

Патогенез, диагностика и лечение болезни Паркинсона

Д.м.н., профессор каф.
неврологии и нейрохирургии ТГМУ
Гуляева С.Е.

Патогенез, диагностика и лечение болезни Паркинсона



Болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона – одно из наиболее распространенных заболеваний лиц старшего возраста. Она является естественной клинической моделью нейродегенерации и представляет собой яркий пример современных достижений фармакотерапии, основанных на раскрытии патобиохимии головного мозга

Определение

Болезнь Паркинсона - это

- ◆ Нейродегенеративное заболевание, которое развивается у лиц старшей возрастной группы и имеет 4 основных проявления:
- ◆ - **гипокинезия** или **акинезия** (ограничение темпа и объёма движений при сохранении мышечной силы – амимия, шаркающая походка, поза сгибателей и др.);
- ◆ - **ригидность мышц;**
- ◆ - **тремор покоя;**
- ◆ - **постуральная неустойчивость.**

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- ◆ **Заболеваемость в популяции зависит от возраста, составляя в:**
 - ◆ 55 – 65 лет – 0,3%
 - ◆ 66 – 75 лет – 1-2%
 - ◆ 76 – 80 лет – 3,5%
 - ◆ Старше 80 лет – 5 %
- ◆ **Смертность среди этих больных превышает аналогичные показатели в общей популяции в 1,9 раза**
- ◆ **Соотношение женщин и мужчин среди заболевших – 57% к 43%**

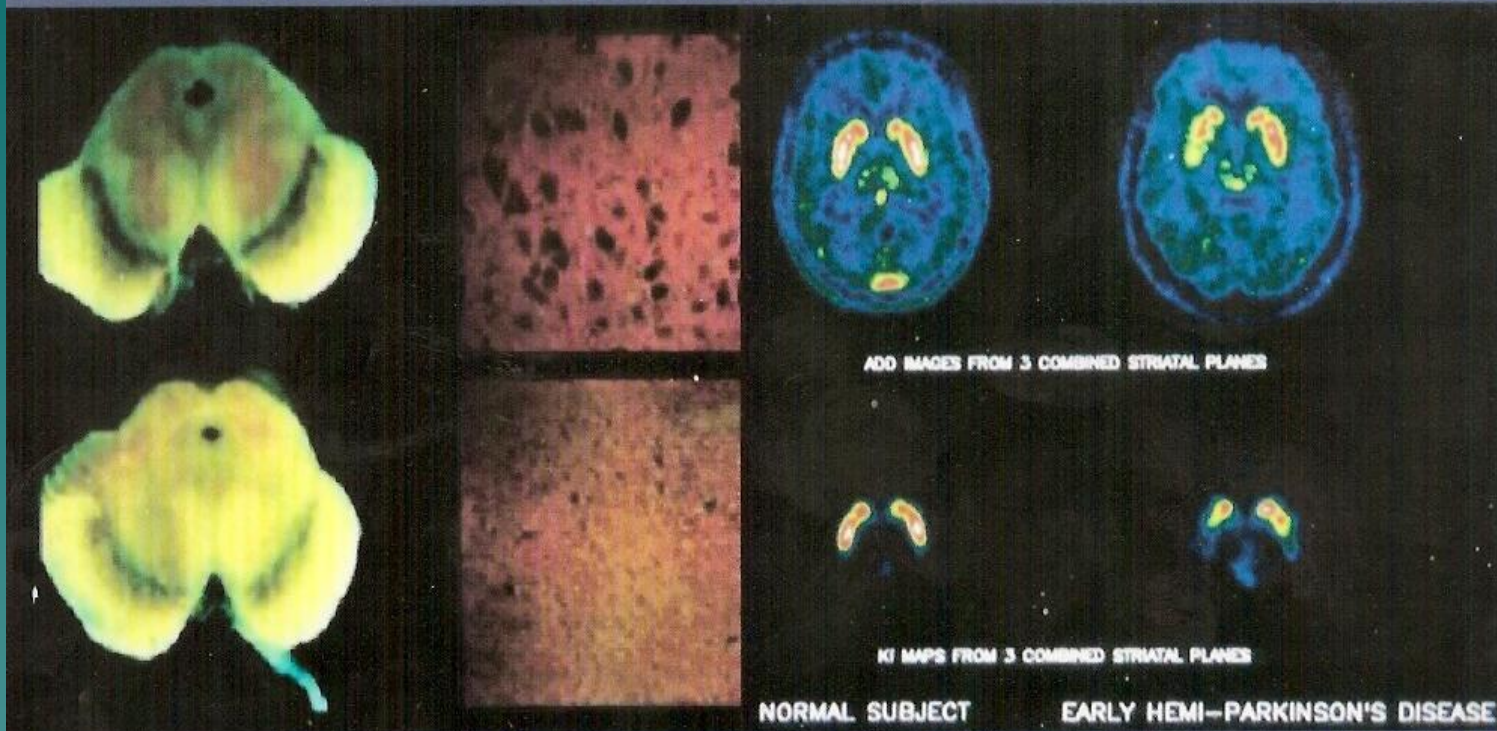
ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ

- ◆ 1817 г. «Эссе о дрожательном параличе»
- ◆ 1890 г. Дано название «Болезнь Паркинсона» (Шарко). Установлена эффективность скополамина (холинолитика) в ее лечении
- ◆ 1960 г. M.Ehringer, O. Hornykiewicz обнаружили у этих больных дефицит дофамина в черной субстанции и предложили L-Dopa
- ◆ 1970-е годы – разочарование в L-Dopa
- ◆ 2008 г. – в г.Москва I межд. конгресс по Б. Паркинсона, посвященный комплексной терапии

Патоморфология и гистохимия

- ◆ **Конец XIX века – описание эозинофильных плазматических включений в нейронах мозга (Франц Леви)**
- ◆ **60-е годы XX века – обнаружение у умерших от Б. Паркинсона:**
 - **гибели нейронов компактной части черной субстанции;**
 - **атрофии покрышки среднего мозга;**
 - **разрастания глии в полосатом теле;**
 - **атрофии коры больших полушарий**

Патоморфология болезни Паркинсона



Дегенерация нейронов
черной субстанции

- Темпы гибели нигростриарных нейронов
- у здоровых пожилых – 0,5-1 % в год
 - при болезни Паркинсона – 5-10 % в год



Фото 1. Томография головного мозга. Слева: томография в молодом возрасте. Справа: пожилой пациент с атрофией коры и расширением желудочков мозга

Патоморфология и гистохимия (2)

- ◆ Гистохимические исследования показали:
 - ◆ - дегенерацию дофаминергических и норадренергических путей, которые связывают эти образования,
 - ◆ - наличие в цитоплазме нейронов у таких больных эозинфильных включений (тельца Леви), в отростках – бледных телец
- ◆ 70-е годы XX века – было установлено:
 - ◆ - в тельцах Леви среди 20 составляющих их компонентов – ведущего альфа-синуклеина,
 - ◆ - в черной субстанции - низкого содержания глутатиона и ферритина,
 - ◆ - в митохондриях – ферментативных дефектов комплекса I дыхательной цепи

ЭТИОЛОГИЯ

- ◆ Принято выделять несколько взаимодействующих факторов:
- ◆ Возрастные – уменьшение количества мозговых нейронов и их активности с возрастом (потеря 8% нейронов на каждом из последующих десятилетий после 30 лет)
- ◆ Генетические – генетический дефект имеется, но он, очевидно, формирует генетическую «предрасположенность», увеличивая чувствительность нигро-стриарной системы к влиянию старения и экзогенных патологических факторов

Этиология (2)

Токсические – доказательства развития паркинсонизма при введении суррогатного наркотика мепиридина (1979 г.) и выделенной из него примеси МФТП (Langston, 1983 г.). При нем темпы падения концентрации дофамина в черной субстанции значительно превышают подобные при Б.Паркинсона (Vingerhoets, 1994 г.)

