенеративных изменений в сохранившихся клетках и/или способствуя восстановлению функциональной активности частично поврежденных клеток (нейропротективный или нейрорепаративный эффекты). Соответственно, на сегодняшний день мы не располагаем средством, которое бы *доказательно* приостанавливало или хотя бы замедляло прогрессирование заболевания. Тем не менее, существующие подходы к лечению, как фармакологические, так и нейрохирургические, при их рациональном применении способны в течение многих лет поддерживать трудоспособность и адекватную физическую активность больных.

Цель данной монографии – познакомить практических врачей с современными подходами к диагностике и лечению

болезни Паркинсона, основанными на данных отечественных и зарубежных исследователей, а также собственном опыте, полученном в процессе работы в рамках Центра экстрапирамидных заболеваний.

Центр экстрапирамидных заболеваний работает более трех десятков лет (с 1978 г.) на базе кафедры неврологии Российской медицинской академии последиplomного образования и Московской городской больницы им. С.П.Боткина. Руководителями центра в разные годы являлись Л.С.Петелин и В.Н.Шток. В рамках деятельности Центра выполнены многочисленные исследования, посвященные болезни Паркинсона и другим формам паркинсонизма, проведены клинические испытания нескольких десятков противопаркинсонических средств, ведется большая практическая работа по консультированию больных с различными экстрапирамидными заболеваниями, выпущены учебные пособия, методические рекомендации, руководства для врачей. Одним из итогов деятельности центра стало создание (в сотрудничестве со специалистами Научного центра неврологии РАМН и Первого Московского медицинского университета им. И.М.Сеченова) фундаментального руководства «Экстрапирамидные расстройства», вышедшего в 2002 г. под редакцией В.Н.Штока, И.А.Ивановой-Смоленской и О.С.Левина, которое в настоящее время готовится к переизданию.

В данной монографии с практических позиций рассмотрены современные противопаркинсонические препараты с их достоинствами и недостатками, разобраны проблемы, которые могут встать перед врачом при ведении пациента с болезнью Паркинсона: как выбирать терапию в начале заболевания и на его поздней стадии, в какой последовательности назначать противопаркинсонические препараты, что делать при возникновении побочных эффектов, как предупреждать осложнения. Наряду с лечением двигательных

нарушений рассмотрены вопросы диагностики и терапии немоторных проявлений болезни Паркинсона, которые оказывают весьма существенное влияние на качество жизни больных.

Особый акцент сделан на роли препаратов леводопы, которые остаются наиболее эффективным лечебным средством на всех стадиях болезни Паркинсона и рано или поздно назначаются практически всем больным с этим заболеванием. Только в отношении этих препаратов четко доказана способность продлять срок жизни пациентов. В то же время частое развитие моторных флуктуаций и дискинезий через несколько лет после начала лечения препаратами леводопы существенно ограничивает их терапевтический ресурс и делает их предупреждение и коррекцию одной из узловых проблем в лечении заболевания.

В четвертом издании монографии отражены изменения в практике диагностики и лечения болезни Паркинсона, произошедшие за последние 5 лет, внесены сведения о вновь появившихся противопаркинсонических средствах и новых лекарственных формах ранее применявшихся препаратов, шире представлена информация о возможностях нейрохирургического лечения, подходах к реабилитации больных, которые играют все более важную роль в процессе лечения, а также о перспективах нейропротективной терапии.

Лечение болезни Паркинсона становится все более эффективным, но вместе с тем все более сложным и дорогостоящим. Это требует стандартизации лечебного процесса, которая отнюдь не отрицает необходимости индивидуального подхода в каждом конкретном клиническом случае. Сотрудники Центра экстрапирамидных заболеваний приняли активное участие в создании Протокола ведения больных болезнью Паркинсона, который был утвержден Министер-

ством здравоохранения и социального развития РФ и опубликован в журнале «Проблемы стандартизации в здравоохранении» (№3 за 2005 г.). Диагностические и лечебные подходы, изложенные в данной монографии, основаны на рекомендациях этого нормативного документа.

Надеемся, что наша работа будет интересна и полезна неврологам и врачам других специальностей, оказывающим помощь пациентам с болезнью Паркинсона. В заключение хотелось бы выразить благодарность всем сотрудникам Центра экстрапирамидных заболеваний, в дружной совместной работе с которыми выработаны те представления, которые изложены на этих страницах.

ГЛАВА 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

1.1. Определение

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции с накоплением в них белка α -синуклеина и образованием особых внутриклеточных включений (телец Леви), которое проявляется сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, а также широким спектром немоторных проявлений (психических, вегетативных, сенсорных и др.) [2, 21, 33, 140, 150].

