

# Неотложные состояния у пациентов с болезнью Паркинсона

О.С. Левин

РМАПО

Центр экстрапирамидных заболеваний,  
Москва

Болезнь Паркинсона (БП) – медленно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, проявляющееся замедленностью и обеднением рисунка движений (гипокинезией), пластическим повышением тонуса (ригидностью) мышц, неустойчивостью при изменении позы (постуральная неустойчивость), нарушением ходьбы, а также широким спектром вегетативных и психических расстройств [1, 8, 10].

Как правило, заболевание характеризуется постепенным нарастанием двигательных, психических и вегетативных расстройств. Основные двигательные проявления БП вызваны прогрессирующей гибелью дофаминергических нигростриарных нейронов, которая приводит к критическому снижению уровня дофамина в стриатуме. Рациональное применение противопаркинсонических средств, корригирующих дефицит дофамина в стриатуме, позволяет на более или менее длительный срок замедлить нарастание основных моторных симптомов, способствуя длительной стабилизации состояния пациентов и поддержанию их мобильности [4, 8, 9, 11, 12, 17].

Тем не менее в ряде случаев плавное течение заболевания, особенно на его поздней стадии, может неожиданно нарушаться, сопровождаясь резким ухудшением состояния, и требовать неотложного вмешательства. Они могут быть связаны с развитием острой декомпенсации БП, осложнениями длительной дофаминергической терапией (например, в виде непредсказуемых затяжных «выключений» или тяжёлых дискинезий), психическими расстройствами (психозом, спутанностью сознания, паническими атаками, депрессией, манией, компульсивным поведением и т. д.), тяжёлой вегетативной дисфункцией, выраженными сенсорными или психосенсорными нарушениями (например, болевыми синдромами, акатизией), падениями, а также осложнениями, вызванными иммобилизацией (например, аспирационной пневмонией) [15, 29]. В статье на клинических примерах рассмотрены некоторые ситуации, возникающие у больных с поздней стадией БП и требующие от врача быстрых и умелых действий.

## Случай 1. Острая декомпенсация болезни Паркинсона

Мужчина 73 лет страдал БП в течение 10 лет. Последние 8 лет принимал препарат леводопы, который первоначально оказывал выраженный положительный эффект, однако в последние 4 года продолжительность действия разовой дозы леводопы постепенно снижалась (феномен «истощения конца дозы»), и в периоды ослабления действия препарата (период «выключения»), в т. ч. в ранние утренние часы, резко нарастали общая скованность, затруднения при изменении позы и ходьбе, тремор в

руках, появлялось застывание, отмечалось болезненное сведение мышц голени (дистония периода «выключения»). Увеличение дозы леводопы до 800 мг/сут (в комбинации с ингибитором ДДК) не принесло существенного клинического эффекта. В период «включения» появилась лёгкая хореоформная дискинезия, которая, однако, не беспокоила пациента. Периоды «выключения» становились всё более выраженными и затяжными. В последние две недели «включения» и «выключения» стали приобретать непредсказуемый характер. Принятая доза леводопы не всегда индуцировала «включение». В последние два дня состояние резко ухудшилось. Температура тела поднялась до 38 °С, однако не отмечалось признаков воспалительных заболеваний верхних дыхательных или мочеполовых путей. Леводопы перестала оказывать видимое действие, значительно выросла скованность и мышечная ригидность, даже с посторонней помощью больной был не в состоянии встать с постели, перевернуться с одного бока на другой, речь стала слабой и невнятной, нарушилось глотание, появилась спутанность сознания. Пациент был госпитализирован, при обследовании выявлены лейкоцитоз (11 тыс. в 1 мм<sup>3</sup>), повышение активности КФК в крови (654 ЕД/л). При рентгенографии грудной клетки выявлена правосторонняя нижнедолевая пневмония справа. Назначены антибактериальные средства, с помощью в/в инфузии проводилась коррекция водно-электролитных нарушений. Через назогастральный зонд вводился в растворённом виде Мадопар Д в дозе 150 мг 4 раза в день. Проводилась в/в инфузия амантадина сульфата (200 мг 2 раза в день). Состояние больного улучшилось, в течение 4 дней нормализовалась температура. На фоне разрешения пневмонии в течение двух недель увеличилась подвижность пациента, улучшилось глотание, больной начал самостоятельно вставать, восстановился эффект леводопы. Выписан через 23 дня в удовлетворительном состоянии при умеренной выраженности моторных флуктуаций на следующей схеме противопаркинсонической терапии: Мадопар 250, 3/4 таб 5 раз в день, амантадин 400 мг/сут.

