

Алгоритм лечения развернутых стадий болезни Паркинсона

Н.В. Фёдорова, И.П. Чигирь, Т.К. Кулуа

При длительном течении болезни Паркинсона (БП) и многолетней терапии ДОФА-содержащими средствами (ДСС) наступают изменения типичной клинической картины заболевания [1–3, 8]. Основными проявлениями этих изменений являются моторные флуктуации и лекарственные дискинезии.

Факторы, приводящие к моторным флуктуациям и дискинезиям, можно классифицировать следующим образом [9, 10, 12]:

1) фактор **биологический**, обусловленный прогрессирующей дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции и утратой способности синтезировать дофамин;

2) фактор **фармакокинетический**, обусловленный нарушением фармакокинетики леводопы (процессы всасывания, прохождения через ГЭБ, распределения в головном мозге, нарушения захвата леводопы дофаминергическими нейронами, выделения синтезируемого дофамина в симпатическую щель);

3) фактор **фармакодинамический**, обусловленный нарушением адекватного кругооборота дофамина в синаптической щели, нарушением его взаимодействия с постсинаптическими ДА-рецепторами в условиях изменения их чувствительности при прогрессирующей БП.

Клинические особенности поздних стадий БП можно классифицировать как моторные и немоторные (рис. 1). К моторным осложнениям относятся двигательные флуктуации и лекарственные дискинезии.

Двигательными флуктуациями называют колебания двигательной активности пациента в течение дня. Они возникают в случае гибели 90–95% nigростриарных нейронов.

Феномен истощения эффекта разовой дозы (wearing-off phenomenon) проявляется укорочением времени действия дозы леводопы. В начале лечения у большинства больных действие леводопы при трехкратном приеме проявляется равномерным эффектом в течение суток. Первым признаком истощения эффекта разовой дозы является ухудшение состояния по утрам после ночного перерыва в приеме лекарств или при пропуске очередного приема днем – эффект разовой дозы прекращается до времени следующего приема [11]. Частота этого феномена возрастает с увеличением продолжительности леводопатерапии и увеличением величины суточной дозы ДСС [7].

Отсроченное, но своевременное начало терапии леводопы при нарушении повседневной активности и качества жизни больных, применение невысоких доз в начальном этапе терапии, а также назначение пролонгированных форм ДСС приводит к более позднему возникновению этого феномена.

Феномен “включения–выключения” (on-off) проявляется быстрым (в пределах 15 мин) наступлением и быстрым прекращением эффекта разовой дозы ДСС. При этом у больных отмечается разная выраженность феномена в течение суток – только по утрам (24%), днем (16%), вечером (14%). Патогенез его остается неясным, достоверной связи его с колебанием уровня леводопы в плазме не установлено.

Для коррекции уже возникших феноменов истощения однократной дозы ДСС и “включения–выключения” рекомендуется несколько подходов:

– увеличение кратности приема и величины суточной и однократной дозы леводопы, при этом важно чтобы не превышались пределы терапевтической дозы;

Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра неврологии.
 Центр экстрапиримидных заболеваний нервной системы Минздрава-соцразвития России.

Наталья Владимировна Фёдорова – докт. мед. наук, профессор.

Ирина Платоновна Чигирь – канд. мед. наук.

Тасо Карловна Кулуа – канд. мед. наук.



Рис. 1. Схема особенностей поздних стадий БП.

– назначение пролонгированной формы препаратов леводопы, лучше в комбинации со стандартными формами;

– добавление агониста дофаминовых рецепторов, что обеспечивает более длительную стимуляцию рецепторов стриатума;

– добавление ингибиторов ферментов, участвующих в метаболизме дофамина и леводопы, – MAO типа В и КОМТ (рис. 2). Кроме того, необходимо уменьшить количество белковой пищи, так как аминокислоты конкурируют с леводопой за всасывание в кишечнике; также следует нормализовать моторику желудочно-кишечного тракта.

