

Современные подходы к лечению болезни Паркинсона

С.Н. Иллариошкин

Болезнь Паркинсона представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной неврологии, что обусловлено ее высокой распространенностью в старших возрастных группах и отчетливой тенденцией к “омоложению” болезни в последние годы. Возрастзависимый характер болезни Паркинсона убедительно демонстрируют эпидемиологические данные, характерные для большинства развитых стран мира: считается, что в возрастной группе до 65 лет распространенность болезни составляет около 1%, от 65 до 75 лет – 2% и, наконец, у лиц старше 75 лет болезнь Паркинсона встречается с частотой 3–4%. Согласно данным ВОЗ, в мире общее число больных болезнью Паркинсона составляет около 3,7 млн., а ежегодно регистрируется свыше 300 тыс. новых случаев болезни.

В основе развития болезни Паркинсона лежит прогрессирующая дегенерация дофаминсодержащих пигментных нейронов ряда структур ствола мозга (главным образом, компактной части черной субстанции и области голубого пятна), что сопровождается хронической дисфункцией нигростриарного, мезолимбического и мезокортикального дофаминергических путей ЦНС. Таким образом, несмотря на кажущуюся ограниченность первичного анатомического дефекта при болезни Паркинсона, она, согласно современным представлениям, является тяжелым прогрессирующим заболеванием всего мозга.

Сергей Николаевич

Иллариошкин – докт. мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе ГУ НИИ неврологии РАМН.

В современной неврологии болезнь Паркинсона рассматривается как одно из “модельных” заболеваний, для которого в основном раскрыты ключевые звенья патохимических сдвигов в ЦНС и которое представляет собой пример неразрывной связи достижений фундаментальных нейронаук и практических успехов нейрофармакологии. В настоящий момент в терапевтическом арсенале неврологов есть целый ряд противопаркинсонических препаратов, обеспечивающих принципиальную возможность воздействия на ключевые уровни “каскада” нейротрансмиссивных нарушений, лежащих в основе развития болезни Паркинсона. Ряд из этих препаратов, как стало известно в последние годы, обладает также и нейропротекторным действием.

Патогенез болезни Паркинсона может быть схематично представлен следующим образом. На первом этапе ряд взаимодействующих “пусковых” факторов (как средовых, так и генетически опосредованных) инициирует каскад патохимических реакций, ведущих к прогрессирующей дегенерации дофаминергических нейронов. Интересно, что в разных возрастных группах соотношение роли средовых и генетических факторов различно: у молодых пациентов ведущее значение имеет генетическая предрасположенность (можно даже рассчитать величину генетического риска), тогда как при развитии болезни Паркинсона в пожилом возрасте основное значение придается неблагоприятным факторам внешней среды. Пациент начинает ощущать первые симптомы заболевания лишь тогда, когда погибло уже около 70% этих клеток (что соответствует 80%-ному снижению уровня до-

фамина в базальных ганглиях). Снижение тормозного влияния дофамина на интернейроны стриатума приводит к относительному преобладанию активности холинергических систем мозга. Дополнительное значение имеет эксайтотоксический эффект избытка нейромедиатора глутамата, обусловленный дезинтеграцией стриокортикальных связей вследствие дегенерации дофаминергического мезокортикального пути.

Следует отметить, что правильная постановка диагноза, а также подбор терапии в соответствии со стадией болезни Паркинсона и индивидуальными особенностями конкретного пациента имеют принципиально важное значение; в противном случае врач вынужден будет бороться уже не только и не столько с самим заболеванием, но и с целым рядом побочных эффектов, вызванных неадекватной тактикой лечения. Ситуация усугубляется еще и тем, что ни один из доступных на сегодняшний день лабораторно-инструментальных методов исследования (за исключением позитронно-эмиссионной томографии) не информативен для подтверждения диагноза болезни Паркинсона, и их использование направлено, главным образом, на исключение других возможных причин развития синдрома паркинсонизма. Поэтому многие исследователи считают, что в случае сомнения в диагнозе целесообразнее не начинать лечение незамедлительно, а оценить состояние пациента в динамике в течение 6 мес. Болезнь Паркинсона можно с большой вероятностью предполагать в случаях сочетания гипокинезии, ригидности, тремора покоя, постуральной неустойчивости с односторонностью симптоматики в начале за-