Инфекционные – энцефалит Экономо

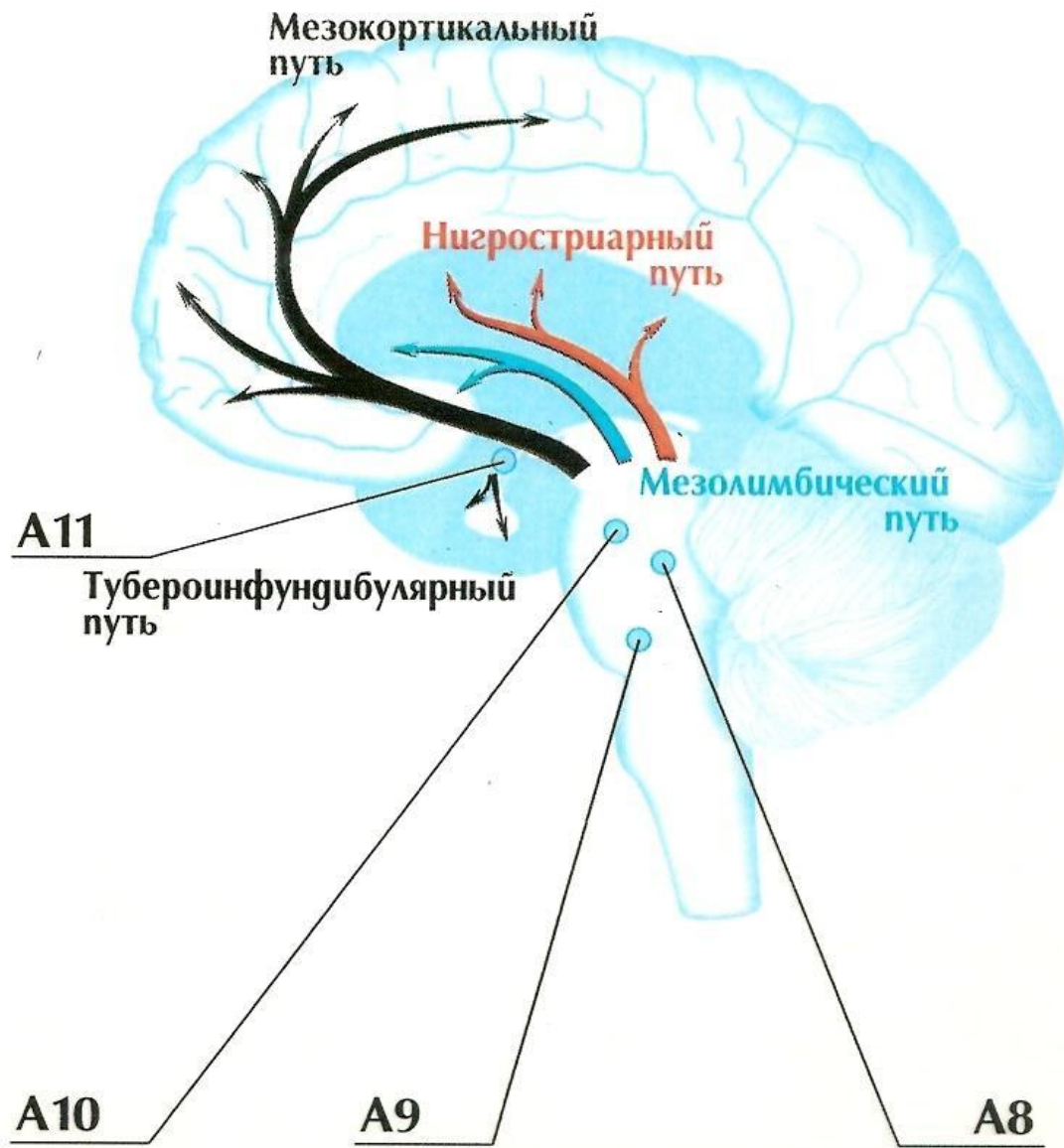
Современное понимание этиологии Б.Паркинсона

- ◆ **Два основных взаимосвязанных представления:**
- ◆ - Заболевание развивается на фоне полигенно обусловленной уязвимости дофаминергических систем только после того, как будет достигнут определенный порог их повреждения, спровоцированный экзогенным воздействием,
- ◆ - Б.Паркинсона относится к группе конформационных болезней, при которых из-за эндогенных мутаций альфа-синуклеина происходит необычное ускорение изменений внутриклеточных белков, которые свойственны обычному старению, или возникает срыв механизмов, регулирующих этот процесс.
- ◆ Оба представления о причинах развития Б. Паркинсона не противоречат один другому, а скорее дополняют друг друга.

