

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАРКИНСОНИЗМА

В.Я. Неретин
МОНИКИ

Паркинсонизм – тяжелое прогрессирующее заболевание ЦНС у людей среднего и пожилого возраста, характеризующееся двигательными расстройствами в виде гипокинезии, ригидности, дрожания и постуральной неустойчивости (нарушение приспособления мышцы к ее меняющейся длине). Распространенность паркинсонизма составляет 120 человек на 100 тыс. населения (0,12%). Экстраполируя эти данные, следует заключить, что в Московской области на 6,5 млн. человек приходится около 8 тыс. больных паркинсонизмом. Паркинсонизм включает: болезнь Паркинсона (первичный, идеопатический паркинсонизм); симптоматический паркинсонизм (вторичный, сосудистый); постинфекционный, токсический (марганец, окись углерода); лекарственный (нейролептики). Болезнь возникает в результате утраты пигментированных клеток в черной субстанции, продуцирующих дофамин. Клинические формы: акинетико-ригидная, ригидно-дрожательная, дрожательная. Клинические стадии: I-я – умеренно выраженные симптомы, не влияющие на профессиональные возможности и социально-бытовую активность больного; II-я – больной утрачивает способность выполнять профессиональные и некоторые бытовые навыки; III-я – больной теряет способность к самообслуживанию.

Прежде чем приступить к изучению вопросов терапии паркинсонизма, необходимо ознакомиться с механизмами синаптической передачи нервного возбуждения, а также с определением понятия: антихолинэстеразные и антихолинергические (холинолитики) средства. Основная единица нервной ткани – нейрон (тело клетки, дендриты, аксон). Нервные импульсы идут в направлении от клетки по аксону к другой клетке и к ее дендритам. Место соприкосновения аксона с другой клеткой носит название "пуговка" или синапс. В синапсах содержатся нейромедиаторы, при помощи которых осуществляется передача нервного возбуждения в ЦНС, ПНС и в нервно-мышечных тканях. Нейромедиаторами являются: дофамин, ацетилхолин, катехоламины – норадреналин, адреналин, ГАМК.

Нервное возбуждение в организме распространяется по нейрональной цепи нисходяще – от дофаминергических синапсов (в головном мозге) до холинергических (в тканях). Таким образом, по характеру нейромедиаторов различают следующие виды синапсов:

- холинергические – содержат нейромедиатор ацетилхолин. (Холинергический – чувствительный, возбуждаемый ацетилхолином. Ergon – возбуждение);
- дофаминергические – в качестве медиатора содержат дофамин. В дофаминергическом синапсе нейромедиатором служит дофамин, который является предшественником норадреналина и ос-

новным передатчиком нервного возбуждения в подкорковых образованиях.

Схема преобразования: меланин → тирозин → дофа → дофамин → норадреналин → адреналин.

Ацетилхолин в малых дозах является передатчиком нервного возбуждения, а в больших дозах – блокирует передачу возбуждения, под действием фермента холинэстеразы разрушается, образуя холин и уксусную кислоту. Для того, чтобы предотвратить или подавить (инактивировать, ингибировать) активное, разрушительное действие холинэстеразы применяют антихолинэстеразные вещества, вследствие чего разрушается холинэстераза и увеличивается количество ацетилхолина, усиливая его действие на органы и ткани.

К антихолинэстеразным веществам относятся: физостигмин, галантамин, прозерин, оксазил, калимин (местинон), стефаглабрин, дезоксипеганин, фосфакол и др. При паркинсонизме антихолинэстеразные вещества, подавляя фермент холинэстеразу, увеличивают количество ацетилхолина, а следовательно, усиливают его действие в передаче патологических импульсов на мышцы, тем самым усугубляя двигательные нарушения. Таким образом, применение антихолинэстеразных средств при паркинсонизме противопоказано.

При дефиците дофамина в дофаминергических синапсах, расположенных в корковых и подкорковых структурах головного мозга, по нейрональной цепи в нижележащие отделы, т.е. в холинергические синапсы, находящиеся в органах и тканях организма, не передается импульсация или передается искаженной, неравномерной, патологической. В то же время в холинергических синапсах ацетилхолин, как медиатор, продолжает активную передачу нервных импульсов к мышцам и тканям организма, поступившим из дофаминергических синапсов, но уже видоизмененную, патологическую, вызывающую двигательные нарушения. Следовательно, чтобы ослабить влияние патологической импульсации на мышцы, необходимо уменьшить чувствительность органов и тканей к воздействию ацетилхолина. С этой целью используются препараты (холинолитики), блокирующие холинорецепторы, через которые под воздействием ацетилхолина осуществляется нервное возбуждение. Тем самым уменьшается чувствительность органов и тканей к ацетилхолину.