Под острой декомпенсацией болезни Паркинсона понимается внезапное нарастание симптомов паркинсонизма, сопровождающееся существенным ограничением функциональных возможностей пациента и сохраняющееся более 24 часов, несмотря на продолжение или возобновление привычной для пациента противопаркинсонической терапии [5]. Последнее дополнение необходимо для того, чтобы отличать случаи декомпенсации от краткосрочного ухудшения состояния пациента с БП при пропуске очередной дозы противопаркинсонических средств, которое, как правило, быстро, в течение нескольких десятков минут или часов, корригируется приёмом очередной дозы препарата леводопы или иного противопаркинсонического средства. Декомпенсация, даже в тяжёлых случаях, – потенциально обратимое состояние. К сожалению, многие случаи декомпенсации не распознаются врачами общей практики, что лишает таких пациентов адекватной помощи и даже может ставить их на грань жизни и смерти.

Эпизоды декомпенсации обычно возникают на поздней стадии БП и могут продолжаться от нескольких дней до нескольких недель.

К основным причинам декомпенсации относятся: отмена или резкое снижение дозы противопаркинсонических средств, приём блокаторов дофаминовых рецепторов и седативных средств; инфекция и другие интеркуррентные заболевания; заболевания желудочно-кишечного тракта с нарушением всасывания; оперативные вмешательства,

травмы, дегидратация и другие метаболические нарушения. Иногда декомпенсация развивается в силу неясных причин («спонтанные» декомпенсации) [5, 11, 15, 23].

В представленном нами клиническом случае возможной причиной острой декомпенсации явилось инфекционное заболевание, однако, учитывая тенденцию к неблагоприятному течению заболевания в последние месяцы, нельзя исключить и роль спонтанных процессов в развитии декомпенсации. Основные механизмы декомпенсации при резкой отмене дофаминергических средств, назначении блокаторов дофаминовых рецепторов или заболеваниях желудочно-кишечного тракта, нарушающих всасывание леводопы, на первый взгляд более или менее понятны. Внезапное прекращение действия дофаминергических препаратов, в первую очередь наиболее эффективного из них – леводопы, – неожиданно «возвращает» пациента в то состояние, которое бы у него постепенно развилось в отсутствие эффективного лечения. Но нельзя исключить и возможность рикошетного ухудшения – ниже того уровня, который бы потенциально мог быть, если бы пациент не принимал препарат вообще. В то же время механизмы развития декомпенсации вследствие других причин (пневмонии, перегревания, травмы, дегидратации и т. д.) остаются неясными. Возможно, декомпенсация в подобных случаях связана с транзиторной резистентностью к дофаминергическим средствам [25]. В некоторых случаях резкое снижение дозы и даже отмена леводопы проходит вполне «безболезненно». В связи с этим можно говорить о предрасположенности к развитию декомпенсации. К факторам риска декомпенсации относятся более высокая тяжесть заболевания, высокая суточная доза леводопы, более быстрый темп прогрессирования. К факторам риска декомпенсации можно также отнести моторные флуктуации и дискинезии, когнитивные и психотические нарушения [5].

Клинические проявления декомпенсации многообразны и включают двигательные, психические и вегетативные расстройства. Прежде всего, характерно нарастание признаков паркинсонизма – гипокинезии, ригидности, постуральной неустойчивости. В результате резко ограничивается или утрачивается способность удерживать равновесие и передвигаться, и больной может оказаться прикованным к постели. В результате нарушения глотания утрачивается способность пить или принимать пищу, что вызывает истощение и усугубляет нарушения водно-электролитного баланса. Наиболее ранним симптомом декомпенсации может быть гипертермия: температура тела может повышаться до 40 °С, изредка выше. Повышение температуры выше 38 °С без явных признаков инфекции у пациента с БП всегда должно настораживать в отношении возможной декомпенсации. Практически обязательным проявлением декомпенсации БП является вегетативная нестабильность (дизавтономия), которая может выражаться в развитии ортостатической гипотензии и выраженных колебаний артериального давления, тахикардии, усилении или снижении потоотделения, задержке мочеиспускания, замедлении моторики желудочно-кишечного тракта вплоть до динамической кишечной непроходимости. При лабораторном исследовании обычно появляется повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в крови и лейкоцитоз, однако СОЭ обычно остаётся в пределах нормы.

В 4–10 % случаев тяжёлой декомпенсации развивается летальный исход, который может быть связан с выраженными вегетативными нарушениями и соматическими осложнениями (кардиальной патологией, аспирационной пневмонией, тромбо-

эмболией лёгочной артерии, кишечной непроходимостью, рабдомиолизом, почечной недостаточностью, сепсисом, ДВС-синдромом). Тем не менее при адекватном лечении в 2/3 случаев возможно полное восстановление функций. У остальных больных, несмотря на восстановление, полного возвращения к исходному уровню двигательных и особенно психических функций не происходит. Таким образом, эпизод декомпенсации даже при правильном лечении может привести к скачкообразному ухудшению состояния больного.

Коррекция декомпенсации включает госпитализацию (при необходимости – в отделение интенсивной терапии); установление конкретной причины или совокупности причин и осуществление мер, направленных на их устранение; коррекцию вегетативных нарушений, дыхательной недостаточности (при необходимости интубация и ИВЛ), нарушений водно-электролитного баланса; зондовое или парентеральное питание; предупреждение аспирации; антибактериальную терапию для профилактики пневмонии; антипиретические средства для снижения температуры; профилактику тромбоза глубоких вен голени; уход за кожей и профилактику пролежней.