болевания, неуклонным прогрессирующим нарушением моторики; особое диагностическое значение имеет высокая эффективность препаратов леводопы при их первом назначении. К наиболее типичным критериям, включающим болезнь Паркинсона, относятся: повторные инсульты или черепно-мозговые травмы в анамнезе со ступенчатым прогрессирующим симптомами паркинсонизма; появление симптомов на фоне приема нейролептиков, марганцевых производных (в том числе в составе наркотических препаратов); окулогирные кризы; наличие мозжечковых нарушений, надъядерного паралича зрения, выраженных когнитивных нарушений, падений на ранних стадиях заболевания; отсутствие эффекта при назначении высоких доз препаратов леводопы.

Исходя из патогенеза болезни Паркинсона в основе современной стратегии лечения данного заболевания лежит соблюдение ряда важнейших принципов: непрерывности лечения; превентивной направленности; рационального выбора и оптимального сочетания противопаркинсонических препаратов; принципа “разумной достаточности” при выборе дозировок препаратов с ориентацией на качество жизни и уровень самообслуживания.

В настоящее время известно 7 основных групп противопаркинсонических средств:

- препараты леводопы;
- агонисты дофаминовых рецепторов;
- ингибиторы ферментов метаболизма дофамина – КОМТ и МАО-Б;
- амантадины;
- центральные холинолитики;
- ингибиторы обратного захвата дофамина;
- антагонисты 2А-аденозиновых рецепторов.

Препараты леводопы

Леводопа – биологический предшественник нейромедиатора дофамина, дефицит которого лежит в основе главных клинических проявлений болезни Паркинсона. Преимуществами препаратов леводопы являются: их высокая эффективность в отношении

основных проявлений паркинсонизма; быстрота и “наглядность” действия; возможность титрования разовой и суточной дозы. По общему мнению, заместительная терапия леводопой является общепринятым “золотым стандартом” лечения болезни Паркинсона (в том числе в связи с тем, что уменьшение симптоматики паркинсонизма на фоне приема леводопы является одним из критериев, подтверждающих диагноз болезни Паркинсона).

Первоначально в лечении болезни Паркинсона использовалась чистая леводопа. Однако особенности ее фармакокинетики таковы, что под воздействием периферической ДОФА-декарбоксилазы в желудочно-кишечном тракте и эндотелии сосудов леводопа метаболизируется на 80–90% с образованием периферического дофамина. Именно это является причиной возникновения таких побочных эффектов, как тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия. Лишь 10% “чистой” леводопы проникает через гематоэнцефалический барьер, превращаясь затем в дофамин. Таким образом, чтобы облегчить поступление леводопы в ткани мозга, уменьшить выраженность периферических побочных эффектов и снизить общую принимаемую дозу леводопы, ее обычно комбинируют с ингибитором периферической ДОФА-декарбоксилазы (карбидопа или бензеразид). К комбинированным препаратам такого рода, на протяжении последних 25 лет практически полностью вытеснившим из практики чистую леводопу, относятся такие хорошо известные лекарственные формы, как Мадопар, наком, синемет, тидомет, дуэллин и др.

Новым шагом в заместительной терапии болезни Паркинсона стал синтез препаратов леводопы пролонгированного действия – Мадопар ГСС (“гидродинамически сбалансированная система”), синемет-CR (от англ. “Controlled Release”) и др. Замедленное высвобождение действующего вещества в желудочно-кишечном тракте обеспечивает более длительный эффект (до 8 ч), однако относительно низкая биодоступность леводопы в составе данных лекарственных

форм требует повышения общей дозировки действующего вещества в среднем на 30%. Основным показанием к назначению является наличие у пациента ночных, утренних акинезий и других проявлений, свидетельствующих о недостаточности принимаемой вечерней дозы традиционной формы леводопы (дистония стоп, боли и судороги в мышцах ног, вегетативные симптомы и др.).

