

КАК ЛЕЧИЛИ БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА В 2013 ГОДУ

О.С. Левин

Кафедра неврологии РМАПО, Центр экстрапирамидных заболеваний, Москва

1913 ГОД, 2013 ГОД, ДАЛЕЕ...

В течение многих десятилетий благополучие нашей страны было принято сравнивать с последним мирным, предвоенным 1913 г. Хотелось бы надеяться, что 2013 г. не достанется столь печальная участь, но, тем не менее, в данной статье сделана попытка систематизировать клиническую практику лечения болезни Паркинсона (БП), построенную исходя из современных исследований, опыта и воззрений, которые нашли свое выражение в различных клинических рекомендациях. Нельзя не видеть обнадеживающие признаки, пусть пока весьма и весьма скромные, что мы находимся на пороге крупнейших продвижений в лечении БП, связанных с развитием клеточных и генетических технологий. И 2013-й г. может послужить своего рода точкой отсчета для сравнения...

СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА

Оптимальным для БП было бы нейропротективное и/или нейрорепаративное лечение. В последние годы экспериментальные и клинические испытания прошли несколько десятков средств, потенциально способных влиять на различные стадии нейродегенеративного каскада, в конечном итоге ведущего к гибели клеток (окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, токсическое действие глутамата, нарушения гомеостаза кальция, воспаление, агрегация белков, апоптоз): антиоксиданты, антагонисты глутамата, блокаторы кальциевых каналов, противовоспалительные средства, трофические факторы и т.д., однако их эффективность пока не доказана. В связи с этим в настоящее время лечение проводят, ориентируясь главным образом на симптоматический эффект противопаркинсонических препаратов. Тем не менее современные средства, хотя и не останавливают прогрессирование заболевания, способны при рациональном использовании существенно ослабить его основные симптомы, поддержать мобильность и активную жизнедеятельность больных в течение многих лет и увеличить выживаемость пациентов.

Основной задачей противопаркинсонической терапии является восстановление нарушенных двигательных функций и поддержание оптимальной мобильности пациента в течение максимально длительного времени при сведении к минимуму риска побочных действий и долгосрочных осложнений терапии. Тактика ведения пациентов с БП зависит

от ряда факторов: выраженности функциональной недостаточности, возраста больного, когнитивных и других немоторных нарушений, индивидуальной чувствительности к препаратам, фармакоэкономических соображений.

ЛЕВОДОПА: «СИЛА И СЛАБОСТЬ КОРОЛЕВЫ»

Появление препаратов леводопы в 1960–1970-х гг. позволило на годы отсрочить момент наступления инвалидизации и летального исхода. В настоящее время леводопа остается наиболее эффективным противопаркинсоническим средством, золотым стандартом лечения БП. Поскольку препараты леводопы остаются наиболее действенным лечебным средством на всех стадиях БП, их рано или поздно назначают всем больным с этим заболеванием. Показано, что благоприятный эффект леводопы на выживаемость проявляется лишь в первые 8–9 лет болезни в наибольшей степени, если лечение начинается до появления выраженной постуральной неустойчивости, т. е. в конце 2-й — начале 3-й стадий БП. В последующем все более важную роль в клинической картине начинают играть симптомы, резистентные к леводопе, и хотя препарат продолжает оказывать лечебное действие, его влияние на выживаемость ослабляется. Соответственно, чрезмерное откладывание назначения леводопы пациентам БП чревато тем, что они не смогут извлечь максимальную пользу из этого препарата.

Вместе с тем неизбежное развитие моторных флуктуаций и дискинезий через несколько лет после начала лечения существенно ограничивает терапевтический ресурс препаратов леводопы. Несмотря на короткий период полужизни леводопы в крови, в первые годы лечения при 3-кратном приеме эффект леводопы остается стабильным в течение суток. Это обеспечивается наличием не только краткосрочного, но и долгосрочного эффекта леводопы, развивающегося при регулярном приеме препарата. Помимо стандартных препаратов леводопы, в настоящее время применяются несколько других лекарственных форм леводопы, которые позволяют решать те или иные задачи, возникающие в клинической практике (табл. 1).

Помимо обычных (стандартных) препаратов леводопы, которые растворяются в желудочно-кишечном тракте в течение 30 минут, выпускают препараты с замедленным высвобождением (Мадопар ГСС), из которых леводопа высвобождается в течение 3 часов. В то же время этим препаратам

Таблица 1. Препараты леводопы		
Препараты	Содержание леводопы и других компонентов в 1 таблетке (капсуле)	Соотношение леводопы и ингибитора ДДК
Стандартные препараты		
Леводопа/карбидопа		
Наком	250/25 (1 таб.)	10:1
Дуэлин, тидомет	250/25, 100/10 (1 таб.)	10:1
Леводопа/бензеразид	100/25 (1 таб.)	4:1
Мадопар	200/50 (1 таб.), 100/25 (1 капс.)	4:1
Препараты с замедленным высвобождением		
Мадопар ГСС	100/25 (1 капс.)	4:1
Быстрорастворимые препараты		
Мадопар Д	100/25 (капс)	4:1
Комбинированный препарат леводопы, карбидопы, энтакапона		
Сталево 150	150/37,5/200	4:1
Сталево 100	100/25/200	4:1
Сталево 50	50/12,5/200	4:1

свойственно более медленное нарастание концентрации леводопы в крови (T_{\max} 1,5–3 часа) и соответственно медленное наступление эффекта, а также более низкая пиковая концентрация. Кроме того, для препаратов с замедленным высвобождением характерна более низкая биодоступность леводопы, в результате чего ее суточную дозу приходится увеличивать в среднем на 20–30 %.