1.2. Историческая справка

Как самостоятельная нозологическая форма заболевание было описано в 1817 г. знаменитым английским врачом Джеймсом Паркинсоном (James Parkinson, 1755–1824) в книге «Эссе о дрожательном параличе». Дж.Паркинсон исключительно точно описал большинство основных проявлений заболевания: тремор покоя, согбенность, шарканье при ходьбе, ретропульсию, указав также на прогрессирующий характер заболевания, неуклонно ведущего к обездвиженности и летальному исходу [182]. В 1860-е годы французский невролог Ж.-М.Шарко (1825–1893), сам внес-

ший весьма существенный вклад в описание клинической картины заболевания (он, в частности, первым отметил наличие мышечной ригидности, микрографии, сенсорных и психических расстройств), предложил назвать заболевание именем Дж.Паркинсона. Хотя клиническая картина заболевания оказалась описанной довольно хорошо, характер патологического процесса, лежащий в его основе, длительное время оставался неизвестным.

Только в 1912 г. немецким патоморфологом Фредериком Леви (F.Lewy) в нейронах базальных ядер переднего мозга и дорсальном моторном ядре блуждающего нерва у пациентов, страдавших болезнью Паркинсона, были описаны эозинофильные включения. В 1919 г. выдающийся отечественный невролог К.Н.Третьяков описал аналогичные включения в нейронах черной субстанции, назвав их тельцами Леви и показав, что с поражением именно этого отдела мозга связано развитие заболевания.

Современный этап исследований болезни Паркинсона начался с открытия роли дефицита дофамина в базальных ганглиях в патогенезе заболевания и возможности его эффективного лечения с помощью леводопы, которое связано с именами Н.Ehringer и О.Hornykiewicz (1960) [111, 112]. Важнейшим прорывом в изучении этиологии и патогенеза заболевания явилось открытие в 1997 г. M.Polymeropoulos и соавт. роли мутации гена SNCA и кодируемого им белка α -синуклеина в развитии заболевания [140].

1.3. Эпидемиология

БП – одно из наиболее частых неврологических заболеваний пожилого возраста. Показатель распространенности БП существенно варьирует – от 31,4 (в Ливии) до 328 (в Индии) на 100 000 населения. По данным исследований с наиболее строгой методологией разброс более узок – от 120

ГЛАВА 6. ОСЛОЖНЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ЛЕВОДОПЫ

Рано или поздно препараты леводопы приходится назначать всем пациентам с БП для поддержания их двигательной активности. При длительной терапии препаратами леводопы практически неизбежно у подавляющего большинства больных БП развиваются колебания эффекта (моторные флуктуации) и избыточные, насильственные движения (дискинезии) [193]. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что моторные флуктуации развиваются не только в связи с приемом леводопы. Показано, что они наблюдаются и у тех пациентов, кто длительно принимает АДР короткого действия.

6.1. Моторные флуктуации

Первоначально, несмотря на короткий период полужизни леводопы в крови (около 60 мин), ее эффект при трехкратном приеме остается в течение суток стабильным (период «медового месяца»). Однако через несколько лет, а иногда и несколько месяцев появляются колебания эффекта леводопы в течение дня, которые обозначают как моторные флуктуации (табл. 20).

Таблица 20

Варианты моторных флуктуаций

Основные варианты	Краткая характеристика
«Истощение конца дозы»	Снижение продолжительности эффекта разовой дозы леводопы с плавным предсказуемым нарастанием моторных и немоторных симптомов к моменту приема очередной дозы
«Включение–выключение»	Резкий переход от состояния относительного благополучия (на фоне действия леводопы) к обездвиженности
Отсроченное «включение»	Увеличение латентного периода начала действия принятой дозы леводопы (обычно >60 мин)
Отсутствие «включения»	Эпизодическое отсутствие ожидаемого эффекта принятой дозы леводопы
Неравномерное действие леводопы в течение дня	Неодинаковая эффективность равных доз леводопы, принятых в разное время дня
Ухудшение после приема леводопы	Нарастание симптомов паркинсонизма вскоре после принятия очередной дозы леводопы
«Йо-йоинг»	Хаотичные быстрые колебания состояния пациента между избыточной двигательной активностью и обездвиженностью, обычно не имеющие временной связи с приемом леводопы

«Истощение конца дозы». Ранним проявлением флуктуаций служит постепенное (!) ослабление эффекта к концу действия очередной дозы леводопы с его укорочением до 2–3 ч, что приводит к усилению симптомов паркинсонизма в утренние часы или к моменту приема очередной дозы (феномен *«истощения конца дозы»*). В результате в течение