Несколько иные цели преследовало внедрение в клиническую практику быстрорастворимой формы леводопы – Мадопара диспергируемого. Данный препарат применяется при утренней акинезии, при эффекте “пропуска дозы” леводопы, для коррекции акинетических и вегетативных атак при неожиданных “выключениях”, т.е. в тех случаях, когда необходимо быстрое “включение” пациента.

Современная концепция противопаркинсонической терапии вполне допускает сочетанное применение на протяжении суток как традиционных, так и пролонгированных и быстрорастворимых форм препаратов леводопы.

Несмотря на прекрасный симптоматический эффект, через 2–7 лет от начала проведения терапии леводопой у подавляющего большинства пациентов развиваются центральные побочные эффекты в виде двигательных флюктуаций (феномен “изнашивания” дозы, феномен “включения-выключения”, застывания) и разнообразные по своей феноменологии лекарственные дискинезии (хореоформные дискинезии пика дозы, дистония конца дозы, двухфазная дискинезия и т.п.). Механизм их развития связывают с ухудшением функции и уменьшением числа пресинаптических D₂-рецепторов дофамина в черной субстанции, а также с развитием денервационной десенситизации и гиперчувствительности постсинаптических дофаминовых рецепторов стриарной области. Такая “мозаичность” функционального состояния D₂- (и частично D₃-рецепторов) приводит к клинически противоположным осложнениям: от феномена “замораживания” до разнообразных гиперкинезов – хо-

Схемы лечения препаратами из группы АДР

Препарат	Средняя терапевтическая доза	Схема лечения
Бромкриптин	10–40 мг (в 3 приема)	Начальная доза 1,25 мг (на ночь), медленное повышение дозы на протяжении недель
Перголид	1–4 мг (в 3 приема)	Начальная доза 0,05 мг (на ночь) с целью избежать гипотензии, медленное повышение дозы
Прамипексол	1,5–4,5 мг (в 3 приема)	Начальная доза 0,125 мг (до 3 раз в день), медленное повышение на 0,125–0,25 мг на дозу в неделю
Ропинирол	3–12 мг (в 3 приема)	Начальная доза 0,25 мг (до 3 раз в день), медленное повышение на 0,25 мг на дозу в неделю
Пирибедил	150–250 мг (в 3 приема)	Начальная доза 50 мг (1 раз в день); медленное повышение на 50 мг в неделю до 150 мг в сочетании с препаратами леводопы и до 250 мг в виде монотерапии

реических, миоклонических, торсионно-дистонических. Основные принципы коррекции двигательных осложнений, связанных с приемом леводопы, рассматриваются ниже в разделе, посвященном ведению больных на поздней стадии болезни Паркинсона.

Подбор индивидуальной дозы леводопы необходимо осуществлять постепенно. Обычно терапию начинают с 50–100 мг препарата в пересчете на чистую леводопу (1/2–1/4 таблетки Мадопара-125, Мадопара-250, накома или синемета) 3 раза в сутки. В дальнейшем при отсутствии или недостаточности эффекта дозу леводопы еженедельно увеличивают на 50–150 мг. Если ожидаемый эффект не наступает при приеме 1000 мг (по данным некоторых авторов, 1500 мг) препарата в сутки, то дальнейшее увеличение дозы является нецелесообразным, и врачу следует еще раз задуматься о правильности поставленного им диагноза.

При назначении комбинированных препаратов леводопы следует помнить, что соотношение действующего вещества и ингибитора ДОФА-декарбоксилазы, а также расчет общей дозы препарата в составе каждой лекарственной формы различны: в Мадопаре оно оптимально и составляет 4 : 1 (т.е. в состав таблетки Мадопар-250 входят 200 мг леводопы + 50 мг бензеразида, аналогичная пропорция в Мадопаре-125), тогда как в накоме и синемете – 10 : 1 (в состав таблетки входят

250 мг леводопы + 25 мг карбидопы). Указанные различия следует принимать во внимание при замене одного препарата другим, делая соответствующий перерасчет дозы (так, при переходе с накома или синемета на Мадопар общая доза перерассчитывается в соотношении 1 : 1,25).

Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР)

Первоначально АДР были синтезированы в качестве дополнительного средства терапии развернутых стадий болезни Паркинсона в комбинации с препаратами леводопы. Однако, как было показано в дальнейшем, данный класс препаратов является достаточно эффективным и при использовании в виде монотерапии на ранних стадиях заболевания. Новая волна интереса к использованию АДР возникла в последние годы в связи с экспериментальными доказательствами нейропротекторного действия данной группы препаратов. Первые клинические подтверждения этого важнейшего положения были получены в 2002 г., когда в результате международного рандомизированного исследования было продемонстрировано замедление темпа нейродегенерации у пациентов с болезнью Паркинсона на фоне лечения АДР, верифицированное с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии головного мозга (ОФЭКТ).

Таким образом, в настоящее время группа АДР рассматривается как базовая в общей стратегии лечения болезни Паркинсона на всех ее стадиях, особенно у пациентов молодого возраста, ориентированных на более длительную, многолетнюю перспективу противопаркинсонической терапии.

АДР действуют “в обход” дегенерирующих нигростриарных нейронов, минуя их пресинаптическую часть, непосредственно на дофаминовые (ДА) рецепторы в подкорковых ганглиях. В настоящее время различают два основных класса ДА-рецепторов: D₁ (подгруппы D₁ и D₅) и D₂ (подгруппы D₂, D₃, D₄). D₂-рецепторы широко распространены в нигростриарных, мезолимбических и мезокортикальных путях. Именно со стимуляцией D₂-рецепторов связан симптоматический эффект АДР в отношении ригидности, гипокинезии и тремора.

К преимуществам АДР относятся:

- отчетливая эффективность в отношении тремора (тремор плохо поддается традиционной терапии леводопой);
- отсутствие конкуренции с пищевыми аминокислотами при гастроинтестинальном и гематоэнцефалическом переносе;
- отсутствие необходимости дальнейшего метаболизирования в ЦНС, в том числе с участием окислительных реакций;
- более длительный (по сравнению с леводопой) период полужизни и более длительная тоническая стимуляция постсинаптических рецепторов;
- наличие широкого терапевтического окна в отношении антипаркинсонических эффектов;
- меньший риск развития дискинезий;
- антидепрессивный эффект ряда препаратов (что весьма немаловажно с учетом закономерных изменений в эмоционально-волевой сфере в развернутой стадии болезни Паркинсона);
- нейропротекторное действие (см. выше).

К наиболее распространенным АДР относятся: бромкриптин (парлодел), перголид (пермакс), лизурид

(лизенил), каберголин (кабзар, дости-некс), пирибедил (проноран), ропинирол (реквип), прамипексол (мирапекс), а также применяемый парентерально апоморфин.

Препараты из группы АДР обладают рядом следующих побочных эффектов: тошнота, рвота, сердечные аритмии, постуральная гипотензия, галлюцинации, нарушение сна, периферические отеки, феномен Рейно, легочный и ретроперитонеальный фиброз. Эти эффекты выражены в большей степени у АДР, являющихся производными спорыньи (первые 4 препарата из вышеупомянутого ряда АДР). Для минимизации указанных нежелательных явлений в процессе лечения необходимо проводить весьма медленное наращивание (титрацию) общей суточной дозы препарата (таблица).

В целом при грамотном индивидуальном подборе и постепенном повышении дозы АДР показывают хорошую переносимость и достаточно высокую эффективность. Так, на ранних стадиях заболевания при использовании АДР в виде монотерапии наблюдается отчетливое улучшение суммарных показателей двигательной активности (в среднем на 20%); кроме того, 50–60% таких больных не нуждаются в назначении леводопы к концу третьего года лечения. На поздних стадиях болезни (в сочетании с леводопой) при использовании АДР отмечается сокращение общей длительности периодов выключения на 30–40%, “сглаживаются” двигательные флюктуации, а также достигается возможность снижения общей суточной дозы леводопы на 25–30%.