Наиболее длительным действием обладает комбинированный препарат Сталево, содержащий леводопу и ингибиторы обоих ферментов, осуществляющих ее метаболизм, — ДДК (карбидопа) и КОМТ (энтакапон). Главная сфера применения данного препарата — коррекция моторных флуктуаций. В первые 3–5 лет заболевания состояние пациента обычно хорошо компенсируется при дозе 300–400 мг/сут. При БП не рекомендуется превышать дозу леводопы 1000 мг/сут, однако в некоторых резистентных случаях паркинсонизма (чаще всего при мультисистемных дегенерациях) эффекта удастся добиться лишь при применении более высоких доз (до 1500–2000 мг/сут).

АГОНИСТЫ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ: «ФЕРЗИ ЕЕ ВЕЛИЧЕСТВА»

Агонисты дофаминергических рецепторов (АДР) способны непосредственно стимулировать дофаминовые рецепторы на стриарных нейронах в обход дегенерирующих нигростриарных клеток, имитируя действие эндогенного медиатора. Первоначально АДР использовались как дополнение к леводопе на поздней стадии заболевания. Но в настоящее время АДР чаще используют на ранней стадии БП. Сове-

менные препараты АДР, назначаемые на ранней стадии БП, способны оказывать терапевтический эффект, приближающийся к действию леводопы, что позволяет отсрочить ее назначение у части больных на несколько лет. Все применяемые в настоящее время АДР главным образом стимулируют D2-рецепторы. Низкий риск развития дискинезий и флуктуаций объясняется длительным действием АДР, благодаря которому они обеспечивают тоническую (квазифизиологическую) стимуляцию дофаминовых рецепторов в полосатом теле. Предполагают, что стимуляция D3-подтипа D2-рецепторов в лимбической системе сопряжена с антидепрессивным эффектом АДР, который показан в ряде исследований прамипексола.

Вместе с тем следует учитывать, что откладывание момента развития моторных флуктуаций при начале лечения с АДР обычно происходит ценой более низкой эффективности и более частых побочных эффектов (прежде всего тошноты, отека голеней, повышенной сонливости, импульсивно-компульсивных расстройств, зрительных галлюцинаций). С увеличением длительности лечения эффективность АДР снижается, что требует дополнительного назначения препаратов леводопы. Тем не менее даже в долгосрочной перспективе (5–10 лет) начало лечения с АДР с последующим присоединением по мере необходимости препарата леводопы сопряжено с более низкой частотой дискинезий и флуктуаций, чем начало лечения с леводопы. У больных с развернутой и поздней стадиями БП назначение АДР позволяет ослабить моторные флуктуации, уменьшить длительность периода «выключения» и выраженность связанных с ним дискинезий. В тех случаях, когда добавление АДР позволяет снизить

Таблица 2. Сравнительная характеристика агонистов дофаминовых рецепторов

Препараты	Рецепторное действие	Эквивалент 100 мг леводопы*	T1/2 (ч)	Кратность приема	Диапазон терапевтических доз
Пирибедил	D2+++ D3+++	100 мг	21	3	100–200 (50–300)
Прамипексол	D2+++ D3+++	1 мг	8-12	НВ — 3 ПД — 1	1,5–3 (0,75–4,5)
Ропинирол	D2+++ D3+++	4–5 мг	6	НВ — 3 ПД — 1	8–16 (2–24)
Ротиготин	D1++ D2++ D3+++	3,3 мг	5-7	1	4–8 (2–16)
Апоморфин	D1+++ D2+++ D3+		0,5	п/к 12–24 ч/ сут	10–80 (3–120)

*Эквивалентные дозы указаны ориентировочно

Таблица 3. Ориентировочные схемы титрования дозы агонистов дофаминовых рецепторов

Препараты	Недели, разовая доза (мг) × кратность приема							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Пирибедил	50 × 1	50 × 2	50 × 3	50 × 4	50 × 5			
Прамипексол								
НВ	0,125 × 3	0,25 ×	0,5 × 3	0,75 × 3	1,0 × 3	1,25 × 3	1,5 × 3	
ПД	0,375 × 1	0,75 × 1	1,5 × 1	2,25 × 1	3,0 × 3	3,75 × 1	4,5 × 1	
Ропинирол								
НВ	0,25 × 3	0,5 × 3	0,75 × 3	1,0 × 3	1,5 × 3	2,0 × 3	2,5 × 3	3,0 × 3
ДВ	2,0 × 1	4,0 × 1	6,0 × 1	8,0 × 1	12,0 × 1	16,0 × 1	20,0 × 1	24,0 × 1
Ротиготин*	2 × 1	4 × 1	6 × 1	8 × 1	12 × 1	16 × 1		

НВ — препарат с немедленным высвобождением, ДВ — препарат пролонгированного действия.
*Выпускается в форме пластыря для трансдермального введения.

дозу препарата леводопы, это приводит и к ослаблению дискинезий «пика дозы», но этот эффект менее стойкий.

АДР подразделяют на два класса — эрголиновые (бромкриптин, перголид, лизурид, каберголин) и неэрголиновые (апоморфин, прамипексол, ропинирол, пирибедил, ротиготин). Достоинством неэрголиновых АДР является узкий спектр побочных эффектов, не включающий вазоспазм, эритромелалгию, плевропульмональный и забрюшинный фиброз, а также фиброз сердечных клапанов. Более благоприятный профиль безопасности неэрголиновых препаратов является основной причиной того, что в последние годы они практически вытеснили эрголиновые средства из клинической практики. Сравнительная характеристика АДР, применяемых в лечении БП, представлена в табл. 2 и 3. Лекарственная форма прамипексола с длительным высвобождением позволяет принимать препарат один раз в день, что упрощает схему лечения и повышает приверженность пациента терапии.

ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ В — «ТАЙНЫЕ АГЕНТЫ»

Блокада MAO типа В увеличивает концентрацию дофамина в синаптической щели и за счет торможения окислительного стресса может оказывать нейропротективное действие. В настоящее время в клинической практике применяются два препарата, избирательно ингибирующих MAO типа В, — селегилин и разагилин. В целом противопаркинсонический эффект селегилина невелик, хотя и позволяет отсрочить назначение леводопы на 8–10 месяцев, а его добавление к леводопе позволяет снизить ее дозу на 10–15 %. С другой стороны, отмечено, что на фоне длительного приема селегилина снижается вероятность развития застываний — одного из наиболее инвалидизирующих проявлений поздних стадий БП. В контролируемых исследованиях показано, что в дозе 1–2 мг/сут разагилин эффективен в качестве монотерапии у больных с ранней стадией БП, а в дозе 1 мг/сут уменьшает выраженность моторных

флуктуаций и застываний у пациентов, длительно принимающих препараты леводопы. По степени уменьшения длительности периода «выключения» у больных с моторными флуктуациями разагилин сопоставим с энтакапоном.

ИНГИБИТОРЫ КАТЕХОЛ-О-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ: «ФРЕЙЛИНЫ КОРОЛЕВЫ»

За счет блокады периферического метаболизма леводопы введение ингибитора КОМТ совместно с леводопой и ингибитором ДДК позволяет повысить биодоступность леводопы на 35–50 %, удлинить период полужизни леводопы в крови на 30–80 %, увеличить время, в течение которого концентрация леводопы в крови поддерживается на уровне, обеспечивающем ее проникновение в головной мозг, снизить дозу леводопы, которую необходимо принять для получения нужного клинического эффекта.

При добавлении ингибитора КОМТ к стандартному препарату леводопы в случае однократного приема пиковая концентрация леводопы в плазме (C_{max}) и время достижения максимальной концентрации (T_{max}) существенно не изменяются. Однако при регулярном совместном приеме леводопы, ингибиторов ДДК и КОМТ по крайней мере у части пациентов C_{max} может повышаться, что способствует развитию дискинезий.

ПРЕПАРАТЫ АМАНТАДИНА — «ПАЖИ ЕЕ ВЕЛИЧЕСТВА»

Препараты амантадина оказывают умеренное положительное действие на все проявления болезни и относительно хорошо переносятся. Механизм действия амантадина может быть связан как с блокадой глутаматных NMDA-рецепторов, так и с блокадой обратного захвата дофамина и норадреналина (амфетаминоподобным действием). Кроме того, амантадин обладает мягким холинолитическим действием. На поздней стадии добавление амантадина к леводопе может усиливать ее действие, одновременно подавляя вызываемые ею дискинезии. Как и при приеме холинолитиков, при применении амантадина возможны существенные центральные побочные эффекты в виде спутанности сознания, беспокойства, галлюцинаций, сухости во рту. У части больных развиваются отеки лодыжек и livedo reticularis, которые в тяжелых случаях требуют отмены препарата.

АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА («ФОРЕЙТОРЫ ЕЕ ВЕЛИЧЕСТВА»)

Антихолинергические средства (холинолитики) существенно менее эффективны, чем леводопа, и их применение оправдано главным образом при

наличии тремора покоя. Иногда они применяются также при болезненной дистонии, не корригируемой дофаминергическими средствами.

«ГДЕ КОНЕЦ ТОГО НАЧАЛА...»

Традиционно лечение противопаркинсоническими средствами принято начинать тогда, когда двигательный дефект существенно ограничивает функциональные возможности больного: затруднит продолжение работы или ограничит бытовую независимость больного. На практике у пациента, впервые обратившегося к врачу, уже отмечается та или иная степень функционального дефекта, проявляющаяся в трудовой, бытовой или социальной сферах, поэтому в подавляющем большинстве случаев лечение противопаркинсоническими препаратами целесообразно начинать сразу же после того, как врач удостоверился в правильности диагноза. Исследования последних лет показали, что раннее начало дофаминергической терапии может давать длительный стабилизирующий эффект сверх обычного кратковременного чисто симптоматического действия, что может объясняться поддержанием компенсационных процессов.

Тем не менее выбор препарата для начального лечения остается сложной проблемой. Леводопа — самое эффективное средство, дающее наиболее гарантированный эффект, однако ее терапевтический ресурс ограничен прежде всего в связи с почти неизбежным развитием моторных флуктуаций и дискинезий, причем риск флуктуаций и дискинезий увеличивается с повышением длительности лечения препаратами леводопы и ее суммарной дозы. Это послужило обоснованием для практики откладывания начала терапии леводопой до того момента, когда без нее уже невозможно будет компенсировать состояние пациента. А до этого предполагалось ограничиться назначением иных препаратов: агонистов дофаминовых рецепторов, амантадина, ингибитора МАО В, холинолитиков.

Сравнительная характеристика препаратов, которые можно использовать для начала лечения БП, дана в табл. 4. Хотя нейропротективное действие ни одного из применяемых противопаркинсонических средств не доказано, тем не менее представляется рациональным при прочих равных условиях использовать для начала терапии БП в первую очередь те из них, которые обладают нейропротективным потенциалом по данным экспериментальных и/или клинических исследований.

Исключительно важное значение при определении начальной терапии имеют возраст больного и состояние психических функций. У молодых больных (до 50 лет) в силу особенностей течения заболевания и большей длительности предстоящей жизни вероятность развития флуктуации и дискинезии существенно выше, поэтому лечение леводопой надо максимально отсрочить. И только

Таблица 4. Сравнительная характеристика противопаркинсонических средств для начального лечения болезни Паркинсона

Препараты	Возможность использования в качестве средства первого выбора	Нейро-протективный потенциал	Степень симптоматического улучшения	Риск побочного действия	
				Флуктуации и дискинезии	Другие побочные эффекты
Леводопа	+	+	+++	↑	++
Агонисты дофаминовых рецепторов	+	+	++	↓	+++
Ингибиторы MAO B	+	+	+	↓	+
Амантадин	+	+	+	↓	++
Холинолитики	-	-	+	?	+++

Таблица 5. Рекомендации по началу лечения болезни Паркинсона в зависимости от возраста