Неравномерность эффекта однократных одинаковых доз леводопы в течение суток проявляется тем, что первая утренняя доза леводопы в большинстве случаев оказывается более эффективной, чем последующие, особенно вечерние дозы. Это объясняется тем, что после ночного перерыва в приеме препаратов повышается чувствительность DA-рецепторов.

Неравномерность эффекта одинаковых доз может определяться и другими причинами, в том числе приемом богатой белком пищи (конкуренция аминокислот пищи и леводопы на рубеже всасывания и прохождения гематоэнцефалического барьера).

Подходами к коррекции этого типа моторных флуктуаций могут быть: 1) диета с малым содержанием белка; 2) прием лекарства натошак; 3) увеличение кратности приема леводопы с сохранением прежней суточной дозы; 4) прием пролонгированных форм ДОФА-содержащих препаратов; 5) прием вечерних доз натошак; 6) добавле-

Лечение двигательных флуктуаций на поздних стадиях БП

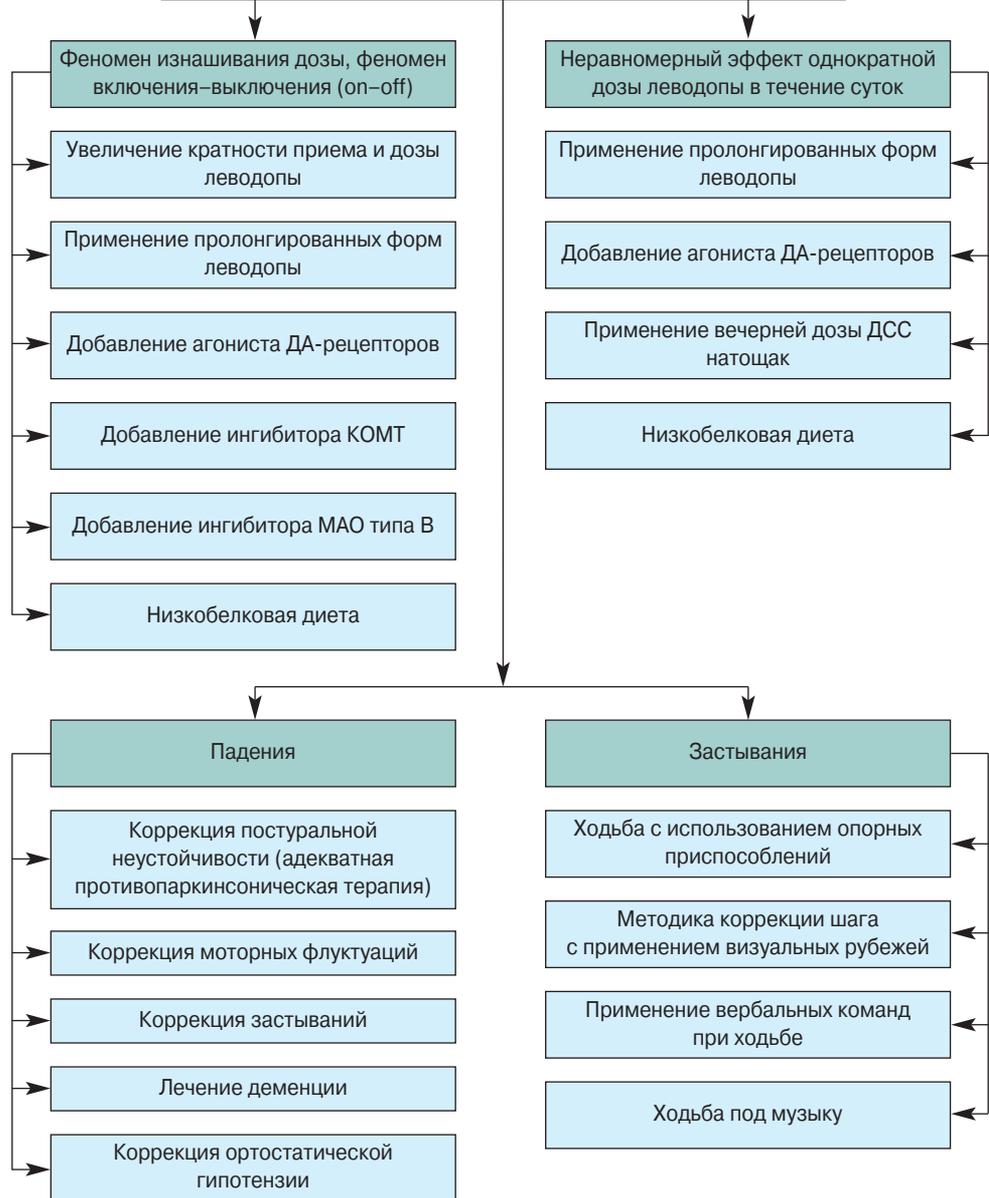


Рис. 2. Алгоритм лечения двигательных флуктуаций на поздних стадиях БП.

ние агонистов DA-рецепторов (см. рис. 2).

На поздних стадиях часто отмечается **акинезия застывания (freezing)** – непредсказуемые, не связанные со временем приема леводопы эпизоды внезапной утраты двигательной активности. Иногда спустя несколько минут двигательная активность спонтанно восстанавливается, в других случаях акинезия может длиться часами. Застывание чаще наступает во время действия очередной дозы ДСС, его связывают с внезапной десенситизацией DA-рецепторов и бло-

кадой дофаминергической активности. Иногда изменение дозы (как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения) ДОФА-содержащих препаратов уменьшает частоту и выраженность застываний. Рекомендуется ходьба с использованием опорных приспособлений, более длинный шаг, пассивное поднятие колена, применение словесных команд, ходьба под музыку, применение визуальных “рубежей”, ходьба совместно с другими людьми (см. рис. 2). Если пароксизмальные гипокинетические эпизоды сочетаются с поструральной нестабиль-



Рис. 3. Алгоритм коррекции лекарственных дискинезий.

ностью, то возможны неожиданные падения.