Ингибиторы MAO-B

Моноаминоксидаза типа B (MAO-B) является одним из ключевых ферментов, обеспечивающих метаболизирование дофамина в мозге до его конечного продукта – гомованилиновой кислоты. Ингибирование фермента позволяет пролонгировать эффекты синаптического дофамина, в чем и состоит смысл использования данных препаратов при паркинсонизме. Немаловажно, что ингибиторы MAO-B явля-

ются антиоксидантами, защитное действие которых неоднократно показано на различных экспериментальных моделях паркинсонизма. В связи с этим в течение длительного времени основным показанием к назначению ингибиторов MAO-B было их возможное нейропротекторное действие у пациентов с болезнью Паркинсона. До настоящего момента, впрочем, не получено убедительных доказательств наличия или отсутствия у них данных свойств.

Наибольшей известностью из ингибиторов MAO-B пользуется препарат селегилин (депренил, юмекс). Традиционная роль селегилина в терапии болезни Паркинсона – лечение начальной стадии заболевания (в том числе в виде монотерапии, средняя суточная доза – 5–10 мг). Однако в связи с достаточно слабым симптоматическим эффектом и недоказанностью нейропротекторного действия ингибиторы MAO-B в последние годы постепенно теряют свою популярность, уступая место другим классам противопаркинсонических средств (в первую очередь – препаратам из группы АДР).

Ингибиторы КОМТ

Данная группа препаратов практически не оказывает непосредственного противопаркинсонического эффекта. Ингибиторы КОМТ были синтезированы для борьбы с осложнениями длительной терапии леводопой. Реализация этой задачи осуществляется за счет торможения катехол-О-метилтрансферазы – фермента, способствующего метилированию леводопы в периферических тканях; результатом использования ингибиторов КОМТ является увеличение количества леводопы в головном мозге. Следовательно, параллельно с назначением препаратов-ингибиторов КОМТ необходимым и возможным является снижение принимаемой дозы препаратов леводопы.

Некоторые ингибиторы КОМТ оказывают только периферическое действие (энтакапон). Эффективная однократная доза энтакапона составляет 200 мг, среднесуточная доза – от 600 до 1200 мг. Препарат оказывает положительное влияние на моторные

флюктуации, особенно при “изнашивании” конца дозы. Другой ингибитор КОМТ – толкапон – в силу своей способности проникать через гематоэнцефалический барьер оказывает как периферическое, так и центральное действие. Толкапон также обладает способностью стабилизировать уровень S-аденил-L-метионина в головном мозге, в связи с чем проявляются антидепрессивные свойства препарата. Несмотря на все указанные преимущества, толкапон обладает достаточно выраженной гепатотоксичностью, в связи с чем его применение в Европе было запрещено.

Холинолитики (антихолинергические препараты)

К числу наиболее распространенных антихолинергических препаратов относятся: тригексифенидил (циклодол, паркопан, ромпаркин, артан и т.д.), бипериден (акинетон, декинет) и трипериден (норактин). Механизм их действия связан с восстановлением баланса между активностью холинергической (относительно преобладающей) и дофаминергической систем в стриарных нейронах. В настоящее время данные препараты применяются реже. Их назначение лимитируется большим числом побочных эффектов – как периферических (нарушение аккомодации, мидриаз, сухость во рту, запоры, задержка мочеиспускания), так и центральных (галлюцинации, нарушение когнитивных функций в связи с усугублением холинергического дефицита в полушарной коре на фоне прогрессирующего атрофического процесса). Прямыми противопоказаниями для назначения холинолитиков являются аденома предстательной железы, глаукома, ряд форм сердечных аритмий, расстройства памяти и атрофические изменения головного мозга по данным нейровизуализации. К числу преимуществ холинолитиков можно отнести их относительно низкую стоимость и достаточно высокую эффективность в отношении тремора покоя – одного из наиболее труднокурабельных симптомов болезни Пар-

кинсона. Рекомендуемая среднесуточная доза для большинства препаратов составляет 4–8 мг.

В целом холинолитики предпочтительнее использовать на ранних стадиях заболевания (главным образом, при преимущественно дрожательных формах болезни), у относительно молодых пациентов (до 65 лет). В настоящее время длительная терапия холинолитиками и прием данных препаратов пожилыми пациентами не рекомендуются.