Возраст больных	Начало лечения	Коррекция при недостаточной эффективности	Последующая коррекция
До 50 лет	Ингибитор MAO B (легкий моторный дефект) или агонист дофаминовых рецепторов (умеренный моторный дефект)	Перейти к комбинации ингибитора MAO B и АДР. Добавить амантадин. Заменить АДР. При треморе покоя добавить холинолитик	Добавить малые дозы леводопы (100–200 мг/сут)
50–70 лет	Ингибитор MAO B (легкий моторный дефект), или агонист дофаминовых рецепторов (умеренный моторный дефект), или препарат леводопы (выраженный моторный и/или когнитивный дефект)	Перейти к комбинации ингибитора MAO B и АДР. Добавить амантадин. Заменить АДР. Довести дозу леводопы до минимальной эффективной величины (300–400 мг). Добавить амантадин, АДР или ингибитор MAO B (в отсутствие деменции)	Добавить малые дозы леводопы (300–400 мг/сут). Поднять дозу леводопы до оптимального уровня
После 70 лет	Ингибитор MAO B (легкий моторный дефект). Препараты леводопы (умеренный и выраженный моторный дефект)	Довести дозу леводопы до минимальной эффективной величины (300–600 мг). Добавить амантадин, АДР или ингибитор MAO B (в отсутствие деменции)	Поднять дозу леводопы до оптимального уровня. АДР и другие препараты добавляют при появлении двигательных флуктуаций и дискинезий

если комбинация ингибитора MAO типа B, АДР, амантадина и холинолитика не обеспечивает оптимальный уровень функционирования больного, к лечению добавляют малые дозы леводопы (в виде стандартного препарата или препарата пролонгированного действия).

При начале заболевания после 70 лет проблема флуктуаций и дискинезий стоит не столь остро — у пожилых флуктуации развиваются реже и в среднем бывают не столь выраженными, как в молодом возрасте (хотя из этого правила бывают исключения), к тому же у них короче период предстоящей жизни.

В этой возрастной категории лечение целесообразно начинать с леводопы. При легком двигательном дефекте первоначально может быть назначен разагин. Холинолитики, ухудшающие когнитивные функции и способные вызвать спутанность сознания, обычно не назначают, а АДР и амантадин с осторожностью присоединяют в последующем (например, при развитии флуктуаций и дискинезий).

В возрасте 50–70 лет при малой и умеренной выраженности двигательного дефекта в отсутствие выраженных когнитивных нарушений лечение начинают соответственно с ингибитора MAO B или

АДР. При более тяжелом двигательном дефекте лечение начинают с препаратов леводопы, и лишь в том случае, когда сравнительно небольшие ее дозы (300–400 мг/сут) не приносят достаточного эффекта, добавляют ингибитор МАО В, АДР или амантадин, чтобы избежать дальнейшего повышения дозы леводопы (табл. 5).

Когда назначение леводопы становится необходимым, ее дозу следует ограничить минимальным необходимым уровнем, не жертвуя при этом мобильностью пациента. По возможности доза леводопы должна быть ниже 400 мг/сут (4 мг/кг/сут), особенно у лиц с более высоким риском дискинезий, в том числе женщин и пациентов с низкой массой тела. Чтобы ограничить необходимую дозу леводопы, к ней могут быть добавлены АДР, амантадин или ингибитор МАО типа В. Вместе с тем риск осложнений зависит от дозы всех дофаминергических средств, которая высчитывается с учетом леводопного эквивалента (табл. 6).

Таблица 6. Коэффициенты пересчета дозы дофаминергических средств для определения суммарной эквивалентной дозы леводопы (по Tomlinson и соавт., 2010)

Препараты	Коэффициент пересчета на 100 мг леводопы
<i>Леводопа</i>	
Стандартный препарат	1
Препарат с контролируемым высвобождением	0,75
Дуодопа	1,11
<i>Агонисты дофаминовых рецепторов</i>	
Ропинирол	20
Прамипексол	100
Пирибедил	1
Ротиготин	30
Бромокриптин	10
Апоморфин	10
<i>Ингибиторы МАО типа В</i>	
Селегилин	10
Разагилин	100
<i>Ингибиторы КОМТ</i>	
Энтакапон (200 мг)	Доза леводопы × 0,33*
Толкапон (100 мг)	Доза леводопы × 0,5

*При приеме Сталево эквивалентная доза рассчитывается суммацией дозы леводопы, содержащейся в соответствующей лекарственной форме, и эквивалентной дозой, вносимой энтакапоном.

КОРРЕКЦИЯ МОТОРНЫХ ФЛУКТУАЦИЙ

При появлении моторных флуктуаций прибегают к трем основным приемам:

- 1) изменению схемы назначения леводопы (изменение дозы и кратности приема, использо-

вание препаратов леводопы с замедленным высвобождением);

- 2) назначению препаратов, удлиняющих действие разовой дозы леводопы (ингибиторы КОМТ, ингибиторы МАО В);
- 3) добавлению других противопаркинсонических препаратов, способных уменьшить выраженность симптомов паркинсонизма в период ослабления действия препарата леводопы (агонистов дофаминовых рецепторов, амантадина).

При «истощении» конца дозы прибегают к следующим мерам:

1. Дробление дозы леводопы с увеличением кратности ее приема и снижением ее разовой дозы (увеличение же числа приемов леводопы свыше 5–6 раз нерационально, в том числе в силу того, что разовая доза становится слишком низкой (субпороговой) и не обеспечивает необходимое «включение», а это, в свою очередь, ведет к появлению «непредсказуемых» флуктуаций).

2. Повышение разовой дозы леводопы с целью увеличения длительности периода ее действия может быть целесообразным, если разовая доза слишком мала (например, составляет 50 мг). Но если она уже достигла 150–200 мг, то дальнейшее повышение чревато возникновением дискинезий, галлюциноза и других психических расстройств, рикошетного нарастания тяжести периода «выключения».

3. Добавление ингибитора КОМТ или переход с двухкомпонентного препарата леводопы (леводопа/карбидопа или леводопа/бенсеразид) на трехкомпонентный — Сталево (леводопа/карбидопа/энтакапон).