Большинство форм двигательных флуктуаций обусловлены, главным образом, недостаточным по времени эффектом действия леводопы и являются **предсказуемыми**, приуроченными ко времени приема разовой дозы.

Лекарственные дискинезии и дистонии, вызванные длительным приемом леводопы, крайне разнообразны и при длительной леводопатерапии наблюдаются в 70% случаев. Дискинезии и дистонии могут проявляться в виде хореоатетоза мышц конечностей, шеи, мимической мускулатуры (оромандибулярная дискинезия), спастической кривошеи, торсионной дистонии, нарушений позы (камптокармия), дистонии стоп и кистей.

Выделяют следующие виды дискинезий в зависимости от их появления в связи с приемом очередной дозы леводопы:

1) **“дискинезия пика дозы”**, совпадающая со временем максимального эффекта лекарства, что проявляется улучшением двигательной активности;

2) **дистония периода выключения**, проявляющаяся обычно дистонией позы, мышц лица и шеи, но может быть и в виде генерализованного хореоатетоза;

3) **“двухфазная дискинезия”**, появляющаяся в самом начале и в конце периода “включения”. Такая форма дискинезии чаще проявляется медленными дистоническими гиперкинезами, обычно в мышцах ног, она обычно носит стойкий характер и хуже всего поддается коррекции.

Подходы к коррекции лекарственных дискинезий и дистоний индивидуальны в зависимости от времени их возникновения в связи с приемом леводопы. Конструктивные подходы изложены на рис. 3, при этом часто несколько подходов комбинируют между собой, используя метод “проб и ошибок”.

При недостаточной фармакологической коррекции двигательных флуктуаций и дискинезий прибегают к нейрохирургическим вмешательствам: стереотаксическим деструктивным (паллидотомия, таламотомия) или стереотаксическим стимуляционным ме-

тодам (имплантация электродов в бледный шар, таламус, субталамическое ядро с последующей длительной их стимуляцией электрическим током).

Акинетический криз характеризуется быстро возникающей и длящейся более 24 ч выраженной акинезией в сочетании с дизартрией, дисфагией, дисфонией, спутанностью сознания и вегетативными нарушениями (тахикардией, гипертермией, артериальной гипотензией, недержанием мочи, обильным потоотделением) [4].