К холинолитикам или холинолитическим средствам относятся: атропин, препараты красавки, скополамин, дурман, белена, платифиллин, циклодол, тропацин, динезин, ридиол, амизил, димедрол и др.

Лечение паркинсонизма многосложно, противоречиво, патогенетические механизмы до сих пор не изучены до конца. Многолетний клинический эксперимент продолжается.

Прежде чем приступить к ознакомлению с новыми принципами терапии паркинсонизма, выводами на основании многолетнего клинического опыта с новыми современными препаратами (кото-

рых появилось бесчисленное множество – это говорит о том, что терапия недостаточно эффективна и идет поиск новых фармакологических средств), мы рассмотрим использование антипаркинсонических средств не в порядке эффективности действия, а в историческом аспекте, т.е. по временным этапам их внедрения.

Суть дела в том, что на протяжении десятилетий всякий вновь внедренный в клиническую практику препарат давал тот или иной эффект. Но по истечении некоторого времени выявлялись непредсказуемые побочные эффекты и грубые осложнения. Так наблюдалось при применении практически каждого вновь используемого препарата. Поэтому, ознакомившись с большим арсеналом средств, врачу предстоит в каждом отдельном случае выбор назначаемого препарата с учетом показаний, противопоказаний, скорости возникновения и степени возможных осложнений, а также выработанных на сегодняшний день рекомендаций.

Итак, основной принцип фармакотерапии паркинсонизма – возмещение дофамина и подавление холинергической активности (т.е. снижение чувствительности тканей к действию ацетилхолина). Лечение холинолитиками (циклодол, артан, норакин, паркопан, динезин, ромпаркин, тропацин, ридиол и др.) по 1/2 таб. 3 раза в день. Если в течение первых 3-4 недель не наблюдается эффекта, дозу увеличивают до 1 таб. (0,002) 3 раза в день. Индивидуальная чувствительность к холинолитикам различна, поэтому при длительном лечении каждые 4-6 мес. проводят замену холинолитиков. В пожилом возрасте (60-75 лет и старше) – не применять, т.к. усиливается когнитивная функция и появляются психические нарушения вплоть до деменции. Противопоказаниями являются: глаукома, аденома предстательной железы. Возможны осложнения: сухость во рту, затуманивание зрения (нарушение аккомодации), ослабление перистальтики кишечника (запоры), головокружение, атаксия, задержка мочеиспускания.

При недостаточном лечении холинолитиками (т.е. если не наблюдается эффекта от лечения в течение 3 мес. приема по 1 таб. 3 раза в день) следует добавить препараты амантадинового ряда (антивирусные препараты): мидантан, симметрел, глудантан, амантадин и др. Это быстродействующие препараты, они стимулируют выделение дофамина из нейрональных депо, повышают чувствительность дофаминергических рецепторов к дофамину и усиливают антихолинергический эффект (т.е. подавляют чувствительность тканей к действию ацетилхолина).

Первоначально назначают небольшую дозу мидантана: по 1/2 таб. 1 раз в день, в течение 1 недели. В последующие 2 недели при необходимости ежедневно увеличивают дозу, доведя до 1 таб. 3 раза в день (1 таб.=200 мг. Суточная доза – 600 мг). Если в течение первых 3 недель не наступает эффекта от лечения, то его прекращают! Если же лечение эффективно, но появляются осложнения (синюшная окраска кожных покровов и слизистых, пастозность или отеки кистей и стоп, зрительные иллюзии, ортостатическая гипотония), препарат временно отменяют или снижают дозу.

Осложнения вскоре исчезают. У ряда больных длительный прием (6-12 мес.) мидантана перестает оказывать положительное действие. Следует сделать перерыв на 1-2 мес. (после чего противопаркинсоническое влияние препарата возобновляется) или перейти на лечение препаратом L-дофа.