Патогенез

- ◆ **Механизм движений:**
В осознанном контроле за произвольными движениями особая роль принадлежит коре лобных долей головного мозга. Оттуда нервные импульсы передаются в конечности. Контроль за всеми движениями (и произвольными и непроизвольными) осуществляет экстрапирамидная система (она тормозит скорость передачи импульсов по пирамидным путям и обеспечивает плавность)
- ◆ Роль посредников в передаче импульсов между нейронами и синапсами играют нейротрансмиттеры (дофамин, ацетилхолин, норадреналин и др.)

Основным нейротрансмиттером, который обеспечивает движения, является дофамин.



◆ **Экстрапирамидная система объединяет следующие структуры:**

- **базальные ганглии**

(скорлупу и 2 бледных шара)

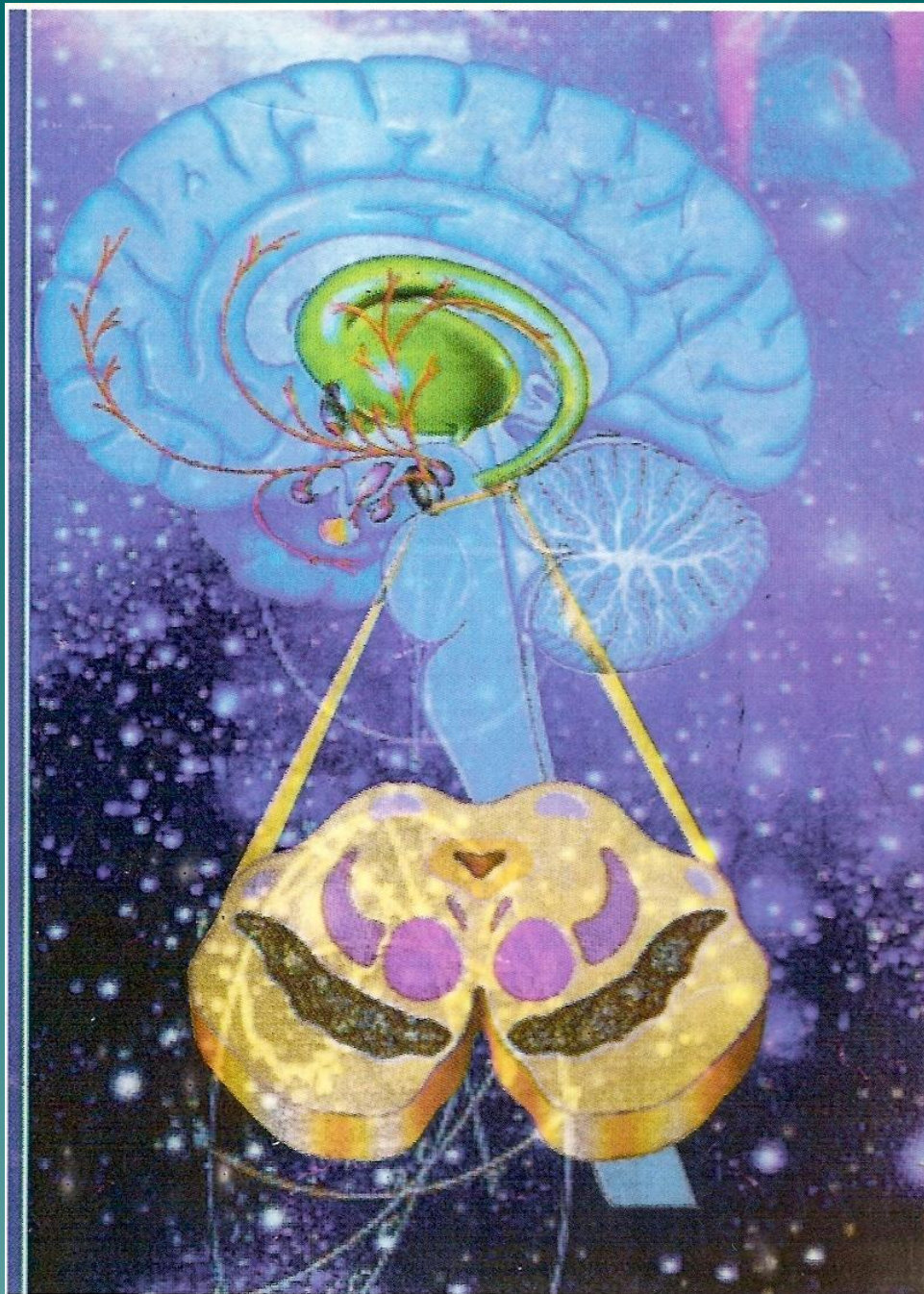
- **черную субстанцию**

- **красное ядро**

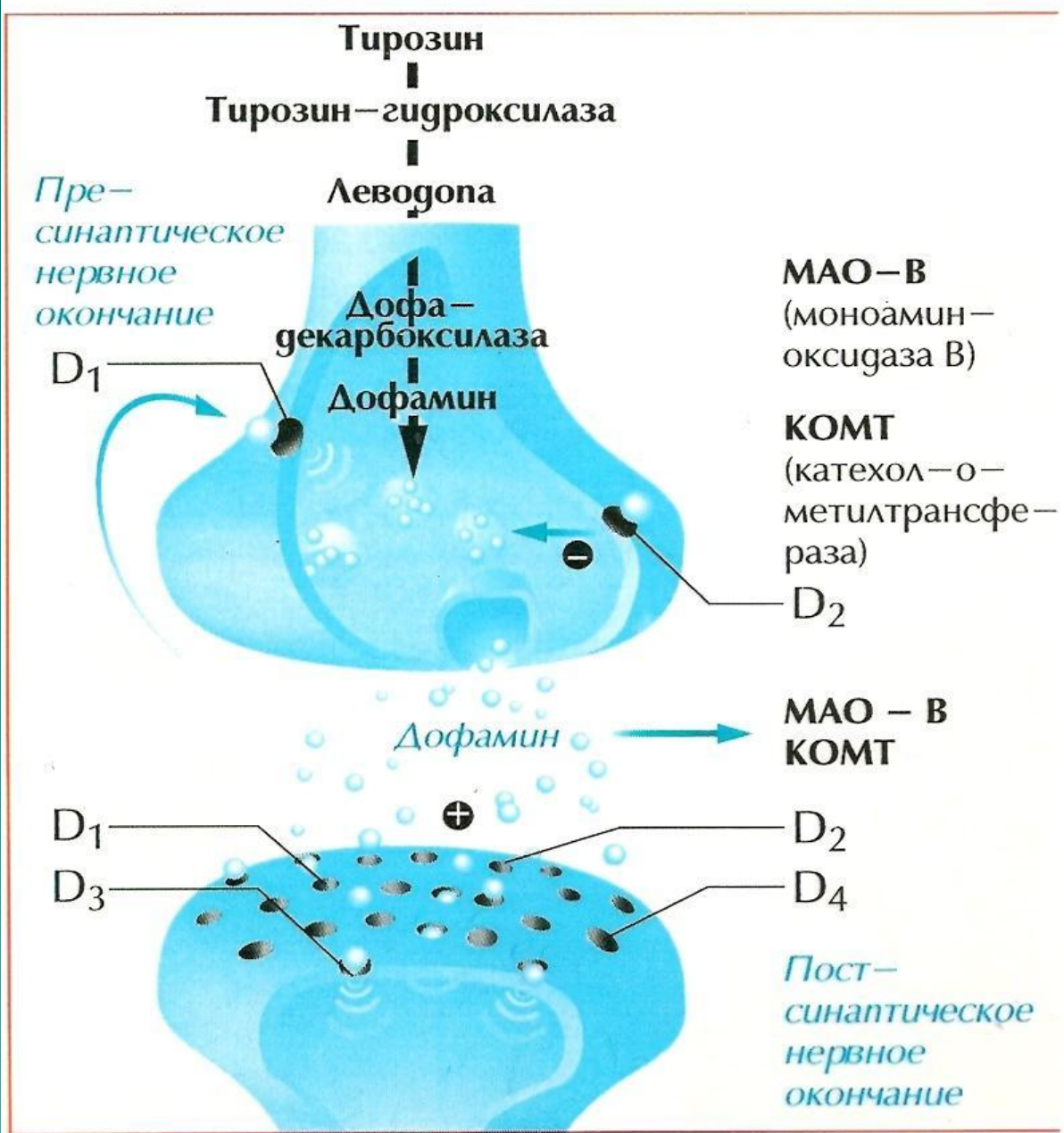
- **голубое ядро шва мозгового**

ствола

и др.