Амантадины

В настоящее время отмечается несомненный “ренессанс” интереса к данному классу препаратов, связанный с установлением антиэксайтотоксического компонента в механизме действия амантадинов и обусловленного этим нейропротекторного эффекта.

Распространение получили две основные подгруппы данных препаратов: амантадина гидрохлорид (мидантан, вирегит, симметрел) и амантадина сульфат (ПК-Мерц), причем фармакологические свойства амантадина сульфата являются несколько более благоприятными с точки зрения выраженности противопаркинсонического действия и частоты побочных эффектов. Терапевтический эффект амантадинов носит комплексный характер и основан на следующих свойствах: блокирование NMDA-рецепторов глутамата, повышение синтеза дофамина в нигральных нейронах, усиление высвобождения дофаминовых везикул в синаптическую щель и блокирование обратного захвата дофамина в пресинаптические терминалы, мягкое холинолитическое действие.

На ранних и среднетяжелых стадиях заболевания амантадины оказывают умеренный противопаркинсонический эффект, на развернутых стадиях они могут также уменьшать выраженность двигательных осложнений проводимой терапии леводопой. Помимо этого с учетом глутамат-блокирующего действия амантадинов достаточно велика, по-видимому, целесообразность их назначения с целью коррекции имеющихся у больных когнитив-

ных нарушений (обсуждается антибрадифренический эффект препаратов данного класса). Оптимальной дозой является прием 200–300 мг амантадинов в сутки в 3 приема.

В ряду амантадинов отдельно следует упомянуть препарат ПК-Мерц, который доступен как в таблетированной, так и (что особенно ценно) в жидкой форме для внутривенного капельного введения. Жидкий ПК-Мерц – первый парентеральный противопаркинсонический препарат, в связи с чем он является средством выбора в лечении акинетических кризов (250–500 мл внутривенно капельно до 3 раз в день) и других состояний декомпенсации при болезни Паркинсона, требующих интенсивной специфической терапии.

Побочные эффекты редки и проявляются в виде отеков (чаще голеней и стоп), сухости во рту, “мраморности” кожных покровов, нарушений сна, эпизодов возбуждения и галлюцинаций. Обычно амантадины хорошо переносятся больными и в настоящее время являются, пожалуй, одними из наиболее широко назначаемых дополнительных противопаркинсонических препаратов.

Ингибиторы обратного захвата дофамина до настоящего времени не имеют самостоятельного значения в лечении болезни Паркинсона и рассматриваются в большей степени как перспективный новый класс препаратов, ряд из которых проходит сейчас клинические исследования. Частично по своему механизму действия к данному классу противопаркинсонических средств могут быть отнесены и рассмотренные выше амантадины. Также в стадии разработки находятся препараты принципиально нового класса – **антагонисты 2A-аденозиновых рецепторов** (A_{2A}). Их внедрение связано с открытием реципрокных антагонистических взаимоотношений между 2A-аденозиновыми и D_2 -дофаминовыми рецепторами мембран стриопаллидарных нейронов и, соответственно, с противоположными эффектами в отношении активации клеточной аденилатциклазы. Предварительные данные свидетельствуют в

пользу улучшения общих моторных функций и возможного нейропротекторного действия, оказываемого A_{2A} -антагонистами при болезни Паркинсона, однако окончательное заключение об эффективности этих препаратов потребует определенного времени и завершения проводимых клинических испытаний.

Несмотря на значительные успехи в лечении болезни Паркинсона и улучшении качества жизни больных, достигаемые с помощью вышеупомянутых препаратов, в целом современные терапевтические возможности все же не позволяют с достаточной эффективностью предотвращать дальнейшую дегенерацию дофаминергических нейронов и прогрессирование болезни. В связи с этим в настоящее время разрабатывается целый ряд новых противопаркинсонических средств, ориентированных не столько на симптоматический эффект, сколько на **патогенетические основы болезни**. Среди них можно упомянуть разработку новых антиоксидантов (в том числе из группы ингибиторов MAO-B), антагонистов глутаматных рецепторов, обладающих антиэксайтотоксическими свойствами (рилузол, ремасемид), нейротрофических препаратов (нейропептиды), антиапоптозных средств. Несомненно, будущее в терапии болезни Паркинсона связано с рациональной комбинацией симптоматических средств с препаратами, воздействующими на различные звенья патогенеза болезни.