Если лечение холинолитиками и амантадиновыми препаратами (мидантан и др.) неэффективно, то необходимо использовать дофаминергическое средство – L-дофа и его аналоги: леводопа, левопра, допаркин, мадопар, пармидин и др. Поскольку дофамин не проникает через ГЭБ, пользуются его предшественником – диоксифенилаланином (дофа), который содержится в препарате L-дофа. Дофа в составе препарата L-дофа проникает через ГЭБ и под действием фермента дофа-декарбоксилазы превращается в дофамин. В мозговую ткань поступает не более 1/5 части принятого внутрь L-дофа. Максимальная суточная доза не должна превышать 3 граммов (3000 мг.). Нередко в медицинской практике применяют и по 4-5 г. в сутки, но эти дозы губительны для организма, т.к. вызывают раннее развитие осложнений.

Наиболее приемлемый и щадящий вариант – лечение начинать с малых доз, постепенно их увеличивая: 1-я неделя – по 0,125 г 3 раза в день; 2-я неделя – увеличить утренний прием на 0,125 г; 3-я неделя – увеличить дневной прием на 0,125 г; 4-я неделя – увеличить вечерний прием на 0,125 г. Все следующие недели в такой же последовательности увеличивать дозу на 0,125 г, доведя при необходимости до 3 граммов в сутки.

Следует отметить, что по истечении нескольких месяцев эффект от лечения L-дофа заметно падает (эффект "изнашивания"). В этих случаях следует добавить препарат амантадинового ряда (мидантан). При приеме L-дофа нельзя применять витамин B₆ (пиридоксин), т.к. он блокирует L-дофа.

Противопоказаниями являются меланома и доброкачественные пигментные пятна. L-дофа в 80-90% под воздействием периферической дофа-декарбоксилазы в желудочно-кишечном тракте подвергается декарбоксилированию, т.е. уже превращается в дофамин, который не проникает через ГЭБ, а остается в кишечнике. Его избыток вызывает осложнения в виде желудочно-кишечных расстройств: горький вкус и сухость во рту, отрыжка, икота, слюнотечение, боли в животе, диарея, тошнота, рвота (лечение: промывание желудка, аминазин, прием препарата после еды); нарушений ритма сердечной деятельности, колебаний АД; ортостатической гипотонии, симпато-адреналовых кризов (лечение: новокаиномид, обзидан, дифенин, пирроксан); неврологические осложнения – тремор, скрежетание зубами, усиление тремора, спазм икроножных мышц, мышечные боли, задержка или недержание мочи (снимают применением галоперидола, элениума, при болях – сирдалуда, баклофена, диазепама).

Перечисленные осложнения относят к "периферическим" побочным эффектам. L-дофа также может быть в избытке превращена в дофамин в дофаминергических нейронах мозга, вызывая

"центральные" осложнения в виде: хореоатетоидных гиперкинезов, акатизии, эйфории или депрессии, слуховых и зрительных галлюцинаций, суицидальных попыток.

Если у больного от приема L-дофа возникли выраженные, с трудом поддающиеся лечению расстройства желудочно-кишечного тракта, нервной или сердечно-сосудистой системы, то L-дофа следует отменить и заменить ее дофасодержащими средствами, т.е. комплексным препаратом, содержащим в своем составе L-дофа в сочетании с дофа-декарбоксилазой (ингибитором). Это обеспечивает сохранение больших количеств L-дофа в организме, а следовательно, и головном мозге. С этой целью в лечебной практике в качестве ингибитора, подавляющего декарбоксилазу, применяют бензеразид и карбидопа. Лечебными препаратами, включающими в себя эти ингибиторы, являются мадопар и наком (синемет). Мадопар-125 содержит в одной капсуле 100 мг L-дофа и 25 мг ингибитора бензеразид (соотношение 4:1), мадопар-250 – 200 мг L-дофа и 50 мг ингибитора бензеразид (соотношение 4:1), наком (синемет) – 250 мг L-дофа и 25 мг ингибитора карбидопа (соотношение 10:1).