- ◆ В нормальных условиях дофамин синтезируется в виде гранул (небольших пузырьков) в телах дофаминовых рецепторов, расположенных в компактной зоне черной субстанции;
- ◆ Трансформируется к окончаниям аксонов в хвостатом ядре и скапливается у пресинаптической мембраны;
- ◆ Под влиянием преходящих импульсов происходит выброс его квантов в синаптическую щель;
- ◆ 80% дофамина поглощается обратно;
- ◆ 20% оставшихся в синаптической щели или инактивируются при помощи ферментов (КОМТ, МА О-В), или воздействуют на рецепторы постсинаптической мембраны, активизируя их.



- ◆ Так как базальные ганглии соединены между собой и с корой головного мозга, то дофамин, уменьшая активность тормозных медиаторов (ГАМК и ацетилхолина) облегчает таламо-кортикальную передачу и активирует двигательную зону коры.

- ◆ Соединение базальных ганглиев между собой представляет сложную систему.
- ◆ В ней принято выделять два основных круга: *прямой и непрямой*.
- ◆ Прямой сразу соединяет скорлупу с внутренним сегментом бледного шара (он имеет тормозное влияние). Состоит из D-рецепторов.
- ◆ Непрямой, прежде чем достигнет внутреннего сегмента бледного шара, проходит через наружный его сегмент и субталамическое ядро (он обладает активизирующим влиянием). Состоит из D₂-рецепторов.

- ◆ **При Б.Паркинсона могут возникать дефекты в любом звене описанных взаимоотношений**
- ◆ - дефицит дофамина в компактной зоне черной субстанции;
- ◆ - снижение активности дофамин-продуцирующих нейронов черной субстанции;
- ◆ - сокращение числа стандартных дофаминовых терминалей;
- ◆ - увеличение активности ферментов КОМТ и МАО
- ◆ - уменьшение (истощение) дофаминовых рецепторов в постсинаптической мембране
- ◆ - нарушение взаимоотношений в деятельности D1 и D2 рецепторов в базальных ганглиях

Диагностика

- ◆ Диагностический путь включает **два этапа**:

I. Установление синдромального диагноза паркинсонизма

II. Определение нозологической принадлежности паркинсонизма

Критерии, подтверждающие болезнь Паркинсона

- ◆ *Одностороннее начало болезни*
- ◆ *Тремор покоя*
- ◆ *Постоянная асимметрия симптомов*
- ◆ *Хорошая откликаемость на терапию L-Дора*
- ◆ *Прогрессирующее течение*

Критерии, исключающие болезнь Паркинсона

- ◆ **Указание в анамнезе на**
 - повторные инсульты
 - повторные ЧМТ
 - энцефалит
 - лечение нейролептиками до начала двигательных расстройств
- ◆ **Наличие таких симптомов, как**
 - окулогирные кризы
 - длительные ремиссии
 - паралич взора вверх
 - мозжечковая недостаточность
 - пирамидная недостаточность
 - не откликаемость на L-Dopa

Критерии, исключающие болезнь Паркинсона (2)

- ◆ На ранних этапах наличие:
 - грубой вегетативной дисфункции
 - грубых постуральных расстройств
 - выраженной деменции

Клинически выделяют:

- ◆ **Болезнь Паркинсона**
- ◆ **Вторичный паркинсонизм**
 - лекарственный
 - токсический
 - посттравматический
 - постинфекционный
 - сосудистый
 - при объемных образованиях
- ◆ **Паркинсонизм-плюс**
 - мультисистемная атрофия (оливо-пунктоцеребеллярная дегенерация; кортико-церебеллярная дегенерация; болезнь Шая-Драйджера)
 - прогрессирующий надъядерный паралич
 - гепато-церебральная дегенерация

Диагностика и дифференциальный диагноз

◆ **Синдромальный диагноз**

- гипокинезия (акинезия)
- тремор покоя
- ригидность
- постуральная неустойчивость

◆ **Нозологический диагноз**

1. Болезнь Паркинсона – одностороннее начало, тремор покоя, асимметрия симптомов постоянно, хорошая откликаемость на L-Дофа, прогрессирующее течение.

