

Алгоритм лечения ранних стадий болезни Паркинсона

В.Л. Голубев

В медицинской практике нередко встречаются ситуации, когда безуспешное лечение становится следствием неточной или ошибочной диагностики. Распознавание начальных стадий болезни Паркинсона часто осуществляется с большим трудом. Дебют этого заболевания всегда развивается субклинически, и проходит немало времени (иногда не один год), прежде чем ухудшающееся самочувствие заставит больного обратиться к врачу. В настоящее время разработаны достаточно четкие клинические критерии диагностики болезни Паркинсона. Они эффективны на развернутых стадиях заболевания и несомненно полезны для ранней диагностики, хотя в последнем случае их “разрешающая способность” не столь высока. Согласно этим диагностическим критериям, чтобы поставить диагноз болезни Паркинсона, нужно сделать три “шага”: распознать синдром паркинсонизма, исключить другие заболевания и найти симптомы, подтверждающие болезнь Паркинсона.

В целом современная концепция лечения болезни Паркинсона предполагает два стратегических подхода: поиск средств, способных замедлить, задержать или остановить ее прогрессирование, и создание новых, более эффективных способов симптоматической терапии. Последний подход считается в настоящее время основным.

На ранних фазах заболевания врач еще не видит у пациента тех серьезных проблем, которые столь характерны для поздних стадий заболевания. Тем не менее уже на первых этапах болезни Паркинсона перед врачом неизбежно встает ряд задач, иногда весьма простых и требующих корректного разрешения.

Поставив диагноз болезни Паркинсона, врач, прежде чем начинать

лечение, обычно решает следующий круг вопросов.

- Когда следует начинать лечение и с каких лекарственных средств?
- Это должна быть монотерапия одним антипаркинсоническим препаратом или предпочтительнее сразу начинать комплексное лечение?
- Следует ли применять на самых ранних стадиях болезни дофаминергические средства?
- На каком этапе болезни прибегать к комбинации дофаминергических и недофаминергических препаратов?
- Какое место в схеме лечения должна занимать нефармакологическая терапия болезни Паркинсона?
- Какие проявления этой болезни требуют применения специальных средств симптоматического действия?
- Как преодолевать так называемые ранние побочные эффекты заместительной терапии болезни Паркинсона?

Впервые поставленный диагноз болезни Паркинсона не обязательно требует немедленного начала лекарственной терапии.

Первое обращение пациента за врачебной помощью чаще всего обусловлено непонятным для него ухудшением самочувствия, смутной тревогой за свое состояние здоровья и (или) ухудшением адаптации больного в повседневной бытовой и (или) профессиональной деятельности. Таким образом, пытаясь найти ответ на первый вопрос (“когда следует начинать лечение?”), врач должен проанализировать целый ряд обстоятельств, от которых может зависеть ответ на этот вопрос.

К числу таких обстоятельств на всех стадиях заболевания, в том числе и при первом обращении пациента к врачу, относятся следующие факторы, каждый из которых может оказаться значимым для того или иного больного.

- Тяжесть заболевания (выраженность основных симптомов).

- Длительность заболевания и темп его прогрессирования.
- Возраст больного.
- Сопутствующие заболевания.
- “Личная ситуация”, которая включает характер профессиональной деятельности, семейное положение и микросоциальное окружение больного в семье, особенности его отношения к своей физической “несостоятельности” и к врачу, установка на лекарственное лечение, ожидания больного, особенности его личности и актуальное психическое состояние.

Совокупность перечисленных выше факторов (их можно сгруппировать в объективные и субъективные) позволяет максимально точно ответить на главный вопрос, важный для определения времени начала лечения: **“Какова степень функциональных нарушений у данного больного?”** или, иными словами, влияет ли она на социальную адаптацию (профессиональную и повседневную активность) больного. Эти субъективные и объективные факторы в своей совокупности и дают врачу основание для того, чтобы предложить больному лечебную помощь и приступить к лечению, предварительно обсудив ее с пациентом.

Основные факторы, влияющие на оценку степени функциональных нарушений:

- субъективные факторы (особенности личности больного, его самооценка, психологическая установка на то или иное лечение, наличие эмоционально-аффективных расстройств и их характер и пр.);
- объективные факторы (выраженность основных двигательных симптомов).