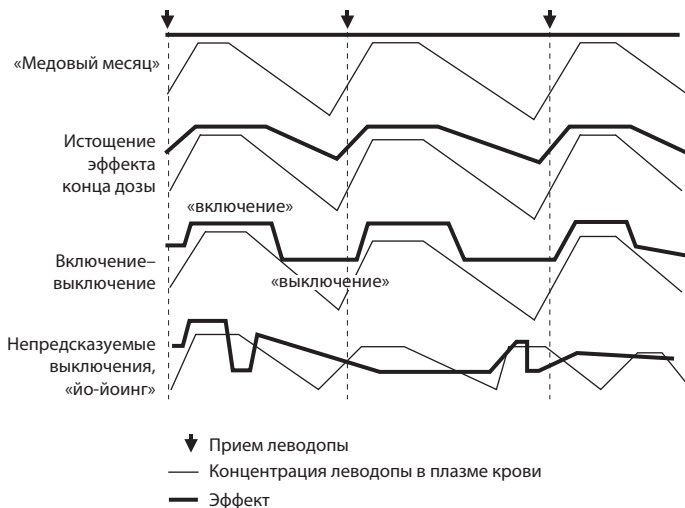


Рис. 11. Моторные флуктуации на фоне длительной терапии препаратами леводопы при БП.

суток возникают колебания между относительно благополучным состоянием спустя 30–45 мин после принятия очередной дозы леводопы (период «включения») и состоянием относительной обездвиженности на фоне ослабления ее действия спустя 2–3 ч (период «выключения») (рис. 11).

Развитие истощения конца дозы чаще всего характеризуется появлением или нарастанием следующих моторных симптомов: тремор, замедленность движений, тугоподвижность, неловкость, затруднение тонких движений рук, трудность при изменении позы, слабость, болезненное напряжение мышц, дисфония и дисфагия, поструральная неустойчивость. Усиление симптомов паркинсонизма (например, тремора или ригидности) поначалу ограничивает-

ся отдельными конечностями и не сопровождается общей обездвиженностью.

Важнейшим критерием диагностики феномена «истощения конца дозы» является то, что указанные симптомы быстро проходят или уменьшаются с *началом действия очередной дозы леводопы*. Таким образом, феномен «истощения конца дозы» леводопы можно диагностировать при выявлении симптомов, которые предсказуемым (циклическим) образом возобновляются перед приемом очередной дозы и уменьшаются, как только она начинает действовать. В результате, с развитием моторных флуктуаций пациент начинает более четко ощущать эффект препарата леводопы [168].

Феномен «включения–выключения». По мере прогрессирования заболевания флуктуации становятся более сложными: нарастает тяжесть периодов «выключения», увеличивается амплитуда колебаний между этими двумя состояниями (см. рис. 12), переходы от относительно мобильного состояния (на фоне действия препарата леводопы) к обездвиженности происходят все более резко (в течение нескольких минут) и драматично (феномен «включения–выключения»).

Долгосрочный эффект леводопы практически полностью утрачивается, и продолжительность действия ее дозы сокращается до 1,5–2 ч, отражая ее зависимость от концентрации леводопы в крови [169]. На этой стадии даже небольшие колебания уровня леводопы в крови могут быть причиной резких изменений двигательных функций [193].

Обездвиженность в период «выключения» может возникать не только в силу ослабления эффекта леводопы, но и как рикошетный феномен, превышая исходный (до приема препарата) уровень. Со временем «включения» и особенно «выключения» теряют связь с приемом леводопы и стано-

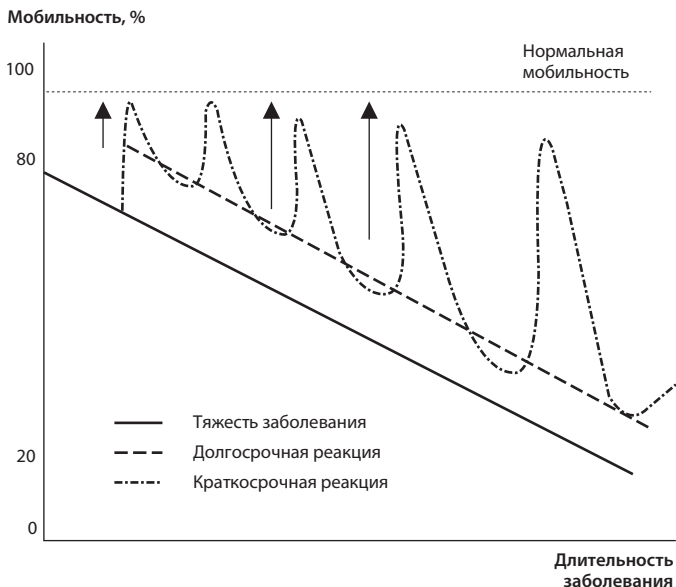


Рис. 12. Возрастание амплитуды флуктуаций по мере увеличения тяжести заболевания.