Неконтролируемая гипертермия центрального генеза в сочетании с дисфагией вызывает водно-электролитный дисбаланс, нарушение реологических свойств крови, расстройство церебральной и периферической микроциркуляции. Неврологические нарушения могут сопровождаться психическими расстройствами: спутанностью, дезориентацией, бредом. Сочетание этих неврологических и психических расстройств нарушает привычную программу приема противопаркинсонических средств.

Если больному не оказать специализированную помощь в блоке интенсивной терапии, значительно увеличивается вероятность летального исхода – смертность при акинетическом кризе достигает 60–70%. При отсутствии лечения пациенты погибают от пневмонии, тромбоза, водно-электролитных нарушений.

Предрасполагающими факторами для развития акинетических кризов являются: большая продолжительность и высокая степень тяжести заболевания, старческий возраст, акинетико-ригидная форма БП. Часто развитие акинетических кризов провоцируют стрессы, нарушение привычной схемы приема лекарственных средств, особенно отмена препаратов леводопы (“лекарственные каникулы”). У некоторых больных БП акинетические кризы развиваются после обострения сопутствующих соматических заболеваний, травм головы и конечностей, а также после оперативных вмешательств с применением общей анестезии и назначения типичных нейролептиков.



Рис. 4. Алгоритм лечения акинетических кризов.

Клинические проявления акинетического криза имеют сходные черты с синдромом злокачественной гипертермии и злокачественным нейролептическим синдромом. Предполагают, что развитие этих синдромов связано с блокадой дофаминовых рецепторов в полосатом теле и гипоталамусе.

Коррекция акинетических кризов включает комплексные лечебные мероприятия (рис. 4):

- в/в капельное введение амантадина сульфата (ПК-Мерц) – 500 мл (со скоростью 60 капель в минуту) в течение 10 дней; в тяжелых случаях инфузии ПК-Мерц проводятся дважды в сутки;
- ИВЛ при нарушении дыхания;
- введение назогастрального зонда для кормления и введения лекарств;
- назначение миорелаксантов периферического действия (дантролен по 5–10 мг/кг/сут – в/в или в/м), бензодиазепинов (реланиум – по 2 мл в/в или в/м);

- коррекция водно-электролитных и микроциркуляторных нарушений (реополиглюкин – 400 мл в/в капельно, инфузионные электролитные растворы);
- в случаях, когда акинетический криз является следствием отмены леводопы, необходимо возобновить прием ДСС, лучше жидкой лекарственной формы (Мадопар быстрорастворимый);
- антибактериальная терапия для профилактики гипостатической пневмонии;
- малые дозы гепарина для профилактики тромбоза глубоких вен голени и возможных тромбоземблических осложнений;
- антипиретические средства для снижения температуры;
- профилактика трофических расстройств.

На поздних стадиях БП появляется и нарастает **вегетивная недостаточность**, которая проявляется ортостатической гипотензией, нарушениями мочеиспускания, запорами, сексуальными расстройствами, болевым синдромом (рис. 5).

Наиболее значимым вегетативным синдромом является **ортостатическая гипотензия**. Она возникает в результате нейродегенерации и дис-

функции центральных и периферических структур вегетативной системы (гипоталамус, вегетативные ядра ствола мозга, симпатические ганглии, мезентериальное и кардиальное сплетения). Ортостатическую гипотензию принято диагностировать, если в вертикальном положении больного систолическое давление уменьшается на 20–30 мм рт. ст., а диастолическое – на 10–15 мм рт. ст. При появлении ортостатической гипотензии, сопровождающейся синкопальными состояниями, пересматривают противопаркинсоническую терапию (агонисты ДА-рецепторов могут провоцировать гипотензию). Кроме того, рекомендуют носить эластичные чулки для уменьшения депонирования крови в венах нижних конечностей, модифицировать диету (увеличить количество жидкости до 1,5–2 л и соли до 2 г в сутки). Лишь при неэффективности этих простых мер назначают флудрокортизон, задерживающий натрий, в дозе 0,1–0,5 мг/сут. Доза подбирается постепенно. Наличие сердечной, почечной недостаточности, а также появление отеков и прибавки веса является противопоказанием для применения флудрокортизона. Иногда назначают селективный α-адреномиметик мидодрин, увеличивающий периферичес-



Рис. 5. Алгоритм коррекции вегетативных нарушений.