Планируя стратегию лечения, врач имеет в своем арсенале разные варианты медикаментозной терапии, оперативное лечение, нелекарственные терапевтические подходы, социальную поддержку.

Принципы медикаментозной терапии болезни Паркинсона в значитель-

Валерий Леонидович Голубев – профессор, зав. кафедрой неврологии ФУВ ММА им. И.М. Сеченова.

ной степени основаны на современных представлениях о функционировании дофаминергического синапса и патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Эти принципы нацелены на использование средств, позволяющих: 1) увеличить синтез дофамина (ДА) в мозге; 2) стимулировать выброс ДА из пресинаптической терминали и блокировать его обратное поглощение пресинаптическими структурами; 3) задержать распад (катаболизм) ДА; 4) стимулировать постсинаптические ДА-рецепторы; 5) препятствовать прогрессирующей гибели нейронов и замедлить течение заболевания.

Начальная стадия заболевания сопровождается обычно слабо или умеренно выраженными клиническими проявлениями, которые вполне можно успешно контролировать не леводопой, а менее сильнодействующими дофаминергическими средствами, не содержащими леводопу. В условиях России на выбор пациентом конкретных препаратов оказывает существенное влияние, помимо их наличия в аптечной сети, его социоэкономический статус (финансовые возможности больного). Достаточно высокая стоимость некоторых препаратов заставляет иногда учитывать и этот фактор.

К числу таких препаратов относятся: амантадины (мидантан и ПК-Мерц), селективные ингибиторы МАО (юмекс, селегилин) и, конечно, агонисты дофаминовых рецепторов, список которых продолжает пополняться всё новыми и новыми формами. Лечение начальных стадий заболевания указанными средствами возможно как в виде монотерапии (чаще), так и в виде различных комбинаций перечисленных препаратов (реже). Именно этот комплекс фармакологических средств рекомендуется для лечения начальных (I–II) стадий болезни Паркинсона. Целью терапии является восстановление нарушенных функций при минимальных эффективных дозах.

Лечение начальных (I–II по Hoehn и Yahr) стадий заболевания:

- амантадины (мидантан или ПК-Мерц);
- селективные ингибиторы МАО-B (юмекс или его аналоги);
- ДА-агонисты (мирапекс, проноран и другие агонисты).

Что касается ингибиторов КОМТ (комтан, тасмар), то их эффективность

на ранних стадиях болезни Паркинсона также показана в специальных исследованиях, но их применение на ранних этапах заболевания еще не превратилось в традицию и нуждается в дальнейшем накоплении наблюдений.

Все перечисленные лекарственные средства несомненно уступают в своей эффективности дофаминсодержащим препаратам, но вполне подходят для лечения первых этапов заболевания. Если же их терапевтическую эффективность сравнивать не с леводопой, а между собой, то обнаруживается не столь разительное отличие в их антипаркинсоническом действии. Тем не менее большинство агонистов ДА-рецепторов пусть незначительно, но все-таки эффективнее амантадинов и ингибиторов МАО, сохраняют дольше способность проявлять антипаркинсоническую активность по сравнению с леводопой и, что еще важнее, обеспечивают несколько лучшие отдаленные перспективы для пациента. Изучение свойств ДА-агонистов теоретически предполагает наличие у них и некоторых других преимуществ. Поэтому они пользуются предпочтением у большинства исследователей. Однако практически врачу не стоит слишком преувеличивать эти преимущества. Они действительно имеют место, но не столь выражены, как того хотелось бы, и, более того, клинически они не всегда заметны.

Некоторые преимущества ДА-агонистов по сравнению с другими антипаркинсоническими препаратами:

- возможность получения терапевтического эффекта без применения дофаминсодержащих препаратов (в том числе и на поздних стадиях);
- более пролонгированный лечебный эффект (по сравнению с леводопой);
- наличие нейропротекторных свойств:
 - антиапоптозное;
 - антиэксайтотоксичное;
 - антиоксидантное.

Считается, что потенциально ДА-агонисты способны: на ранних стадиях – отсрочить назначение леводопы, на поздних стадиях – уменьшить дозу леводопы. На практике же удается иногда решить лишь первую задачу и очень редко – вторую. Справедливо-сти ради следует признать, что и это не так уж и мало.