Следует знать, что при замене "чистой" L-дофа мадопаром или накомом строго необходимо производить перерасчет доз, т.к. при приеме этих препаратов наблюдается пятикратное увеличение их активности в связи с наличием ингибитора дофа-декарбоксилазы. Пример: если у больного возникли осложнения в результате длительного приема L-дофа при максимальной суточной дозе 3000 мг (3 г), то ее замена мадопаром или накомом (синеметом) должна быть в дозах в 5 раз меньше, чем применяемые дозы L-дофа, т.е. 600 мг в сутки. Так, например, наком следует назначать не более 2,5 таб. (1 таб. + 1 таб. + 0,5 таб.) в сутки, т.е. 62 мг.

Однако нередко (по-видимому, в силу индивидуальных невыявленных особенностей организма) фармакологический эффект от мадопара или накома (синемета) непредсказуемо увеличивается не в 5 раз, а во много крат больше. Поэтому прием этих препаратов надо начинать очень осторожно, малыми дозами. Примечательно, что при приеме этих препаратов частота "периферических" осложнений резко снижается и наблюдается только в 4-6% случаев. В то же время в головном мозге количество L-дофа увеличивается в 4-5 раз, что приводит к избытку дофамина и вызывает ранее перечисленные тяжелые "центральные" осложнения. Следует заметить, что при лечении мадопаром или накомом показано применение витамина B₆.

К сожалению, ни холинолитики, ни L-дофа, ни дофаминсодержащие препараты не останавливают прогрессирования заболевания, а только затормаживают быстрое, порой галопирующее, его течение, продлевая сроки жизни больным. Период максимального эффекта действия этих препаратов в среднем составляет 3-5 лет, а через 8-10 лет наступает инвалидизация. Невольно возникает вполне логичный вопрос: почему же рекомендуется начинать лечение с L-дофа, а не с мадопара или накома, коль скоро эти препара-

ты нового поколения более эффективны? Не целесообразнее ли начинать с них?

Во-первых, L-дофа легче и проще регулируется в подборе дозировки. Мадопар и наком, хотя и вызывают быстрый и лучший эффект у отдельных больных, по истечении некоторого времени, в силу индивидуальных особенностей организма, у многих вызывают грубейшие осложнения вследствие непредвиденной чрезмерной активности этих препаратов. Поэтому подбор дозы (а она должна быть минимальной, примерно 1/4 доля от рекомендуемой) и ее дальнейшее увеличение должны быть под строжайшим наблюдением и контролем врача и только в стационарных условиях, а в поликлинике чревато тяжелыми последствиями, но все же допустимо при условии регулярного, ежедневного наблюдения за больным. Во-вторых, длительный прием L-дофа, мадопара и накома вызывает одностипные осложнения. Но осложнения от приема мадопара и накома более тяжелые. И наконец, в-третьих, эффект "изнашивания", т.е. угасание терапевтической активности, наступает значительно раньше у мадопара и накома. Стало быть, сроки жизни больного сокращаются.

Таким образом, взвешивая все положительные и отрицательные характеристики действия этих препаратов, врач самостоятельно принимает решение о назначении того или иного препарата.

На фоне многолетней дофа-терапии у большинства больных, помимо возникающих осложнений, наблюдаются еще своеобразные синдромы: "утренняя акинезия" до приема лекарства; "изнашивания" эффекта дозы, когда действие препарата прекращается задолго до очередного приема; дискинезия, наступающая через 30-60 мин. после приема лекарства; феномен "включения-выключения", когда начинающийся эффект от принятой дозы внезапно заканчивается; "застывание", возникающее неожиданно на фоне удовлетворительной двигательной активности.

В целях предотвращения или уменьшения вышеперечисленных синдромов и особенно синдрома "изнашивания", последние 3 десятилетия используют ингибиторы MAO (моноаминоксидаза) — фермент, инактивирующий (подавляющий) норадреналин, дофамин, серотонин. MAO активно инактивирует, подавляет дофамин, а чтобы снять его подавляющее влияние, применяют препараты, которые блокируют его действие, так называемые ингибиторы MAO, которыми являются антидепрессанты: ниламид, нуредаль, сиднофен, индопан и др. Наиболее эффективным ингибитором из них, получившим широкое распространение, является селеджилин (синонимы: селегилин, депренил, юмекс), который предохраняет дофамин от расщепления.

Депренил (юмекс) в сочетании с мадопаром дает лучший терапевтический эффект, позволяет снизить дозу мадопара, тем самым уменьшить побочные явления. Прием по 1 таб. (5 мг) 2-3 раза в день. При необходимости допустим прием 8 таблеток в сутки. Де-

пренил можно использовать в начальной стадии заболевания в качестве монотерапии.