4. Добавление АДР (пирибедила, прамипексола, ропинирола).

5. Добавление ингибитора МАО (разагилина или селегилина).

При замедленном наступлении или отсутствии эффекта разовой дозы леводопы рекомендуется принимать препарат на пустой желудок (не позже чем за час до еды и не ранее, чем через два часа после еды), чтобы облегчить всасывание леводопы. Ускорению всасывания препарата могут способствовать препараты, усиливающие моторику желудка, например домперидон.

Феномен «включение-выключение», особенно если он приобретает непредсказуемый характер, наиболее трудно поддается коррекции. Иногда непредсказуемые флуктуации связаны с назначением слишком малых доз леводопы, не обеспечивающих полноценного «включения». Увеличение разовой дозы леводопы (с увеличением интервалов между приемами), добавление ингибитора КОМТ и АДР могут перевести непредсказуемые флуктуации в предсказуемые. Для создания относительно стабильной концентрации леводопы в крови на уровне, превышающем порог эффекта, прибегают к частому приему леводопы в растворенном виде. Для быстрого выведения из состояния «выключения»

прибегают также к подкожным инъекциям агониста дофаминовых рецепторов апоморфина.

Застывания в период «выключения» корригируются так же, как феномен «истощения» конца дозы леводопы. Более трудны для лечения застывания, не связанные с фазой действия леводопы и возникающие в том числе и в период «включения». В этом случае часто необходимо не повышение, а снижение дозы леводопы. Важное значение имеет обучение приемам преодоления застываний (переступание через L-образную трость, танцевальные движения и т.д.), тренинг навыков произвольной регуляции ходьбы и поддержания равновесия, коррекция сопутствующих психопатологических явлений. Подход к коррекции различных вариантов моторных флуктуаций суммирован в табл. 7.

Лечение резистентных моторных флуктуаций. При неэффективности указанных выше мер прибегают к одному из трех методов:

- 1) к электростимуляции глубинных структур мозга через имплантированные электроды;
- 2) интрадуоденальному (через гастроеюностому) введению геля леводопы/карбидопы (дуодопы);
- 3) подкожной инфузии апоформина через помпу.

КОРРЕКЦИЯ ДИСКИНЕЗИЙ

При дистонии периода «выключения» эффективны те же меры, что и при феномене «истощения»

конца дозы. Для быстрого устранения гиперкинеза (в частности, утренней дистонии) рекомендуют принять леводопу в растворенной форме. Если с помощью модификации схемы дофаминергических препаратов не удастся добиться необходимого эффекта, дополнительно назначают баклофен, холинолитики, иногда прибегают и к инъекциям ботулотоксина.

При дискинезиях пика дозы и лечебного плато следует по возможности снизить разовую дозу леводопы, но это неизбежно ведет к нарастанию паркинсонического дефекта и увеличению длительности периода «выключения». В связи с этим многие больные предпочитают находиться в состоянии «включения», мирясь с дискинезиями, нежели в состоянии «выключения» без дискинезий. Для уменьшения дискинезий приходится также уменьшать дозу или отменять селегилин (разагилин усиливает дискинезии в меньшей степени). Добавление АДР при условии снижения дозы леводопы часто позволяет свести к минимуму дискинезию, не жертвуя эффектом. Дополнительный эффект можно получить при назначении амантадина, клоназепама или клозапина.

Двухфазные дискинезии не только хуже переносятся больными, но и труднее поддаются коррекции, чем дискинезии пика дозы. Добиться их полного регресса удается редко. В целом, двухфазные дискинезии требуют усиления противопаркинсонической терапии, и некоторым пациентам помогает увеличение дозы и частоты приема леводопы

Тип флуктуации	Меры коррекции
«Истощение» конца дозы	Увеличение числа приемов леводопы (при сохранении суточной дозы). Переход на прием препарата леводопы пролонгированного действия. Добавление ингибитора КОМТ (переход на Сталево). Добавление или замена агониста дофаминовых рецепторов. Добавление или замена ингибитора MAO B. Добавление амантадина. Оптимизация всасывания леводопы
Феномен «включения-выключения»	Добавление или замена агониста дофаминовых рецепторов. Добавление ингибитора КОМТ (Сталево). Добавление или замена ингибитора MAO B. Добавление амантадина. Прием леводопы в растворенном виде. Нейрохирургическое лечение
Замедленное начало действия, отсутствие «включения»	Оптимизация всасывания леводопы (прием не позже чем за час до еды и не раньше чем через два часа после еды, изменение диеты с приемом белковой пищи в вечернее время, прием антацидов, прием леводопы в растворенном виде, прием леводопы вместе с препаратом аскорбиновой кислоты)
Застывание	Обучение приемам преодоления застываний, тренинг ходьбы и поструральной устойчивости. Повышение или снижение дозы леводопы. Добавление или замена ингибитора MAO B. Добавление или замена агониста дофаминовых рецепторов (иногда со снижением дозы леводопы). Добавление амантадина. Нейрохирургическое лечение

либо добавление ингибитора КОМТ, АДР, ингибитора МАО В или амантадина с сохранением или снижением дозы леводопы. Препарат леводопы с замедленным высвобождением должен быть заменен стандартным препаратом. Часто дискинезии ослабляются при приеме леводопы в растворенном виде, позволяющем добиться более быстрого эффекта и уменьшить продолжительность «переходной» фазы. В некоторых случаях эффективно снижение числа приемов леводопы с повышением ее разовой дозы, позволяющим удлинить ее действие. Следующую дозу в этом случае принимают лишь после завершения дискинезии при ослаблении эффекта очередной дозы.

Возможен прием в первой половине дня «наслаивающихся» доз леводопы с короткими интервалами, что обеспечивает длительный период включения, по завершении которого неизбежно «прорывается» тяжелый гиперкинез, однако больной может контролировать время его наступления и оказывается готов к нему. При тяжелых, не контролируемых фармакотерапией дискинезиях — единственный шанс пациента заключается в нейрохирургическом вмешательстве.