Рис. 6. Алгоритм коррекции ночных симптомов БП.

кое сопротивление, в дозе 2,5–30 мг в сутки в первую половину дня.

Нарушения мочеиспускания при БП связаны, как правило, с повышением функции детрузора мочевого пузыря. Клинически синдром “гиперактивного мочевого пузыря” проявляется никтурией, учащением мочеиспускания и эпизодами недержания мочи. Как правило, адекватная противопаркинсоническая терапия приводит к умень-

шению нарушений мочеиспускания. В некоторых случаях назначают М-холиноблокаторы (оксibuтинин, толтеродин, тропиум) или миорелаксанты (баклофен, диазепам) (см. рис. 5).

При **запорах** рекомендуют модифицировать диету с увеличением количества жидкости и клетчатки; отменить препараты с антихолинергической активностью (холинолитики, амантадины, трициклические депрес-

санта). При упорных запорах периодически назначают слабительные средства (см. рис. 5).

У большинства больных БП на развернутых стадиях болезни нарушается сон. **Диссомния** может как вызываться приемом некоторых медикаментов (агонисты ДА-рецепторов, ингибиторы МАО типа В, амантадины), так и быть самостоятельным, не связанным с лечением синдромом. Нарушения сна

могут вызываться акатизией (постоянное чувство дискомфорта и беспокойства, заставляющее больного всё время менять позу), акинезией, появлением болезненных судорог в икроножных мышцах, синдромом беспокойных ног, а также вегетативными, аффективными и психотическими ночными симптомами (рис. 6). Основным подходом к терапии расстройств сна при БП является коррекция схемы



Рис. 7. Алгоритм коррекции когнитивных нарушений.

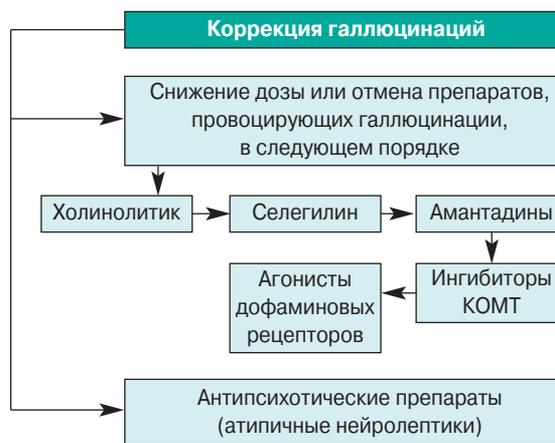


Рис. 8. Алгоритм коррекции галлюцинаций.