Коррекция противопаркинсонической терапии включает увеличение дозы леводопы на 100–200 мг/сут (если декомпенсация возникла на фоне лечения), возобновление введения леводопы, если лечение было прервано. В то же время следует подчеркнуть, что попытка преодолеть резистентность к дофаминергическим средствам, применяя сверхвысокие дозы леводопы, обычно не приносит эффекта, а возможно, приводит и к негативным последствиям. При нарушении глотания леводопу предпочтительнее вводить в растворённом виде (при необходимости через назогастральный зонд). Для приготовления раствора леводопы лучше всего использовать диспергируемую форму Мадопара (Мадопар Д). Ускорению выведения пациента из состояния декомпенсации способствует в/в введение парентеральной формы амантадина сульфата 200 мг (500 мл) в/в 2–3 раза в день в течение 7–14 дней [5, 8, 11, 15, 23, 25].

## Случай 2. Острый психоз

Мужчина 68 лет. Первые признаки БП (тремор и неловкость в левой руке) появились около 6 лет назад. По мере постепенного прогрессирования заболевания симптомы паркинсонизма последовательно распространились на ипсилатеральную ногу, контралатеральные конечности, аксиальные отделы. Лечение было начато с амантадина и пирибедила, к ним спустя 9 месяцев был добавлен препарат леводопы, доза которого постепенно увеличивалась от 150 до 750 мг/сут. В последние два года принимал только препараты леводопы с умеренным эффектом. Суточная доза леводопы в течение последнего года не менялась. В последние полгода отмечены нарастание скованности и затруднений ходьбы. В связи с субоптимальным эффектом леводопы в последние 3 месяца к ней был добавлен агонист дофаминовых рецепторов мирепекс в возрастающей дозе от 0,375 мг/сут до 3 мг/сут. Первоначально был отмечен некоторый положительный эффект: уменьшилась скованность, больной стал более активным. Однако в течение последнего месяца окружающие стали замечать изменения в поведении: пациент стал подозрительным, настороженным, замкнутым. Утверждал, что за ним кто-то следит (в т. ч. через установленные в его квартире «видеокамеры») и пытается обокрасть, что его жена изменяет ему и вовлечена в «заговор». Пациент стал прятать документы и деньги и даже отказывался принимать от жены ле-

карства, опасаясь, что таким образом его хотят отравить. Кроме того, он утверждал, что его дом посещают какие-то незнакомые люди, которых, кроме него самого, никто не видел. В один из дней он был столь напуган «визитом незнакомцев», что заперся в своей комнате и стал кричать, что его собираются убивать. В состоянии психомоторного возбуждения госпитализирован в психосоматическое отделение. Обследование не выявило каких-либо интеркуррентных соматических заболеваний или метаболических расстройств. После отмены прамипексола и назначения малых доз клозапина (12,5 мг/сут) психический статус нормализовался в течение трёх недель, после чего клозапин был отменен. Выписан в удовлетворительном состоянии, продолжает приём препарата леводопы (Мадопар 250, 3/4 таб 4 раза в день).

Психотические нарушения отмечаются примерно у 30–40 % пациентов с БП, чаще на поздней стадии заболевания [19]. Они включают галлюцинации (зрительные, реже слуховые, тактильные и обонятельные), иллюзии, бред, делирий. Первоначально у пациентов развиваются так называемые «малые», или экстракампильные, галлюцинации: у них возникает ощущение, что кто-то стоит за спиной или проходит мимо. Со временем появляются более детализированные зрительные галлюцинации, представленные образами людей или животных, которые стереотипны для данного пациента [7, 8]. Первоначально они бывают кратковременными и возникают в вечернее или ночное время, но постепенно становятся всё более стойкими. У большинства больных зрительные галлюцинации возникают на фоне сохранной ориентации и критики (так называемый доброкачественный галлюциноз). Галлюцинации часто не носят угрожающего характера и эмоционально нейтральны, а в отдельных случаях даже приятны для пациентов. По крайней мере, они их обсуждают спокойным нейтральным тоном. Хотя родственники обычно бывают крайне напуганы подобными проявлениями, «доброкачественный» галлюциноз не требует неотложной помощи или экстренной госпитализации пациента. Тем не менее его раннее выявление очень важно, так как своевременная планомерная коррекция схемы лечения позволяет избежать эскалации психотических расстройств [18, 26].

Если же врач «пропускает» развивающиеся психотические нарушения и провоцирующий фактор продолжает действовать, галлюцинации могут приобретать угрожающий характер, критика снижается, присоединяются бредовые нарушения (чаще всего по типу параноидного синдрома). Особенно часто отмечаются бред преследования, ущерб, ревности или супружеской неверности. Бредовые переживания могут приводить к суицидальным попыткам. В тяжёлых случаях развивается делирий с возбуждением, спутанностью сознания, дезориентацией, расстройством внимания, нарушением ритма сна и бодрствования, вегетативной активацией [6, 7].