Подход к коррекции лекарственных дискинезий при БП представлен в табл. 8.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА ПРИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

При проведении оперативных вмешательств следует в максимально возможной степени придерживаться привычной для пациента схемы приема противопаркинсонических средств, особенно препаратов леводопы. В день операции пациент должен принять утреннюю дозу препаратов. Нужно стараться не допускать пропусков приема леводопы и после оперативного вмешательства, при необходимости препарат может быть введен через назогастральный зонд. При длительных вмешательствах возможно и интраоперационное введение леводопы через назогастральный зонд. Все это обеспечивает более быстрое восстановление пациентов и позволяет избежать злокачественного синдрома, связанного с отменой леводопы.

В послеоперационном периоде у больных БП отмечается повышенная частота таких осложнений, как кишечная непроходимость, дисфагия, нарушения мочеиспускания, дыхательная недостаточность, что требует особого внимания. Следует также учитывать, что пожилые пациенты с БП склонны к развитию послеоперационной спутанности сознания

Таблица 8. Коррекция лекарственных дискинезий при болезни Паркинсона

Тип дискинезии	Меры коррекции
Дискинезия пика дозы	Снижение разовой дозы леводопы с увеличением числа ее приемов или прием препарата леводопы вместе с пищей. Снижение дозы или отмена препаратов, способных усиливать дискинезии (холинолитики, селегилин). Добавление амантадина. Добавление агониста дофаминовых рецепторов (со снижением дозы леводопы). Добавление антидискинетических средств (при хореоформном гиперкинезе — клоназепама, клозапина, флуоксетина, мirtазапина, леветирацетама, при дистонии — клоназепама, баклофена, холинолитика, при акатизии — бета-блокаторов, бензодиазепинов, налтрексона). Нейрохирургическое вмешательство
Дистония периода выключения	Меры, направленные на коррекцию феномена «истощения» действия дозы леводопы. Прием пролонгированных форм препаратов леводопы. Добавление ингибитора КОМТ. Добавление агонистов дофаминовых рецепторов. Прием леводопы в растворенном виде. Добавление холинолитиков, клоназепама, баклофена или тизанидина. Локальное введение ботулотоксина А
Двухфазные дискинезии	Увеличение разовой дозы препарата леводопы при увеличении или снижении числа приемов. Отмена препарата леводопы с замедленным высвобождением. Добавление ингибитора КОМТ, АДР, ингибитора МАО В (с сохранением или снижением дозы леводопы). Прием леводопы в растворенном виде. Оптимизация всасывания леводопы. Нейрохирургическое вмешательство

и галлюцинациям и требуют особенно тщательной и быстрой коррекции возможных дыхательных и метаболических расстройств. Одной из причин послеоперационной спутанности сознания у больных БП может быть задержка мочеиспускания и перерастяжение мочевого пузыря. Следует избегать препаратов, способных усиливать симптомы паркинсонизма (фенотиазины, дроперидол, метоклопрамид). В некоторых случаях фентанил и тиопентал временно усиливают ригидность; пропофол может спровоцировать кратковременные дискинезии. Нужно также избегать таких ингаляционных анестетиков, как галотан, способный у пациентов, страдающих вегетативной недостаточностью и принимающих леводопу, спровоцировать нарушение сердечного ритма.

ЛЕЧЕНИЕ НЕМОТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Лечение когнитивных нарушений

При выявлении когнитивного дефекта необходимо в первую очередь оптимизировать противопаркинсоническую терапию: снизить дозу или постепенно отменить препараты, способные оказывать отрицательное действие на когнитивные функции, прежде всего холинолитики. Дофаминергические средства (леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов), напротив, способствуют регрессу легких и умеренных когнитивных нарушений, компенсируя дефицит дофамина и восстанавливая функционирование фронтостриарных кругов, контролирующих функцию лобной коры. У больных с более поздней стадией заболевания применение леводопы и других дофаминергических средств может ухудшать когнитивные функции, поскольку доза, улучшающая моторный контроль, может оказаться избыточной для дофаминергических путей, регулирующих когнитивные функции.

С другой стороны, прогрессирование когнитивных нарушений сопряжено со снижением эффективности дофаминергических средств, в том числе препаратов леводопы, что может объясняться нарастанием удельного веса недофаминергических симптомов и дегенеративными изменениями в стриатуме. В этой ситуации не следует стремиться к излишней эскалации дозы леводопы с целью преодолеть развивающуюся резистентность. Как правило, это не приводит к желаемому результату, но повышает риск осложнений. Вместе с тем нужно избегать отмены леводопы и любых резких изменений схемы лечения. Позитивное действие на когнитивные функции может оказать коррекция ортостатической гипотензии, аффективных нарушений (прежде всего депрессии), сопутствующих заболеваний, прежде всего гипотиреоза, дефицита витаминов, сердечной недостаточности.

На стадии деменции наиболее обосновано применение ингибиторов холинэстеразы, корригиру-

ющих один из основных механизмов ее патогенеза — дефицит холинергических систем. По данным плацебо-контролируемых исследований, благоприятное влияние на психический статус пациентов с деменцией оказывает и мемантин, который можно использовать в качестве монотерапии (при непереносимости ингибиторов холинэстеразы) либо в комбинации с холиномиметиками.