Диагностика и дифференциальный диагноз (2)

2. Вторичный паркинсонизм –

лекарственный, токсический,
посттравматический, постинфекционный,
сосудистый, при объёмных образованиях
мозга.

3. Паркинсонизм плюс –

а) мультисистемная атрофия (спорадическое
начало после 30 лет;
синдром паркинсонизма;
вегетативные дисфункции;
мозжечковые симптомы;
пирамидные симптомы;
отсутствие деменций и паралича;
незначительный эффект от L-Дофа

Диагностика и дифференциальный диагноз (3)

- б) **прогрессирующий надъядерный паралич** (начало после 40 лет; прогрессирующее течение; паралич вертикального взора; постуральная неустойчивость и ранние падения; ранний когнитивный дефицит; нет устойчивого эффекта от L-Дофа)
- в) **гепато-церебральная дистрофия**

Лечение

- ◆ **Хирургические методы лечения** – до 30-х годов XX ст. активно
- ◆ **Медикаментозная терапия** – с 60-х гг. XX ст.
 - 1) **нейропротективная** (улучшает нейротрансмиссию)
 - селегилин (*разагелин*)
 - агонисты дофаминовых рецепторов (*мирапекс, проноран*)
 - антагонисты NMDA-рецепторов (*мидантан*)
 - ингибиторы обратного захвата моноаминов (*амитриптилин*)
 - 2) **патогенетическая**
 - а) заместительная
 - с 1961 г. – L-Дофа

История разочарования в L-Дофа и пути совершенствования терапии

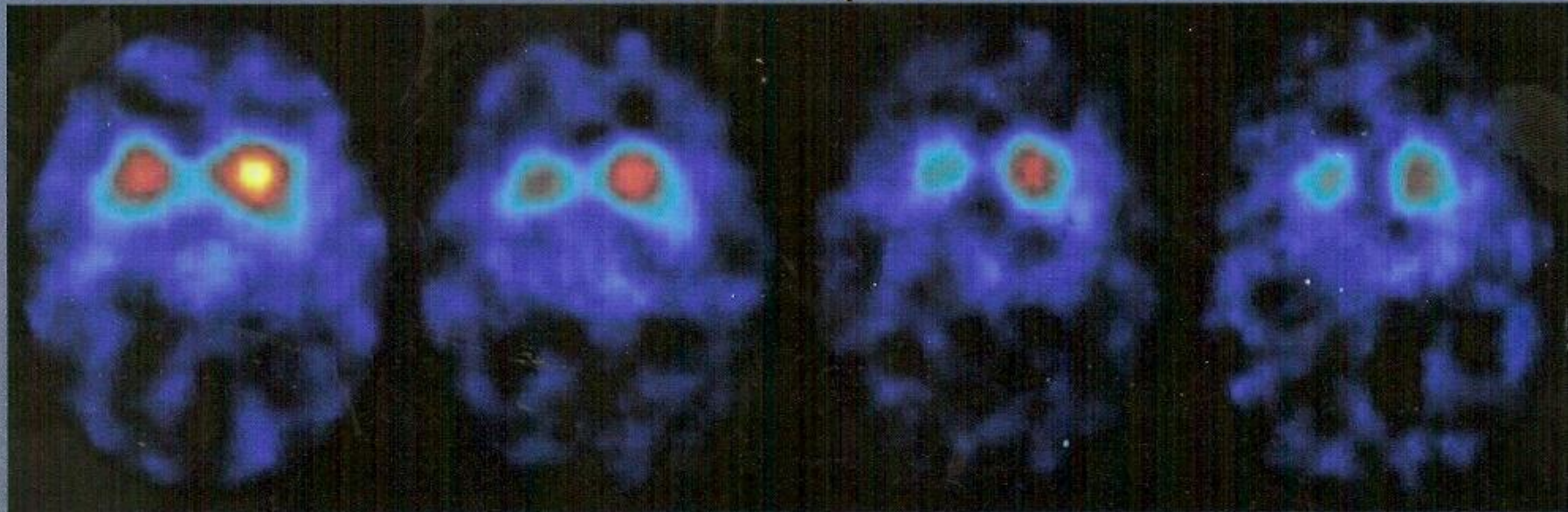
- ◆ **Побочные эффекты L-Дофа**
 - **Флуктуации двигательных симптомов**
 - а) предсказуемые
 - феномен «изнашивания»
 - феномен «включения-выключения»
 - б) непредсказуемые флуктуации
 - эффект «пропуска дозы»
 - феномен «йо-йоинг»
 - дисинезии (пика дозы, периода «включения», периода «выключения»)