Помимо этого, для замедления быстрого прогрессирования паркинсонизма, в последнее время рекомендуется применять в виде монотерапии и в комплексном лечении с мадопаром: депренил – 10 мг. и токоферол – 2000 МЕ 1 раз в день. (Токоферол – витамин Е – антиоксидант).

При неудовлетворительном лечении паркинсонизма холинолитиками, препаратами L-дофа и дофаминсодержащими препаратами за последние годы применяются стимуляторы дофаминергических рецепторов: бромкриптин (парлодел), перебедил, ларготрил, перголид, лизурид, апоморфин.

Бромкриптин – дериват спорыньи. Назначают в первые 2 недели по 1/2 таб./сут. Следующие 2 недели – по 1 таб. (2,5 мг), а затем каждые 4 недели увеличивают на 2,5 мг и доводят до 20 мг в сутки.

При недостаточной эффективности лекарственной терапии, что наблюдается у большинства больных, применяют хирургическое лечение. Проводится стереотоксическое разрушение вентролатеральных ядер зрительного бугра. Улучшение продолжается 3-5 лет, затем наступает рецидив.

Многолетний опыт применения противопаркинсонических средств, всестороннее изучение клинических проявлений и патогенеза заболевания внесли за последние годы существенные коррективы в лечение и позволили сделать определенные выводы.

Основной принцип патогенетической терапии паркинсонизма состоит в возмещении дефицита дофамина и подавлении чувствительности тканей к действию дофамина и ацетилхолина.

Эффективность всех современных антипаркинсонических средств невелика; у 25-35% больных должного клинического эффекта не отмечается.

Длительный, постоянный прием любого антипаркинсонического средства через 3-5 лет приводит к снижению эффективности лечения, а через 5-7 лет наступает полная невосприимчивость.

Холинолитик, независимо от наблюдаемого клинического эффекта, должен быть заменен другим холинолитиком через каждые 6 мес.

Все антипаркинсонические препараты при длительном приеме у большинства больных (80-95%) вызывают возникновение значительных побочных явлений (осложнений).

Количественное содержание дофамина в организме, а точнее в дофаминергических синапсах, в норме должно быть строго сбалансированным. Снижение или полное отсутствие его вызывает грубые двигательные нарушения (брадикинезию, тремор, ригидность).

Избыток дофамина приводит к появлению "центральных нарушений" (о чем свидетельствует передозировка дофа-препаратов). В то же время холинергические синапсы (на периферии), получая патологические импульсы от дофаминергических синапсов при посредстве ацетилхолина, усиливают и передают эти патологические

импульсы тканям и мышцам, утяжеляя болезненное состояние. Более того, патологически измененная дофаминная импульсация резко снижается при дефиците дофамина, т.е. в холинергические синапсы поступает значительно меньший поток импульсаций. Следовательно, для дальнейшей передачи импульсов к мышцам требуется значительно меньшее количество ацетилхолина и он накапливается в избытке, а избыток ацетилхолина вообще блокирует нервную проводимость.

При лечении идиопатического (первичного) паркинсонизма – болезни Паркинсона не рекомендуется применять дофаминсодержащие препараты, которые вызывают у больных тяжелейшие необратимые осложнения. Этим больным лечение надо начинать с препаратов-ингибиторов МАО – юмекс (депренил), сочетая их с холинолитиками (циклодол, амизил, тропацин и др.) и антиоксидантами – токоферол (витамин Е).

И наконец, больным, впервые обратившимся к врачу с начальными проявлениями паркинсонизма и ранее не принимавшим антипаркинсонические средства, рекомендуется начинать лечение делагилом (хингамином) – противомаларийными препаратами (механизм действия неясен), что позволит больному продлить время до приема антипаркинсонических средств. Лечение делагилом: первые 3 дня по 1 таб. (0,25 г) 3 раза в день. Последующие 5 дней по 1 таб. 2 раза в день. В дальнейшем – по 1 таб. 1 раз в день. Дополнять: витамин В₆ 2 мл – 5%, внутримышечно №20, сосудистые препараты, оротат калия 0,5 г 2 раза в день.