Лечение психотических нарушений

Устранение провоцирующих факторов включает меры по ликвидации водно-электролитных нарушений, коррекции нарушений зрения, терапии сопутствующих заболеваний, оптимизации противопаркинсонической терапии, отмену других препаратов, способных спровоцировать психоз (средств с холинолитическим действием, анксиолитиков, антигистминных средств). Для исключения мозговой гематомы или инсульта могут потребоваться КТ или МРТ головы. При коррекции схемы противопаркинсонической терапии нужно иметь в виду, что психоз может спровоцировать любой противопаркинсонический препарат, а также тот факт, что галлюцинаторно-бредовые нарушения чаще возникают у лиц, принимающих комбинацию противопаркинсонических средств. Поэтому из прагматических соображений связывать развитие психоза следует не с каким-то одним из набора назначенных препаратов, даже если он был назначен непосредственно перед развитием психоза, а с эффектом всей комбинации. Исходя из этого, следует не искать «препарат-виновник», а последовательно удалять препараты, характеризующиеся наиболее низким соотношением противопаркинсонической активности и психогенного потенциала, обычно в следующем порядке: холинолитик — селегилин — амантадин — агонист дофаминовых рецепторов — ингибитор КОМТ. При сохранении психоза в последнюю очередь следует снизить дозу леводопы (но ее полная отмена грозит развитием угрожающей жизни острой декомпенсации БП!).

Антипсихотические средства показаны при необходимости быстрого купирования ПН, а также в том случае, когда критическое для коррекции психотических нарушений снижение дозы леводопы угрожает значительным ограничением двигательной активности. Применение «типичных» нейролептиков и некоторых атипичных нейролептиков (рисперидон, оланзапин), эффективно блокирующих D₂-рецепторы, чревато резким усугублением симптомов паркинсонизма вплоть до акинетического криза. Этот же недостаток свойственен арипипразолу и зипразидону. Препаратами выбора для купирования ПН у больных паркинсонизмом являются клозапин и кветиапин, риск экстрапирамидных осложнений при применении которых сведен к минимуму. *Ингибиторы холинэстеразы* способствуют коррекции психотических нарушений за счет усиления активности холинергической си-

стемы. Они оказывают более медленное действие, чем нейролептики, однако в долгосрочной перспективе на фоне их приема потребность в приеме нейролептиков уменьшается, что может улучшать долгосрочный прогноз.

Лечение нарушений сна и бодрствования

У значительного числа больных с БП нарушается сон, что часто требует коррекции схемы противопаркинсонической терапии. Иногда затруднение засыпания вызвано препаратами леводопы, агониста дофаминовых рецепторов или амантадина (обычно это наблюдается лишь в начале лечения) — в этом случае следует временно снизить или отменить вечернюю дозу препарата, оставив суточную дозу неизменной. Но значительно чаще нарушения сна и прежде всего ночные пробуждения вызваны усилением симптомов паркинсонизма в ночное время. В этом случае, наоборот, следует увеличить вечернюю дозу леводопы или, что лучше, заменить стандартный препарат леводопы средством пролонгированного действия либо назначить агонист дофаминовых рецепторов непосредственно перед сном. Удлинить действие леводопы можно также с помощью антагониста КОМТ (Сталево) или ингибитора МАО типа В. Если действие дофаминергических средств не удается «растянуть» на всю ночь, то больному рекомендуется дополнительно принять при пробуждении стандартный или быстродействующий препарат леводопы.

Если коррекция противопаркинсонической терапии не устранила инсомнию, то показано дополнительное назначение антидепрессантов с седативным действием (например, тразодона и др.).

При повышенной дневной сонливости следует попытаться нормализовать ночной сон, выявить и провести коррекцию синдрома апноэ во сне, установить оптимальный для больного режим дневной активности, скорректировать ортостатическую гипотензию и гипотензию после приема пищи. Если гиперсомния связана с приемом избыточной дозы леводопы или АДР, следует рассмотреть возможность ее снижения.

Лечение вегетативных нарушений

Для коррекции ортостатической гипотензии рекомендуют увеличить потребление соли и воды, спать на кровати с высоким изголовьем, прибегать к бинтованию нижних конечностей эластичным бинтом (до уровня паха), по возможности отменить диуретики и сосудорасширяющие средства. Фармакологическое лечение включает применение кортикостероида с минералокортикоидной активностью флудрокортизона (0,1–0,3 мг/сут), иногда в сочетании с альфа-адреномиметиком мидодрином (5–10 мг 3 раза в день), пиридостигмин 30–60 мг 2–3 раза в день. При этом следует контролировать

артериальное давление в положении лежа, которое на фоне приема флудрокортизона и мидодрина может резко повышаться.

Меры, применяемые для коррекции других вегетативных нарушений, представлены в табл. 9. Вегетативные нарушения, возникающие или усиливающиеся в различные фазы действия леводопы, могут быть скорректированы лишь при оптимизации дофаминергической терапии. С другой стороны, коррекция некоторых вегетативных нарушений (прежде всего ортостатической гипотензии — например, с помощью флудрокортизона) иногда позволяет поднять дозу леводопы до терапевтического уровня, если этому препятствует гипотензивный эффект леводопы, который нередко проявляется у пожилых лиц с поздней стадией БП.

Лечение болевых синдромов

Прежде всего необходима оценка локализации, характера, природы, интенсивности боли, установление ее связи с БП. Если боль имеет механический характер, связана с локальной болезненностью и ограничением подвижности того или иного сустава или отдела позвоночника, необходим поиск альтернативной причины болевого синдрома (например, скелетно-мышечной патологии) и ее коррекция.

Если боль предположительно связана с БП (ее возникновение совпадает по времени с появлением или нарастанием симптомов паркинсонизма, а ее локализация конгруэнтна симптомам паркинсонизма), особенно при субоптимальном контроле симптомов паркинсонизма или моторных флуктуаций и дискинезий, необходима коррекция противопаркинсонической терапии.

При наличии так называемой первичной центральной (неврогенной) боли, сохраняющейся после оптимальной коррекции противопаркинсонической терапии, возможно пробное применение антидепрессантов (амитриптилин, венлафаксин и др.). Учитывая сложный генез боли у многих больных, целесообразна мультимодальная терапия, включающая воздействие на все возможные механизмы боли, в том числе различные варианты кинезотерапии.