(Патофизиологическая трактовка сложна и еще не до конца ясна)

Причины побочных явлений

- ◆ **Короткая продолжительность действий** традиционных L-Дофа
- ◆ **Хроническая дофаминергическая недостаточность формирует гиперчувствительность стриарных дофаминовых рецепторов**
- ◆ **Пластические изменения дофаминовых рецепторов при их пульсирующей стимуляции**
- ◆ **Снижение биодоступности L-Дофа при конкуренции с белками пищи в ЖКТ**

Динамика плотности пресинаптических окончаний нигростриарного пути по данным SPECT с β -CIT



В начале исследования	через 2 года	через 3 года	через 4 года
леводопа	- 14 %	- 20 %	- 26 %
агонист дофаминовых рецепторов	- 7 %	- 11 %	- 16 %

Стратегия повышения эффективности L-Дофа

- ◆ **Применение агонистов дофаминовых рецепторов в виде:**
 - оральных форм
 - кожного пластыря (ротиготин)
 - подкожного введения (апоморфин)
- ◆ **Воздействие на фармакокинетику L-Дофа**
(нормализация перистальтики ЖКТ)
- ◆ **Манипуляции с дозой, временем и кратностью приема**
- ◆ **Применение особых лекарственных форм пролонгированного действия**
- ◆ **Видоизменение пути введения (дуоденно)**
- ◆ **Дополнительное ингибирование периферического метаболизма L-Дофа**

Ингибиторы КОМТ

- ◆ Энтакапон
- ◆ Толкапон
- ◆ Комбинированный препарат

Сталево - леводопа
- карбидопа
- энтакапон

Дозировка: в соотношении L-Дофа и карбидопа

Сталево 50 (50:12,5)

Сталево 100 (100:25)

Сталево 150 (150:37,5)

Энтакапон фиксирован – 200 мг

Мирапекс

- ◆ - представитель нового поколения неэрготаминовых агонистов дофамина
- ◆ - преимущественно воздействует на D₃ подтип D₂ рецепторов
- ◆ - активирует дофаминовые рецепторы базальных ганглиев
- ◆ - стимулирует D₃ рецепторы лимбической системы

Отличается

- ◆ Большой селективностью
- ◆ Большой активностью
- ◆ Большой безопасностью
- ◆ Воздействием на нейропсихологические функции
- ◆ Отсутствием риска развития сосудистых спазмов, эритромегалии, плеврита, забрюшинного или легочного фиброза


Фармакокинетика Мирапекса

- ◆ Всасывается быстро
- ◆ Эффект через 30 минут
- ◆ max концентрация через 2 часа
- ◆ Биодоступность превышает 90%
- ◆ Не метаболизируется ферментами печени
- ◆ Не влияет на биодоступность L-Дофа и других противопаркинсонических средств

Подбор дозы

- ◆ I неделя – 0, 125 мг / 3 раза в день
- ◆ II неделя – 0,25 мг / 3 раза в день
- ◆ Каждая последующая неделя с повышением дозы на 0,75 мг в сутки при 3-х кратном приеме
- ◆ Терапевтическая доза 1,5 мг – 4,5 мг в день при 3-х кратном приеме
- ◆ Отмена препарата должна быть постепенной

Показания к назначению Мирапекса

- ◆ Минимальные двигательные нарушения при отсутствии приема L-Дофа
 - ◆ Недостаточная эффективность L-Дофа
 - ◆ Двигательные флуктуации и дискинезии
- 

Благодарю за внимание!



Спасибо за внимание