В подавляющем большинстве случаев психотические нарушения провоцируются изменением схемы лечения. Так произошло и в представленном нами весьма типичном случае, когда провоцирующим фактором явилось назначение агониста дофаминовых рецепторов прамипексола. Хотя любое противопаркинсоническое средство может спровоцировать развитие психотических нарушений, различные препараты, по-видимому, отличаются психотогенным потенциалом. Так, наиболее часто психотические расстройства отмечаются при назначении холинолитиков и таких агонистов дофаминовых рецепторов, как прамипексол [2, 7, 14, 16].

Вместе с тем следует подчеркнуть, что психотические нарушения при БП нельзя рассматривать лишь как осложнение лекарственной терапии. Основная предпосылка их возникновения – текущий дегенеративный процесс, вовлекающий височно-лимбические структуры, вентральный стриатум и их лобные проекции. Важную роль в развитии психотических нарушений играет снижение активности холинергической системы в лимбических структурах и коре. Таким образом, если в базальных ганглиях активность холинергической системы преобладает над активностью дофаминергической системы, что служит предпосылкой для развития моторных проявлений (таких как тремор или ригидность), то в лимбических структурах и коре складываются иные соотношения активности этих систем, что служит предпосылкой развития деменции и психотических нарушений. Это может затруднять подбор адекватной терапии на поздних стадиях заболевания [2, 7, 17].

Хотя основным фактором риска психотических нарушений является деменция, отнюдь не редко психозы возникают и у недементных больных, как это было и в представленном нами наблюдении. Тем не менее длительное наблюдение за пациентами, у которых отмечался даже кратковременный эпизод психотических нарушений, показывает, что у них в последующем довольно быстро нарастает когнитивный дефект, а психотические нарушения нередко рецидивируют. Другими факторами риска для развития психотических нарушений являются пожилой возраст, нарушения сна, депрессия. Помимо лекарственных средств, психотические симптомы могут провоцироваться инфекциями (лёгочной или мочевой), метаболическими расстройствами, травмой, инсультом и другими факторами. В подобных случаях особенно часто развивается делирий, который, таким образом, всегда требует тщательного поиска иных (помимо лекарственных) причин развития психотического эпизода [26].

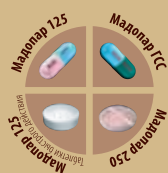
Лечение психотических нарушений включает 4 основных пункта, которые могут реализовываться полностью или частично, в зависимости от конкретной ситуации:

- 1) устранение провоцирующих факторов – инфекции, метаболических расстройств и т. д.;
- 2) коррекцию схемы противопаркинсонической терапии;
- 3) назначение атипичных нейролептиков;
- 4) назначение ингибиторов холинэстеразы.

Большинство больных, у которых возникли психотические нарушения, принимают комбинацию противопаркинсонических препаратов, психотогенный потенциал которых может таким образом суммироваться. В связи с этим, «реформируя» схему лечения, целесообразно в первую очередь удалять не то средство, после назначения которого, собственно, и возник психоз, а средство с наименьшей эффективностью и наибольшим психотогенным потенциалом. Исходя из этого принципа часто предлагают последовательно удалять противопаркинсонические средства в следующем порядке: холинолитик – селегиллин – амантадин – агонист дофаминовых рецепторов – ингибитор КОМТ [22]. Однако этот порядок может быть изменён в каждом конкретном случае с учётом индивидуальной чувствительности больного. Следует также отменить другие препараты с холинолитическим действием (например, трициклические антидепрессанты) и седативные средства. В результате пациент может «остаться» лишь на препарате леводопы – противопаркинсоническом средстве с наименьшим психотогенным потенциалом. Иногда приходится «жертвовать» и дозой



# Сохрани точность движений



леводопа + бенсеразид – 4:1  
**Мадопар®**

Золотой стандарт  
лечения болезни  
Паркинсона

ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
Россия, 125445, Москва,  
ул. Смольная, 24Д  
Бизнес-центр «Меридиан»  
Тел.: +7 (495) 258-27-77  
Факс: +7 (495) 258-27-71  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)

препарата леводопы, что сопряжено с риском нарастания двигательного дефекта [17, 22].

В тяжёлых случаях, помимо коррекции схемы противопаркинсонической терапии, необходимы антипсихотические средства [18]. Препаратом выбора является атипичный нейролептик клозапин 6,25–50 мг/сут. При его непереносимости или неэффективности применяют кветиапин 25–200 мг/сут. Оба препарата обеспечивают антипсихотический эффект без риска нарастания симптомов паркинсонизма (как это имеет место в случае применения типичных нейролептиков). При остром галлюцинозе возможно также назначение антисеротонинового препарата ондансетрон 12–24 мг/сут.