Лечение ранней стадии болезни Паркинсона

Тактика лечения пациента на ранних стадиях заболевания предполагает предварительную оценку возраста больного, степени выраженности основных симптомов паркинсонизма и состояния когнитивных функций. У молодых сохранных пациентов обычно рекомендуют проведение монотерапии препаратами из группы АДР с подключением при необходимости амантадинов, холинолитиков или ингибиторов MAO-B. Для усиления эффекта проводимой монотерапии или

минимальной комбинированной терапии (без участия леводопы) важное значение имеют различные немедикаментозные методы – лечебная физкультура, психотерапия, соблюдение необходимого режима (достаточный сон, исключение сверхурочных работ, ночных дежурств и т.д.), участие пациента в соответствующих обучающих программах и тренингах.

Одним из ключевых вопросов, по поводу которых до сих пор не существует единого мнения, состоит в том, когда же следует начинать терапию препаратами леводопы. Большинство специалистов считают, что на практике во избежание раннего появления ряда рассмотренных выше проблем (лекарственные дискинезии, флюктуации симптомов и др.) назначение леводопы, особенно у молодых больных, не следует форсировать – во всяком случае до тех пор, пока удастся с помощью других средств первого ряда (таких как АДР) обеспечивать достаточный уровень функциональной активности и самообслуживания больного. Присоединение препаратов леводопы к терапии необходимо при наличии двигательных нарушений, которые уже существенно влияют на возможность ведения независимого образа жизни и не могут быть купированы приемом других противопаркинсонических средств, однако еще до того, как пациент достигает 3-й стадии заболевания по функциональной шкале Hoehn & Yahr.

Несколько иначе решается данный вопрос у пациентов с болезнью Паркинсона в более позднем возрасте. Больным старше 70 лет, имеющим меньшую ожидаемую продолжительность жизни и, как правило, более выраженные когнитивные нарушения, показано начало терапии непосредственно с препаратов леводопы, в том числе с ее пролонгированных форм, с целью профилактики двигательных флюктуаций (в случае, если такая терапия хорошо переносится больным и обеспечивает “равномерность” эффекта на протяжении суток). Леводопу у таких пациентов должна назначаться в минимально эффективной дозе.

Ввиду большей вероятности развития галлюцинаций и иных осложнений дополнительное назначение АДР, амантадинов и особенно холинолитиков должно производиться с исключительной осторожностью; последней группы препаратов в пожилом возрасте необходимо по возможности избегать – особенно при длительном, многолетнем лечении.

Лечение поздней стадии болезни Паркинсона

Поздняя стадия болезни Паркинсона в связи с тяжестью дегенеративных изменений мозга и необходимостью длительного приема препаратов леводопы закономерно сопровождается развитием разнообразных дополнительных проявлений (двигательные флюктуации, дискинезии, феномен “примерзания”, падения, расстройства сна, депрессия и др.), часть из которых является прямым следствием собственно противопаркинсонической терапии. Для коррекции двигательных флюктуаций и дискинезий обычно рекомендуется дополнительное назначение препаратов, продлевающих действие леводопы (группа АДР, амантадины) или стабилизирующих ее концентрацию в крови (ингибиторы КОМТ), увеличение кратности приема препаратов леводопы с перераспределением общей суточной дозы, комбинация обычной леводопы с ее пролонгированными и быстрорастворимыми формами. Нередко в процессе такой комбинированной терапии (особенно в сочетании с АДР и ингибиторами КОМТ) удается несколько снизить общую суточную дозу леводопы при удовлетворительном контроле моторных симптомов. В случае необходимости могут быть назначены разнообразные “корректоры” дискинезий и дистоний – антиконвульсанты (клоназепам, гексамидин), миорелаксанты и др. Важным немедикаментозным способом, обеспечивающим более “предсказуемый” эффект леводопы, является соблюдение диеты с пониженным содержанием белков.