Нейрохирургическое лечение болезни Паркинсона

Стереотаксическое нейрохирургическое вмешательство показано в тех случаях, когда у пациентов с БП с помощью оптимальной медикаментозной терапии не удастся скорректировать тремор, моторные флуктуации и дискинезии, а также в тех случаях, когда дозу препаратов леводопы не удастся довести до оптимальной из-за побочных эффектов (например, дискинезий). Существует два типа операций: деструктивные (паллиотомия, таламотомия, субталамотомия) и стимуляционные (высокочастотная стимуляция субталамического ядра, таламуса или бледного шара через вживленные в них электроды).

Таблица 9. Лечение вегетативных нарушений при БП

Синдромы	Вегетативные нарушения
Ортостатическая гипотензия	Увеличение потребления жидкости, соли. Коррекция анемии. Кофеин-содержащие продукты в первой половине дня. Коррекция противопаркинсонической терапии. Тугое бинтование нижних конечностей до уровня паховых складок. Высокое изголовье кровати. Исключить переедание и перегревание. Флудокортизон, мидодрин, домперидон, пиридостигмин, НПВС
Тошнота и рвота	Домперидон (избегать церукала). Снижение дозы или замена АДР. Гидроксизин
Гастропарез, запоры	Отмена холинолитиков. Диета с высоким содержанием пищевых волокон. Адекватное потребление жидкости (до 2 л в день). Увеличение двигательной активности. Домперидон, слабительные
Учащенное императивное мочеиспускание	Избегать приема жидкости на ночь. Исключить инфекцию мочевыводящих путей или простаты. Коррекция противопаркинсонической терапии (если связано с флуктуациями). Трициклические антидепрессанты, оксибутинин, толтеродин, троспиум, солифенацин. При затрудненной инициации и неполном опорожнении — тамсулозин, теразозин, доксазозин (возможно усугубление ортостатической гипотензии)
Ночная полиурия	Адиуретин, десмопрессин (минирин)
Эректильная дисфункция	Повышение дозы дофаминергических средств (если необходимо). Исключить препараты, способные вызвать дисфункцию. Коррекция аффективных нарушений. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (силденафил, варденафил или тадалафил — не более 1 раза в день)
Сиалорея	Коррекция противопаркинсонической терапии, в том числе флуктуаций. Жевательная резинка для стимуляции глотательных движений. Холинолитики (1 % атропин под язык 2 раза в день, бипериден или тригексифенидил), трициклические антидепрессанты, гликопирролат, локальные инъекции ботулотоксина А в слюнные железы. Хирургическое вмешательство или лучевая терапия в резистентных случаях

В силу большей безопасности, отсутствия риска необратимого повреждения мозга, возможности двустороннего воздействия высокочастотная стимуляция глубинных структур мозга, прежде всего субталамического ядра, через имплантированные электроды в последние годы стала предпочтительным вариантом нейрохирургического вмешательства.

Мишенями для глубокой стимуляции мозга в настоящее время чаще всего служат субталамическое ядро, внутренний сегмент бледного шара и Vim-ядро таламуса. Выбор оптимальной точки-мишени у каждого конкретного пациента осуществляется в специализированном центре совместно с неврологом и нейрохирургом. При отборе больных строго соблюдаются критерии:

- длительность заболевания не менее пяти лет;

- стадия заболевания по Хен-Яру — не ниже третьей;
- высокая эффективность леводопы при проведении фармакологической пробы;
- высокая степень повседневной активности (не менее 60–70 % по шкале Шваба-Инганда) в периоде «включения».

Как правило, оперативные вмешательства проводятся пациентам до 75 лет. Важным условием направления на оперативное вмешательство является отсутствие выраженных когнитивных или аффективных расстройств, в частности глубокой депрессии с суицидальными мыслями. Противопоказаниями к оперативному лечению являются также острый психоз, алкогольная и наркотическая зависимость, выраженная церебральная атрофия или очаговые поражения мозга (по данным МРТ),

а также наличие коагулопатии, сахарного диабета, иммуносупрессии, прием антикоагулянтов.

Нейрохирургическое вмешательство позволяет ослабить дискинезии и тремор, уменьшить выраженность и тяжесть периода «выключения». Тем не менее оно не позволяет отказаться от лекарственной терапии, хотя создает условия для ее оптимизации. Кроме того, после оперативного вмешательства обычно не устраняются симптомы (например, нарушения ходьбы), которые сохраняются в периоде «включения».

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Лечение БП не ограничивается фармакотерапией и должно включать индивидуальную программу реабилитации, направленную на восстановление или компенсацию нарушенных функций и поддержание сохранных функций. Реабилитация должна проводиться мультидисциплинарной командой и быть направлена на поддержание мобильности, бытовой независимости и качества жизни. Она включает лечебную гимнастику, речевую и функциональную терапию. Основным смысл реабилитации заключается в активации сохранных путей моторного контроля, не требующих участия пораженных базальных ганглиев. Программы физической активности способствуют укреплению мышц, поддержанию мобильности, гибкости и ловкости. Регулярные физические

упражнения, включающие длительную ходьбу, аэробные упражнения, упражнения в изометрическом режиме, на растяжение и координацию, способны улучшить мобильность больного. Более того, регулярные занятия физическими упражнениями, как показывают экспериментальные данные, обладают нейропротективным потенциалом.

ВМЕСТО ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Приведенные выше рекомендации позволяют при правильном подходе к диагностике и умении своевременно корригировать лечение в зависимости от его эффекта получить оптимальный на сегодняшний день результат, конечно, пока бесконечно далекий от идеального или желаемого. К сожалению, клиническая реальность далека и от сегодняшнего оптимума — диагностические ошибки, недостаточная осведомленность врачей о современных возможностях терапии, недостаточные материальные возможности, необходимые для проведения лечения на современном уровне, а с другой стороны, пустая трата средств на необоснованные госпитализации, проведение так называемой сосудистой терапии основанной на архаичных представлениях, — дополнительно снижают эффективность терапии. Тем не менее это устранимо организационными усилиями по созданию специализированной системы и проведению образовательных регионарных программ, которые являются неременной частью терапевтических мероприятий.