Антипсихотической активностью при БП обладают также ингибиторы холинэстеразы (ривастигмин, галантамин и др.), однако их антипсихотический эффект проявляется медленнее, чем у нейролептиков. Тем не менее их назначение в тех случаях, когда нет возбуждения, угрожающих галлюцинаций, выраженных бредовых расстройств, позволяет избежать применения нейролептиков. Под «прикрытием» атипичного нейролептика и/или ингибитора холинэстеразы иногда удаётся поднять дозу леводопы до более оптимального уровня. Во избежание психотических расстройств следует избегать применения противопаркинсонических препаратов с относительно высоким психотогенным потенциалом (холинолитики, агонисты дофаминовых рецепторов, такие как прамипексол, и др.) у пожилых пациентов, лиц любого возраста с нарушением когнитивных функций, особенно зрительно-пространственных и регуляторных, а также у лиц, переносивших ранее психотические эпизоды [7]. Во всех подобных случаях наиболее безопасным противопаркинсоническим средством являются препараты леводопы. Важно понимать, что возможности повышения эффективности лечения у подобных пациентов ограничены и непродуманные попытки «усилить» терапию могут обернуться ухудшением состояния пациента. Нужно предостеречь от применения в подобных ситуациях и других препаратов с холинолитическим действием (например, трициклических антидепрессантов), а также ноотропов с выраженным стимулирующим эффектом (например, пирацетам).

Раннее распознавание психотических нарушений путём тактичного расспроса больных и их родственников, их устранение путём коррекции противопаркинсонической терапии, длительным назначением ингибиторов холинэстеразы и/или атипичных нейролептиков предупреждает развитие более тяжёлых форм психотических нарушений.

## Случай 3. Паническая атака

Женщина 58 лет. Первые признаки БП появились в возрасте 55 лет (тремор правой руки, замедленность движений, микрография, ригидность мышц, ослабление содружественных движений правой руки при ходьбе). После установления диагноза БП пациентке был назначен препарат леводопы, который привёл к значительному регрессу двигательного дефекта. Однако спустя полтора года появились первые признаки «истощения конца дозы». Длительность действия разовой дозы препарата леводопы постепенно снизилась до двух часов. Со временем быстрота и размах колебаний между периодами «включения» и «выключения» нарастал, появились лёгкие хореоформные дискинезии пика дозы, а в период «выключения» (особенно в ночное время) – акатизия и болезненная дистония стопы. Кроме того, в период «выключения» у пациентки эпизодически отмечались одышка и необычный дискомфорт в левой половине грудной клетки, однако обследование респираторной и сер-

дечно-сосудистой системы не выявило патологии. В один из дней на фоне привычных симптомов периода «выключения» у пациентки резко усилились одышка и боли в грудной клетке, появилось сердцебиение и ощущение приближающейся неминуемой смерти. Состояние продолжалось в течение трёх часов, в связи с чем была вызвана «скорая помощь». С подозрением на острую сердечно-сосудистую недостаточность больная была госпитализирована. В процессе обследования исключены ишемия миокарда и тромбоэмболия лёгких. При тщательном расспросе выяснено, что в 20-летнем возрасте на фоне психологического стресса у больной трижды отмечались панические атаки. С помощью приёма леводопы в растворимом виде (Мадопар Д) состояние больной удалось нормализовать в течение полутора часов. Проведена коррекция схемы лечения с целью уменьшения моторных флуктуаций и дискинезий: снижена разовая доза леводопы и увеличено число её приёмов (пациентка стала принимать 3/4 таблетки Мадопара 250 3 раза в день и 2 капсулы Мадопара ГСС на ночь), предписано принимать препарат леводопы строго натошак (не менее чем через два часа после последнего приёма пищи и за час до очередного приёма пищи), добавлены пирибедил (100 мг/сут) и амантадин (300 мг/сут). Дополнительно назначены циталопрам (20 мг/сут) и клоназепам (2 мг/сут). Выписана через неделю в удовлетворительном состоянии. При последующем наблюдении в течение полугода флуктуации сгладились, панические атаки не возобновлялись.

На фоне длительной терапии препаратами леводопы у большинства больных с БП происходит изменение реакции на эти препараты, которое обозначается как флуктуации и характеризуется колебаниями состояния пациента в течение суток, связанными с различными фазами действия леводопы [8, 24, 28]. Ранним проявлением флуктуаций служит постепенное ослабление эффекта к концу действия разовой дозы леводопы с его укорочением до двух-трёх часов, что приводит к усилению симптомов паркинсонизма в утренние часы или к моменту приёма очередной дозы (феномен «истощения» эффекта дозы леводопы). По мере прогрессирования заболевания флуктуации становятся более сложными: нарастает тяжесть периодов относительной обездвиженности на фоне ослабления действия препарата (период «выключения»); переходы между относительно мобильным состоянием (на фоне действия препарата леводопы, период «включения») к обездвиженности происходят всё более резко (в течение нескольких минут) и драматично (феномен «включения-выключения») [1, 8, 11, 28].