Весьма серьезной проблемой на поздних стадиях болезни Паркинсона

является развитие (или усиление) постуральной неустойчивости. Нарушение постуральных рефлексов является крайне мучительным симптомом для пациентов, поскольку обуславливает такие инвалидизирующие проявления болезни, как частые падения (особенно при внезапных изменениях положения тела), нарушения ходьбы с выраженными про-, ретро- и латеропульсиями, “застывания” при ходьбе, изменение позы тела. Следует отметить, что нарушение равновесия и падения при болезни Паркинсона плохо поддаются воздействию традиционной дофаминергической терапии. Предполагается, что это может быть обусловлено вовлечением в патологический процесс норадренергических структур. В этой связи рекомендуется добавление к схеме лечения препаратов, усиливающих дофаминергическую передачу (идазоксан, дроксидопа, некоторые агонисты дофаминовых рецепторов с соответствующим нейрофармакологическим профилем – например, проноран). Существенное внимание в коррекции постуральных нарушений уделяется использованию специфических немедикаментозных подходов (применение биоуправления по стабилотрамме, специальных комплексов лечебной физкультуры и т.д.).

На поздней стадии болезни Паркинсона приходится также уделять особое внимание терапии психических осложнений (в этих случаях необходима отмена, последовательно, холинолитиков, селегилина, амантадина, АДР, при необходимости – назначение клозапина, оланзапина, тиаприда и других “атипичных” нейролептиков), а также борьбе с нередко развивающейся ортостатической гипотензией (у таких больных назначаются флудрокортизон, симпатомиметик мидодрин, рекомендуется увеличение приема с пищей поваренной соли, жидкости, кофе, ношение специальных чулок или эластичное бинтование голеней).

Наконец, в случае отсутствия достаточного эффекта от консервативной терапии и развития некупируемых двигательных осложнений болезни может быть рассмотрен вопрос об

оперативном лечении. Два используемых в настоящее время нейрохирургических подхода – стереотаксическая деструкция определенных групп ядер таламуса, бледного шара, субталамической области либо хроническая высокочастотная электростимуляция глубоких структур мозга с использованием имплантированных электродов – относятся к методам **функциональной нейрохирургии** и имеют целью прерывание патологически функционирующих паллидо-таламо-кортикальных нейрональных “контуров”. Использование данных операций во многих случаях сопровождается уменьшением выраженности тремора и других моторных проявлений болезни Паркинсона, в том числе леводопы-индуцированных дискинезий и двигательных флюктуаций, что позволяет сочетать нейрохирургический подход с традиционной фармакотерапией болезни. Еще один метод нейрохирургического лечения – внутримозговая имплантация эмбриональных дофаминпродуцирующих мезенцефалических клеток – является, несомненно, перспективной технологией, которая, однако, не выходит пока за пределы чрезвычайно ограниченных экспериментальных протоколов. Весьма вероятно, что будущее в хирургическом лечении болезни Паркинсона принадлежит интенсивно разрабатываемым в настоящее время технологиям стволовых клеток, имеющих высокий потенциал пролиферации и рассматриваемых как уникальный источник заместительной тканевой терапии.

Таким образом, после произошедшей в 60–90-х годах XX столетия “революции” в терапии болезни Паркинсона, связанной, в первую очередь, с раскрытием основных звеньев ее патогенеза и внедрением в практику различных классов дофаминергических средств, современная неврология стоит на пороге нового крупного шага в борьбе с этим тяжелым страданием в связи с перспективами разнообразных методов нейропротекции, развитие которых предопределяется общим прогрессом комплекса нейронаук. ●



ПК-Мерц

Антагонист глутамата



Лечение паркинсонизма, в том числе тяжелых форм, дискинезий различного генеза (вызванных приемом леводопы, нейролептиков и т.д.), коррекция нарушений сознания и бдительности (после травматического или сосудистого повреждения головного мозга)

Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КгаА (Германия, Франкфурт-на-Майне) Представительство в России - (095) 257 38 10, www.merz.ru