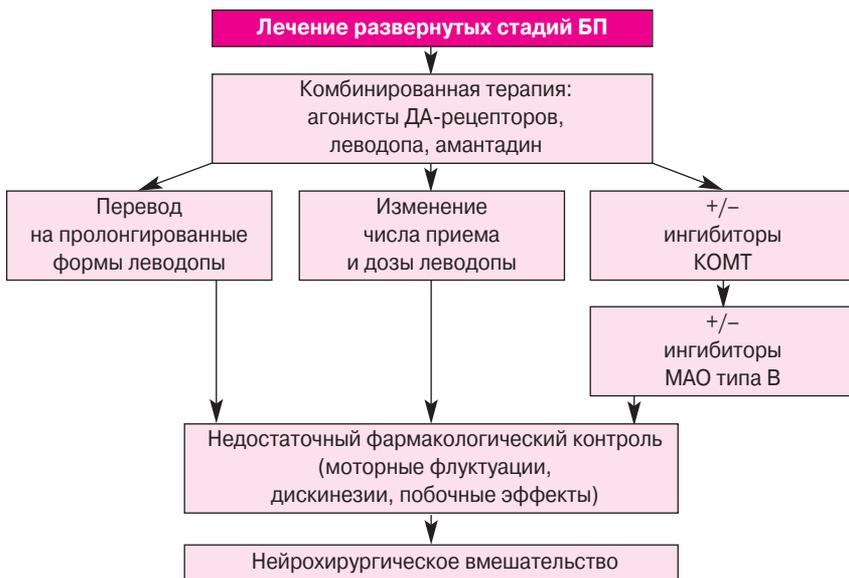


Рис. 9. Алгоритм лечения развернутых стадий БП.

противопаркинсонической терапии, в некоторых случаях назначают антидепрессанты с седативным эффектом (амитриптилин), эпизодически – снотворные препараты.

При появлении и нарастании **когнитивных нарушений** у больных БП рекомендуется пересмотреть противопаркинсоническую терапию, прежде всего отменить холинолитики, трициклические антидепрессанты, амантадин, селегилин. Больным назначают ноотропы, ингибиторы холинэстеразы, модуляторы глутаматергической передачи (рис. 7).

На поздних стадиях БП иногда развиваются **психотические расстройства**, которые могут быть самостоятельными при выраженных когни-

тивных нарушениях или могут быть спровоцированы приемом некоторых противопаркинсонических средств. К таким расстройствам относятся галлюцинации (чаще зрительные), бред и делирий. Подходами к коррекции **галлюцинаторного синдрома** при БП являются прежде всего пересмотр противопаркинсонической терапии и снижение или постепенная отмена недавно назначенного препарата. Как правило, отменяют медикаменты в следующей последовательности: холинолитик, селегилин, амантадин, ингибитор КОМТ, агонист ДА-рецепторов (рис. 8). При сохранении галлюцинаций назначают атипичные нейролептики в небольших дозах (кветиапин, клозапин).

Таким образом, на развернутых стадиях БП появляется ряд особенностей клинической картины, которые связаны с прогрессированием заболевания и длительной противопаркинсонической терапией. Своевременная их коррекция позволяет улучшить эффективность фармакотерапии и повысить повседневную активность и качество жизни больных БП. В целом алгоритм лечения развернутых стадий БП представлен на рис. 9.

Список литературы

1. Шток В.Н., Фёдорова Н.В. Лечение паркинсонизма. М., 1997. 196 с.
2. Федорова Н.В., Чигирь Д.А. Клинический патоморфоз прогрессирующей болезни Паркинсона и подходы к его коррекции // Диагностика и лечение экстрапирамидных расстройств, М., 2000. С. 59–62.
3. Федорова Н.В. и др. // Экстрапирамидные заболевания: Сб. тез. II украинского симпозиума с международным участием. Киев, 2004. С. 68–69.
4. Bachli E., Albani C. // Schweiz Med. Wochenschr. 1994. Bd. 124. S. 1017.
5. Koller W.C. et al. // Neurology. 1994. V. 44. P. S1.
6. Koller W.C., Tse W. // Neurology. 2004. V. 62. P. 17.
7. Lieberman A. // Cur. Opin. Neurol. Neurosurg. 1993. № 6. P. 339.
8. Marsden C.D. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1994. V. 57. P. 672.
9. McColl K.D. et al. // Mov. Dis. 2002. V. 17. P. 1227.
10. Papa S.M. et al. // Brain Res. 1994. V. 662. P. 69.
11. Obeso J.A. et al. // Neurology. 1989. V. 39. Suppl. 2. P. 11.
12. Quinn N.P. // Neurology. 1998. V. 51. P. 25. ●



АТМОСФЕРА

Atmosphere

Посетите наш сайт!

На сайте www.atmosphere-ph.ru вы найдете электронную версию нашего журнала, а также журналов “Нервы”, “Атмосфера. Кардиология”, “Легкое сердце”, “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, “Лечебное дело”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ARIA (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), ИКАР (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ), Стандарты (ATS/ERS) по диагностике и лечению больных ХОБЛ.