Таким образом, если при первом визите больного врач видит очень сла-

бо выраженные симптомы с минимальным снижением функциональных возможностей, то ДА-агонисты могут и не назначаться. Мидантан (или юмекс) будет вполне адекватным антипаркинсоническим препаратом, обладающим к тому же и нейропротективным действием. Если же клинические проявления таковы, что требуется более эффективный дофаминергический препарат, то более показанным будет ДА-агонист.

При ухудшении состояния (переход в III стадию), которое рано или поздно, но обязательно наступает независимо от характера лечения, рекомендуется увеличение дозы этих же препаратов, что обычно приводит к улучшению самочувствия, повышает адаптацию и качество жизни больного. И лишь при последующем ухудшении, которое, к сожалению, миновать никому не удастся и которое характеризуется появлением постуральных расстройств (III стадия), ставится вопрос о назначении дофаминсодержащего препарата.

Жестких критериев, указывающих на оптимальное время начала лечения леводопой или дофаминсодержащими препаратами, не существует. Известен лишь принцип, согласно которому не следует торопиться с ранним назначением леводопы, как и не следует быстро форсировать ее дозу, добиваясь по возможности отсрочки ее применения. Полезно ориентироваться при этом и на возраст пациента. Если позволяет состояние больного, лучше не начинать лечение леводопой у лиц моложе 60–70 лет. У пожилых же пациентов с болезнью Паркинсона средством выбора при лечении даже начальных стадий заболевания являются дофаминсодержащие препараты (обычно Мадопар или наком), к которым в случае такой необходимости добавляются ДА-агонисты, ингибиторы МАО, ингибиторы КОМТ и другие средства.

Лечение последующих этапов болезни:

- увеличение дозы мидантана, юмекса и (или) ДА-агонистов;
- назначение дофаминсодержащего препарата;
- основные ориентиры в выборе дозы дофаминсодержащего препарата;
- **откликаемость** пациента на предложенную (минимальную) дозу;
- улучшение показателей его **адаптивности** в быту и на работе.

Как видно из таблицы, основным ориентиром в выборе дозы дофаминсодержащего препарата служит **откликаемость** больного на предложенную минимальную дозу Мадопара (накома, дуэллина, сталево и т.д.), а также ее **переносимость**. При выраженной клинической картине слишком низкая доза (например, четверть таблетки Мадопара-250) может оказаться настолько недостаточной для данного пациента, что ее эффект может остаться просто незамеченным как пациентом, так и врачом. Как правило, первая (стартовая) доза Мадопара составляет 125 мг в день (одна капсула или половина таблетки Мадопара-250). Иногда этой дозы вполне достаточно, чтобы удовлетворительно компенсировать больного или вернуть ему состояние более или менее приемлемой адаптации. Главный и вполне достаточный повод для любого увеличения дозы дофаминсодержащего препарата всегда заключается только в ухудшении адаптированности больного на работе и в быту.

Таким образом, по мере прогрессирования заболевания арсенал используемых антипаркинсонических средств, как правило, расширяется и большинство больных получает комплексное лечение, которое заключается в той или иной комбинации вышеупомянутых препаратов. Все они не только хорошо сочетаются, но и потенцируют эффект друг друга. Правда, при этом повышается стоимость такого лечения.

На ранних и особенно на последующих этапах течения заболевания полезно учитывать также, какой из кардинальных симптомов паркинсонизма (акинезия, ригидность или тремор) является ведущим в клинической картине. Если составить таблицу, в которой напротив каждого из перечисленных симптомов расположить ряд антипаркинсонических препаратов начиная с самого эффективного и кончая наименее действенным по отношению к нему, то такие ряды примут весьма характерный вид.

Основные симптомы паркинсонизма и сравнительная эффективность антипаркинсонических препаратов:

акинезия: леводопа > ДА-агонисты > амантадины > холинолитики > юмекс;

ригидность: леводопа > ДА-агонисты > холинолитики > амантадины > юмекс;

тремор*: леводопа > холинолитики > ДА-агонисты > амантадины > юмекс.