Основными факторами, предрасполагающими к развитию моторных флуктуаций, являются короткий период полужизни леводопы в крови и прогрессирующая гибель нигростриарных нейронов [3, 10, 12, 24]. Когда численность оставшихся дофаминергических нейронов снижается до 10 % от исходной, происходит качественный сдвиг в функционировании нигростриарной системы, так как утрачивается способность нигростриарных нейронов накапливать образованный из экзогенной леводопы дофамин и равномерно выделять его в течение суток, а также регулировать с помощью дофаминового транспортера содержание дофамина в синаптической щели. Утрата «буферной» функции нигростриарных нейронов приводит к тому, что содержание дофамина в мозге попадает в непосредственную зависимость от уровня леводопы в крови, который в силу фармакокинетических особенностей препарата подвержен значительным колебаниям [3, 11].

Сразу после приёма леводопы весь образовавшийся из неё дофамин выбрасывается в синаптическую щель, после чего его содержание в ней резко падает. Предполагают, что эти колебания уровня дофамина в синаптической щели, сопровождающиеся пульсирующей стимуляцией постсинаптических дофаминовых рецепторов, и запускают каскад постсинаптических изменений стриарных нейронов, приводящий к флуктуациям и дискинезиям. Непостоянное всасывание леводопы в двенадцатиперстной кишке ещё более усиливает нестабильность реакции на препарат. Нарушение своевременного опорожнения желудка может замедлять попадание леводопы в тонкий кишечник, что приводит к замедленному наступлению или отсутствию эффекта [24].

Во время периода «выключения» нарастают все основные симптомы паркинсонизма: гипокинезия, ригидность, тремор, постуральная неустойчивость. Более того, у большинства пациентов флуктуации моторных функций сопровождаются колебаниями немоторных симптомов:

- вегетативных (тахикардия и сердцебиения, колебания артериального давления, одышка, дискомфорт в грудной клетке или брюшной полости, потоотделение, императивное мочеиспускание, ощущение жара или холода);
- психических (тревога, депрессия, дисфория, беспокойство, спутанность сознания, замедление мышления, апатия, психотические расстройства, усталость);
- сенсорных (парестезии, онемение, боль) [6, 20, 26, 27].

Большинство из этих симптомов появляются или усиливаются в период «выключения» и улучшают-

#### Информация о препарате

**МАДОПАР (Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцария)**  
Капсулы 125 мг  
Таблетки 125 мг; 250 мг

#### СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА

Одна капсула содержит леводопы 100 или 200 мг и бенсеразида гидрохлорида 25 или 50 мг соответственно; во флаконах по 30 и 100 шт.

#### ФАРМАКОДИНАМИКА

Противопаркинсоническое средство. Повышает содержание дофамина в ЦНС (леводопа), ингибирует периферическую дофа-декарбоксилазу (бенсеразид).

#### ПОКАЗАНИЯ

Все формы паркинсонизма, кроме медикаментозной.

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжёлые декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой и

эндокринной систем, печени, почек; психозы, тяжёлые психоневрозы, закрытоугольная глаукома, беременность, возраст (до полного завершения периода роста – 25 лет).

#### ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Анорексия, тошнота, рвота, сердечно-сосудистые нарушения (аритмии, ортостатическая гипотензия), психические расстройства (бессонница, агитация, депрессия), самопроизвольные движения (хореического или атетозного типа), повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы, гемолитическая анемия, умеренная лейкопения и тромбоцитопения.

**Разделы:** Взаимодействие, Способ применения и дозы, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

ся или проходят с наступлением «включения». Более четверти пациентов утверждают, что немоторные флуктуации оказывают на их состояние более неблагоприятное влияние, чем колебания моторных симптомов. При относительно кратковременных периодах «выключения» потребность в экстренных мерах обычно не возникает. Однако при внезапном усилении симптомов и затянувшихся эпизодах, которые могут возникать как вследствие спонтанного изменения чувствительности к противопаркинсоническим средствам, так и на фоне интеркуррентных заболеваний, пациенты могут обращаться за неотложной помощью [29].

В представленном нами случае поводом для обращения за неотложной помощью явилась затянувшаяся паническая атака, которая возникла в период «выключения». Панические атаки (вегетативные кризы) – пароксизмальные состояния, сопровождающиеся интенсивной немотивированной тревогой и полиморфными вегетативными нарушениями (одышкой, сердцебиением, тахикардией, болью или дискомфортом в грудной клетке и животе, ознобоподобным тремором, потоотделением, приливами, ощущением волн жара или холода, тошнотой, предобморочным состоянием, полиурией и т. д.), а также деперсонализацией, навязчивыми страхами, моторным оцепенением, функциональными неврологическими симптомами и др. Панические атаки возникают у 10–15 % пациентов с БП, часто на фоне депрессии [21]. Как и в нашем случае, у больных БП панические атаки часто отмечались и в молодые годы, что указывает на сохранение нейрохимической или нейрофизиологической предрасположенности к их развитию. Чаще всего панические атаки завершаются спонтанно и редко длятся более одного-двух часов. Тем не менее переживания пациентов, в частности страх смерти, могут быть весьма интенсивными, и если атака затягивается, то нередко служит поводом для обращения за неотложной помощью. Лечение должно включать меры, направленные на достижение «включения» (приём Мадопара Д в растворённом виде), применение анксиолитиков (клоназепама, алпразолама, лоразепама), антидепрессантов, особенно ингибиторов обратного захвата серотонина. Однако самый важный аспект помощи таким пациентам – оптимизация противопаркинсонической терапии с целью уменьшения выраженности флуктуаций [17, 24].