вятся непредсказуемыми. Под влиянием случайных факторов (например, стресса) или спонтанно может наступить внезапное ухудшение состояния, несмотря на то, что недавно принятая доза только начала действовать. Изредка непредсказуемое «выключение» может завершиться не менее внезапным спонтанным улучшением, но чаще требует дополнительного введения дофаминергического средства [31].

Хаотичные внезапные колебания состояния пациента между избыточной двигательной активностью и обездвиженностью иногда называют «йо-йоингом», поскольку они

напоминают движения шарика на резинке (популярная детская игрушка «йо-йо»).

Отсроченное «включение» и отсутствие «включения». Нередко встречающимися вариантами моторных флуктуаций являются также отсроченное (замедленное) «включение» и отсутствие «включения». Первый характеризуется отсроченным наступлением эффекта принятой дозы (через 60 мин и более от момента приема препарата), второй – эпизодическим отсутствием ожидаемого эффекта принятой дозы леводопы. Оба феномена могут быть вызваны приемом препарата во время или сразу после еды, замедленным опорожнением желудка, применением препаратов леводопы с замедленным высвобождением.

Близок к ним феномен неравномерного действия леводопы в течение дня, обычно характеризующийся более низкой эффективностью вечерних или дневных доз леводопы по сравнению с утренней. Это может быть обусловлено употреблением в течение дня белковой пищи, ограничивающей всасывание леводопы, суточными колебаниями активности ферментов, участвующих в обмене дофамина, или чувствительности дофаминовых рецепторов.

У некоторых больных после приема леводопы (чаще всего утреннего) наблюдается не улучшение, а кратковременное ухудшение в виде нарастания основных симптомов паркинсонизма. Но данный феномен скорее объясняется медленным наступлением эффекта принятой дозы (что частично связано с замедлением моторики желудка и кишечника в фазе «выключения»). В результате проявляется ослабление эффекта предшествующей дозы, которое и объясняет нарастание симптомов. Однако нельзя исключить и возможность преобладания пресинаптического (блокирующего) действия дофамина при медленном подъеме его уровня. С другой стороны, недостаточное действие первой утренней

ПРИЛОЖЕНИЯ

Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's disease rating scale – UPDRS)

Фамилия

Имя

Дата рождения

Дата

Последний прием препаратов

I. Мышление, поведение, настроение

1. Нарушения интеллекта
2. Психические расстройства
3. Депрессия
4. Мотивация/инициативность

II. Повседневная активность

5. Речь
6. Слюновыделение
7. Глотание
8. Письмо
9. Нарезание продуктов и обращение с предметами обихода
10. Одевание

11. Гигиенические процедуры
12. Повороты в постели и приведение в порядок постельных принадлежностей
13. Падения
14. Застывания при ходьбе
15. Ходьба
16. Тремор
17. Сенсорные жалобы, связанные с паркинсонизмом

III. Исследование двигательной сферы

18. Речь
19. Мимика
20. Тремор покоя
 - а. Лицо
 - б. Руки (правая, левая)
 - в. Ноги (справа, слева)
21. Акционный и постуральный тремор рук
22. Ригидность
 - а. Шея
 - б. Руки (правая, левая)
 - в. Ноги (справа, слева)
23. Постукивание пальцами (справа, слева)
24. Сжимание и разжимание кистей (справа, слева)
25. Быстрые движения руками по типу пронация/супинация (справа, слева)
26. Подвижность ног (справа, слева)
27. Вставание со стула
28. Поза
29. Походка
30. Постуральная устойчивость
31. Туловищная брадикинезия

IV. Осложнения лечения

32. Дискинезии (длительность)
33. Дискинезии (тяжесть)
34. Дискинезии (болезненность)
35. Ранняя утренняя дистония
36. Наличие предсказуемых «выключений»
37. Наличие непредсказуемых «выключений»
38. Наличие внезапных «выключений»
39. Общая длительность периодов «выключения»
40. Анорексия, тошнота, рвота
41. Нарушения сна
42. Симптоматическая ортостатическая гипотензия

Детальные инструкции к Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона

I. Мышление, поведение, настроение (исследуются путем расспроса пациента).

1. Нарушения интеллекта.

0 – Отсутствуют.

1 – Слабо выражены. Постоянная забывчивость при частичном сохранении способности к вспоминанию событий. Другие нарушения отсутствуют.

2 – Умеренная потеря памяти с дезориентацией и трудностями при решении сложных проблем. Легкое, но отчетливое нарушение бытовых действий с необходимостью эпизодических напоминаний.

3 – Выраженная потеря памяти с дезориентацией во времени и часто – в месте. Значительные затруднения при решении проблем.

4 – Резко выраженная потеря памяти, сохранена ориентация только в собственной личности. Неспособность прини-