Холинолитики (антихолинергические препараты) становятся менее популярными в лечении болезни Паркинсона. Их побочные эффекты, ограниченная эффективность и целый ряд серьезных противопоказаний, в том числе ятрогенное снижение когнитивных функций, делают их применение при болезни Паркинсона весьма ограниченным. Не рекомендуется их назначение у лиц старше 50–60 лет. Лишь у пациентов молодого возраста на ранних этапах заболевания при хорошей откликаемости и переносимости становится оправданным их применение.

Таким образом, решение вопроса о сроках начала лечения, стартовой дозе препарата и последующем ее титровании, включении в схему лечения других антипаркинсонических средств решается, как уже говорилось выше, строго индивидуально с учетом синдромальных особенностей паркинсонизма, возраста больного, характера его профессиональной деятельности и, что иногда очень важно, отношения самого пациента к своей физической несостоятельности, его психологической реакции на заболевание и действия врача. Описанная выше стратегия лечения ранних стадий болезни Паркинсона допускает, следовательно, возможность выбора в решении обсуждаемых вопросов, что и определяет принципиальную возможность индивидуального подхода к каждому конкретному пациенту, без чего невозможно эффективное лечение и сотрудничество с ним.

Что касается нефармакологических подходов к лечению (социальная поддержка и психотерапия, советы по режиму двигательной активности и профессиональной деятельности, ха-

рактеру питания и т.д.), то они уместны на всех стадиях этого заболевания, а некоторые из нефармакологических подходов могут применяться и на самых ранних его этапах. Важно разъяснить больному, что ему одинаково нежелательны как избыточная физическая активность, так и чрезмерное избегание ее. Оптимальным будет для него сохранение на прежнем уровне того режима двигательной активности (впрочем, как и психической), к которому он привык. Сохранение привычного темпа жизни и тех стереотипов, которые были ему свойственны до болезни, и стремление удержать свою активность на прежнем уровне – вот та стратегия, которой должен придерживаться пациент.

Нефармакологическое лечение:

- социальная поддержка и психотерапия;
- диета;
- ЛФК, массаж, физиотерапия;
- лекарственные каникулы;
- фототерапия;
- депривация сна;
- электросудорожная терапия;
- транскраниальная магнитная стимуляция;
- **физическая активность;**
- хирургическое лечение;
- приспособления, улучшающие качество жизни;
- психотерапия.

Здесь особенно важное значение придается рекомендациям по физической активности. На ранних стадиях заболевания применяются физические нагрузки, уровень которых может быть достаточно высоким и предполагает преодоление внешних препятствий:

- ходьба через дверной проем;
- адаптированные занятия карате или другими видами бойцовских искусств;
- танцы (все формы);
- игры с мячом;
- передвижение по пересеченной местности (в том числе на лыжах);
- хорошо структурированная, “мягкая” аэробика.

На последующих этапах заболевания физическая нагрузка должна быть дозированной; здесь она уже не предусматривает преодоления внешних препятствий и значительных усилий:

- обычная ходьба;
- ходьба на месте;

* Имеется в виду тремор покоя. По отношению к тремору действия (постуральному и кинетическому) более эффективным препаратом является обзидан. Последний обычно сочетается с другими вышеупомянутыми антипаркинсоническими средствами. В целом все антипаркинсонические препараты менее эффективны по отношению к тремору, чем к акинетико-ригидному синдрому. Тремор – особая проблема, требующая специального обсуждения.

- тренажеры, обладающие низким сопротивлением;
- упражнения для стоп и подъем по ступенькам;
- имитация гребли на тренажере;
- плавание.

Основные двигательные симптомы, на которые нацелен тренинг, включают: ригидность, гипокинезию, нарушения походки, нарушения устойчивости и позы, подвижность в постели. Превентивно применяются также дыхательные упражнения (на поздних этапах болезни им свойственна гиповентиляция, и пневмония становится опасной для них).

Используются и такие программы физической активности, которые требуют участия специально подготовленного методиста:

- релаксирующие и мобилизирующие техники;
- групповые занятия;
- тренинг с мультисенсорным воздействием;
- реабилитация нарушений ходьбы (ходьба в толпе, через дверной проем, по разным поверхностям, медленная и быстрая ходьба, ходьба с разной длиной шага и т.д.);
- упражнения, направленные на тренировку устойчивости.

Функциональный тренинг, включающий манипуляции с окружающими предметами, ритмическая физическая нагрузка и т.д. не только уменьшают гипокинезию, ригидность и походку, но и достоверно снижают такие показатели, как баллы в шкале UPRDS, улучшают когнитивные функции и настроение.