Прежде всего, осуществляют меры, направленные на поддержание более постоянного содержания леводопы в крови. Для этого прибегают к увеличению частоты приёма препаратов (часто с одновременным снижением разовой дозы), применению препарата леводопы с замедленным высвобождением (Мадопар ГСС) или добавлению ингибитора КОМТ (энтакапона или толкапона) [9, 22]. В тяжёлых случаях можно прибегнуть к еже-часному приёму леводопы в растворённом виде (если раствор готовится заранее, следует добавить аскорбиновую кислоту, которая предупреждает окисление леводопы и улучшает её всасывание) [4]. Для обеспечения более постоянной дофаминергической стимуляции используют также агонисты дофаминовых рецепторов длительного действия (пирибедил, прамипексол), а также ингибиторы МАО типа В (селегилин) [1, 8, 11, 22]. Оптимальная коррекция схемы лечения требует длительной индивидуальной работы с каждым пациентом. Следует быть готовым к тому, что хорошо опробованные, стандартные приёмы у данного конкретного пациента могут не сработать, и от врача потребуются поиск новых приёмов или их сочетаний, основанный на знании закономерностей развития моторных и немоторных флуктуаций.

В представленном случае обращает внимание и наличие акатизии, которая была также связана с периодом «выключения». Акатизия – буквально неусидчивость, состояние, характеризующееся непреодолимой потребностью двигаться, чтобы уменьшить невыносимое чувство внутреннего беспокойства. У больных БП она нередко проявляется с наступлением периода «выключения» [13]. В тяжёлых случаях больные не могут оставаться в покое ни одной минуты, но при этом бывают не в состоянии самостоятельно двигаться, что придаёт ситуации особую тяжесть. Проявления акатизии можно ошибочно принять за психомоторное возбуждение или проявление синдрома беспокойных ног. Лечить акатизию трудно, но если она связана, как в представленном случае, с периодом «выключения» – проводится терапия, направленная на уменьшение моторных флуктуаций. При ночной акатизии может быть эффективным клозапин [8, 13].

Другие состояния у больных БП, требующие неотложной помощи, включают падения, которые могут быть связаны с прогрессирующей постуральной неустойчивостью, деменцией и нейрокардиоваскулярной нестабильностью. Падения чреваты черепно-мозговыми травмами или переломом шейки бедра. Неотложные состояния могут возникать и в связи с дисфагией, которая может осложниться аспирационной пневмонией или асфиксией. Обездвиженность чревата также развитием тромбоза, тромбозом болей лёгочной артерии, пролежней или сепсиса [29]. Регулярно встречаются и осложнения вегетативной недостаточности, которые могут характеризоваться ортостатической гипотензией, дисфункцией желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря. Нарушение моторики кишечника может вести к динамической кишечной непроходимости и перфорации кишечника.

Ортостатическая гипотензия может проявляться синкопальными состояниями. Её причиной часто бывает взаимодействие эффекта самого заболевания, поражающего вегетативную систему, и побочного действия дофаминергических средств. Ей также могут способствовать дегидратация, перегревание, избыточные физические нагрузки, эффект других препаратов (например, гипотензивных средств). На поздней стадии БП ортостатическая гипотензия может быть ограничителем дозы противопаркинсонических средств. Коррекция ортостатической гипотензии (снижение дозы гипотензивных средств, поднятие изголовья кровати, эластичное бинтование, применение флудрокортизона и мидодрина) помогает оптимизировать противопаркинсоническую терапию [6, 9, 26].

В заключение следует отметить, что лечение поздней стадии БП представляет собой сложную задачу, тем не менее, даже в тех случаях, когда состояние пациентов кажется очень тяжёлым и может быть даже безнадежным, им часто удаётся оказать реальную помощь.

#### Литература

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс, 1999. С. 416.
2. Левин О.С. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики паркинсонизма / Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 36 с.
3. Левин О.С. Развитие моторных флуктуаций у больных с различными стадиями болезни Паркинсона // Атмосфера. Нервные болезни. 2005. № 1. С. 10–16.
4. Левин О.С. О рациональном применении леводопы у больных болезнью Паркинсона // Трудный пациент. 2006. Т. 4. № 7.
5. Левин О.С. Феноменология и лечение декомпенсации болезни Паркинсона // Неврологический журнал. 2007. № 1. С. 8–15.
6. Левин О.С., Смоленцева И.Г. Немоторные проявления болезни Паркинсона. М., 2007. 19 с.





7. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Наймушина Т.В. Психотические расстройства при болезни Паркинсона: клинко-нейропсихологическое исследование // Неврологический журнал. 2002. № 5. С. 21–28.

8. Левин О.С., Фёдорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М., 2006. 256 с.

9. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2005. № 3. С. 74–166.

10. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. и др. Экстрапирамидные расстройства. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 606 с.

11. Шток В.Н., Фёдорова Н.В. Лечение паркинсонизма. М., 1997. 196 с.

12. Яхно Н.Н. Современные подходы к лекарственному лечению болезни Паркинсона // Клиническая фармакология и терапия. 1994. № 3–4. С. 92–97.

13. Comella C.L., Goetz C.G. Akathisia in Parkinson's disease // Mov. Disord. 1994. V. 9. P. 545–549.

14. Goetz C.G., Fan W., Leurgans S. Treating mild hallucinations with neuroleptics: Impact on long-term progression // Neurology. 2007 (S.1). S33.002. - A207.

15. Factor S.A., Santiago A. Parkinsonism-Hyperpyrexia syndrome in Parkinson disease // Current Clinical Neurology: Movement Disorders Emergencies: Diagnosis and Treatment. Totowa. Ed. by S.J.Frucht, S.Fahn, Humana Press Inc., 2005. P. 29–40.

16. Factor S.A., Molho E.S., Podskalny G.D. et al. Parkinson's disease: Drug-induced psychiatric states // Adv. Neurol. 1995. V. 65. P. 115–138.

17. Fahn S. Medical treatment of Parkinson's disease // J.Neurol. 1998. V. 245. P. 15–24.

18. Friedman J.H., Factor S.A. Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease // Mov. Disord. 2000. V. 15. P. 201–211.

19. Hely M.A., Morris J.G., Reid W.G. et al. Sydney multicenter study of Parkinson's disease // Mov. Disord. 2005. V. 20. P. 190–199.

20. Hillen M.E., Sage J.I. Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease // Neurology. 1996. V. 47. P. 1180–1183.

21. Vazquez A., Jimenez-Jimenez F.J., Garcia-Ruiz P. et al. "Panic attacks" in Parkinson's disease: A long-term complication of levodopa therapy // Acta Neurol. Scand. 1993. V. 87. P. 14–18.

22. Horstink M., Tolosa E., Bonucelli U., et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of joint task force of EFNS and MDS-ES. Part II // Eur. J. Neurol. 2006. V. 13. P. 1186–1202.

23. Mizuno Y., Takubo H., Mizuta E., Kuno S. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature // Parkinsonism and related disorders. 2003. V. 9. S. 3–9.

24. Olanow C.W., Agid Y., Mizuno Y., et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies // Mov. Disord. 2004. V. 19. P. 997–1005.

25. Onofri M., Thomas A. Acute akinesia in Parkinson's disease // Neurology. 2005. V. 64. P. 1162–1169.

26. Pfeiffer R.F., Bodis-Wollner I. (eds). Parkinson disease and nonmotor dysfunction. Totowa: Humana Press, 2005. 308 p.

27. Pfeiffer R.F., Sucha E.L. "On-off" induced lethal hyperthermia // Mov. Disord. 1989. V. 4. P. 338–341.

28. Quinn N.P. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. // Neurology. 1998. V. 51. S. 25–29.

29. Woodford H., Walker R. Emergency hospital admissions in idiopathic Parkinson's disease // Mov.disord. 2005. V. 20. P. 1104–1108.

## Международная научно-практическая конференция

# "Постгеномные технологии разработки противоопухолевых агентов с новыми механизмами действия"

Московская обл., г. Химки  
Центр высоких технологий  
**ХИМРАР**

Предстоящая конференция призвана осветить некоторые перспективные подходы к разработке противоопухолевых агентов, связанные с достижениями «постгеномной эры».

В ходе конференции состоятся пленарные лекции от двух приглашенных экспертов:

**Стюарт А. Ааронсон, М.D., США.**

*От открытий в области генетики рака - к клинике.*

Стюарт А. Ааронсон - д.м.н., видный американский исследователь, работающий в области биологии рака. С 1994 г. работает профессором и руководителем отделения онкологических наук школы медицины Маунтин-Синай. Является автором 530 научных публикаций и более 50 патентов.

**Ян В. Лавровский, М.D., Ph.D., США**

*Текущие проекты компании ChemDiv в области разработки противоопухолевых лекарств.*

Ян Вадимович Лавровский - известный американский ученый российского происхождения, занимающийся проблемами молекулярной биологии рака. С середины 2006 г. работает исполнительным директором по биологии компании ChemDiv, Inc. (США). Автор более 40 научных публикаций и 3 патентов.

**Организаторы приглашают профессиональных врачей-онкологов, а также организации и специалистов, работающих в области разработки противоопухолевых лекарств, принять участие в работе конференции.**

Тел.: +7 (495) 105-3074

Факс: +7(495) 626-9780

E-mail: ave@chemrar.ru

**www.chemrar.ru**