Широко используются различные приспособления, улучшающие качество жизни. Эти мероприятия в англоязычной литературе получили даже специальное название “модификации окружающей среды в целях безопасности и комфорта”.

В некоторых случаях для больного становится особо актуальной симптоматическая терапия других (в том числе не двигательных) симптомов и синдромов. Имеются в виду депрессия, дизартрия, сialорей, боли, запоры, нарушения поведения во время ночного сна и при пробуждениях, пароксизмы профузного гипергидроза и др. Некоторые из этих симптомов иногда выходят на передний план в клинической картине и становятся главными дезадаптирующими проявлениями, снижающими качество жизни.

Перечень отдельных симптомов и синдромов, которые могут потребовать дополнительного симптоматического лечения:

- депрессия и (или) тревога;
- дизартрия и (или) дисфагия;
- сialорей;
- тремор действия;
- болевой синдром;
- запоры;
- расстройства поведения, связанные с быстрым сном;
- пароксизмы профузного гипергидроза;
- дневная сонливость;
- инсомния;
- сонные апноэ;
- синдром “беспокойных ног”;
- симптомы периферической вегетативной недостаточности*, в том числе сексуальная дисфункция;
- постуральные нарушения и падения*.

Лечение различных проявлений болезни Паркинсона может потребовать привлечения терапевта, психолога, психотерапевта, логопеда и врачей других специальностей. Их усилия могут способствовать более эффективному лечению, улучшению качества жизни и иногда снижению дозы некоторых лекарственных антипаркинсонических средств.

Наконец, дополнительная фармакотерапия недофаминаргическими средствами, включая препараты с нейропротекторными свойствами; антиглутаматные (NMDA-антагонисты) и антиапоптозные средства; антиоксиданты; средства, улучшающие метаболизм в мозге; нейротрофические факторы; иммуномодуляторы, проводится обычно регулярными повторными курсами как вспомогательная, но стратегически важная лекарственная терапия. И хотя многие представители этих фармакологических групп препаратов по своей эффективности оставляют желать лучшего, именно с ними связывают перспективы более успешной терапии болезни Паркинсона в будущем.

При лечении сопутствующих, в том числе соматических, заболеваний больному нежелательно назначение препаратов с нейролептическими свойствами и блокаторов кальциевых каналов.

Основные направления в выборе недофаминаргических препаратов –

* Симптомы, которые чаще встречаются на последующих этапах болезни.

нейропротекторная (помимо мидантана, юмекса и ДА-агонистов), общеукрепляющая (и симптоматическая) терапия:

- антиглутаматные (антиэксайтотоксические) средства;
- средства, улучшающие метаболизм в мозге;
- антиоксиданты;
- другие (витамины С и Е, альфа-липоевая кислота и др.).

Ранние побочные эффекты дофаминергических средств (тошнота, рвота, анорексия, ортостатическая гипотензия, реж – другие симптомы) преодолеваются изменением (снижением) рекомендованной дозы, советами по диете, реж – сменой препарата или назначением дополнительных лекарственных препаратов. Как правило ранние побочные эффекты не столь трудны для коррекции, как поздние побочные эффекты, и в большинстве случаев удается адаптировать к ним пациента, не прибегая к отмене антипаркинсонического средства.

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты дофаминергических препаратов на ранних этапах лечения:

- тошнота;
- рвота;
- анорексия;
- ортостатическая гипотензия;
- инсомния;
- другие.

Вопросы хирургического лечения болезни Паркинсона с применением конструктивных и деструктивных методов редко становятся актуальными на ранних ее стадиях и чаще всего обсуждаются на более поздних этапах, когда фармакотерапия перестает справляться с возложенными на нее задачами и теряет свою эффективность.

Оценивая новые терапевтические подходы, всегда полезно помнить о незримом присутствии плацебо-эффекта, который реализуется, как недавно было показано, при участии тех же дофаминергических систем мозга и имеет место при всех заболеваниях, в том числе и при болезни Паркинсона. Эти больные нуждаются в адекватной психотерапии и социальной поддержке, организации специальных обществ и Интернет-сайтов (которых уже достаточно много), где они могут получить ответы на свои вопросы. ●